МІНІСТЕРСТВО УКРАЇНИ З НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ
ТА У СПРАВАХ ЗАХИСТУ НАСЕЛЕННЯ ВІД НАСЛІДКІВ
ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

МЕДИЧНІ НАСЛІДКИ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

ЗА РЕДАКЦІЄЮ

О.Ф.Возіанова
Академія медичних наук України

В.Г. Бебешка
Науковий центр радіаційної медицини АМН України

Д.А. Базики
Науковий центр радіаційної медицини АМН України

«ДІА»
КИЇВ • 2007

ББК

61.616.03.57.089+612.014.481-482.577.1

Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешка, Д.А. Базики. — Київ: ДІА, 2007. — 800 с.
ISBN 978-966-8311-37-6

В монографії підведено підсумки 20-річних досліджень медичних / наслідків Чорнобильської катастрофи: дозиметричних, епідеміологічних, клінічних, радіобіологічних. Розглянуто актуальні медичні проблеми віддаленого післяаварійного періоду.

Для науковців та лікарів, які цікавляться проблемами радіаційної медицини.

20 річниці Академії медичних наук України присвячується

ЗА РЕДАКЦІЄЮ

О.Ф. ВОЗІАНОВА
Академія медичних наук України

В.Г. БЕБЕШКА
Науковий центр радіаційної медицини АМН України

Д.А. БАЗИКИ
Науковий центр радіаційної медицини АМН України

Відповідальний секретар

А.А. ЧУМАК
Науковий центр радіаційної медицини АМН України

ISBN 978-966-8311-37-6

© Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 2007
© ТОВ "ДІА", 2007

ВСТУП

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), яка сталася 26 квітня 1986 року, стала найбільшою в світовій історії (7-й рівень за шкалою МАГАТЕ). До того часу найбільшою вважалася Киштимська аварія на Південному Уралі (6-й рівень). Аварія безпосередньо торкнулася населення великих територій трьох держав — України, Білорусі та Російської Федерації. 20 роковини Чорнобильської катастрофи є певним етапом, що дозволяє провести неупереджений аналіз її наслідків, дати оцінку ефектам опромінення, дії факторів аварії на здоров'я населення найбільш постраждалих країн та на глобальні процеси.

Станом на 01.01.2001 р. кількість постраждалих в країні становила 3 млн. 427 тис. чоловік, у тому числі 1 млн. 260 тис. дітей. У ліквідації аварії та її наслідків брали участь 340 тис. чоловік. На забруднених територіях, поділених на 4 зони, мешкало близько 2 млн. 330 тис. чоловік, із них: 1,8 млн. чоловік потерпілих і 580 тис. дітей у віці до 18 років. Забрудненою радіоактивними речовинами водою Дніпра користується понад 35 млн. жителів України.

Аварія стала причиною деформації демографічної поведінки багатьох сімей, негативним чинником погіршення стану здоров'я населення, зростання його смертності, особливо дитячої, як у районах радіоактивного забруднення, так і в групах осіб, що постраждали. Її негативний вплив на здоров'я населення відзначається тривалістю, його відчуватимуть не лише нинішнє, але й майбутні покоління.

Медичні наслідки аварії стали предметом багатьох досліджень. Понад три перших роки після аварії заходи щодо послаблення її наслідків розглядалися Радянським Союзом винятково як його справа. На першій міжнародній конференції, присвяченій ефектам дії Чорнобильської аварії, в Києві, у травні 1988 р., було наведено, в основному, результати роботи радянських вчених та лікарів. Починаючи з 1990 р. почало розвиватися міжнародне співробітництво, що відіграло важливу роль в оцінці наслідків аварії для здоров'я. Основними напрямками стали ефекти, що вже раніше пов'язували з дією іонізуючого опромінення — зміни гематологічних показників, частота лейкемії та раків, дитяча смертність та генетичні ефекти, а також дискусійне питання про наявність ушкодження мозку в пренатальному періоді.

У 1990–1991 рр. Міжнародне агентство з атомної енергії (МАГАТЕ) на прохання уряду СРСР організувало Міжнародний чорнобильський проект для оцінки розробленої в Радянському Союзі концепції безпечного проживання населення на забруднених територіях і ефективності заходів щодо захисту його здоров'я. Це було перше міжнародне дослідження медичних наслідків (інших, ніж рак та інші захворювання щитоподібної залози) серед репрезентативної вибірки населення на забруднених і контрольних територіях. Висновок з цього проекту полягав у тому, що істотні порушення здоров'я населення забруднених і контрольних районів не можна віднести до впливу опромінення.

У період з 1992 по 1995 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) здійснила Міжнародну програму по медичних наслідках аварії (ІРНЕСА). Був реалізований ряд проектів з аналізу методів реєстрації захворюваності і ретроспективної оцінки доз опромінення.

У 1991–1996 рр. Меморіальний японський фонд охорони здоров'я Сасакава профінансував найбільшу програму медичного обстеження дітей. У ході цієї програми були створені п'ять обласних діагностичних центрів у Білорусі, Росії та Україні, оснащених сучасним мобільним устаткуванням. Ці дані є актуальними і на поточний час. Так, наприклад, гемато-

логічне дослідження 118773 дітей, проведене за міжнародною програмою меморіального фонду Сасакава в п'ятьох медичних центрах Білорусі, Росії та України, показало, що частота гематологічних порушень не залежала від рівня забруднення місцевості ^{137}Cs на момент аварії або на момент обстеження, чи від концентрації ^{137}Cs в організмі.

В період після 1991 р. у постраждалих було зареєстровано ряд захворювань, що не були прогнозованими в попередніх передбаченнях, насамперед драматичне зростання частоти раку щитоподібної залози у дитячого населення. У ряді досліджень на базі аналізу офіційної медичної статистики та даних реєстрів повідомлялось про погіршення здоров'я і зростання числа непухлинних захворювань серцево-судинної, травної й ендокринної систем в учасників ліквідації наслідків аварії та населення на забруднених територіях у порівнянні з тими ж показниками у всього населення відповідних країн. Відзначена також підвищена частота психічних розладів і випадків втрати працездатності.

Після 1996 р. співробітництво в галузі медицини прийняло розгалужений характер. До числа найбільших слід віднести дослідження в рамках Франко-Німецької ініціативи, що проводилося з 1998 по 2004 рр. Міністрами екології Франції та Німеччини було запропоновано визначення дійсно існуючої опублікованої інформації про радіаційні ефекти, накопичення її, створення міжнародно доступної бази даних про радіаційні ефекти опромінення, яка стала б основою для планування наукових досліджень у майбутньому. Після ініціативи президента України місцем створення такої міжнародної медичної бази було визначено Чорнобильський центр. Здійснення проекту дозволило в єдиному статистичному форматі оцінити наявні ефекти Чорнобильської аварії у населення. До найбільших епідеміологічних проектів належать дослідження за міжурядовою угодою України та США (1999). Водночас міжнародні дослідження в галузі непухлинної захворюваності, за винятком психічних розладів серед учасників ліквідації наслідків аварії, відсутні і не плануються, незважаючи на те, що такий зв'язок продемонстровано на інших когортах (смертність від захворювань системи кровообігу у опромінених в Хіросімі та Нагасакі).

Чорнобильська аварія стала викликом для фундаментальної науки та стимулом для вирішення невідкладних науково-практичних проблем надання медичної допомоги потерпілим. В Науковому центрі радіаційної медицини (НЦРМ) та інших інститутах Академії медичних наук проводиться розробка пріоритетних напрямків молекулярної медицини:

- розробка молекулярно-генетичних основ дії іонізуючого опромінення для кількісного визначення ушкоджуючої дії радіації на організм;
- визначення молекулярно-біологічних аспектів патогенезу захворювань, дія яких пов'язана з опроміненням;
- розробка нових методів клітинної та молекулярної терапії і діагностики.

Кращими дослідженнями 2002 року визнано роботи академіків О.Ф. Возіанова, А.М. Романенко та проф. Lombart-Bosh про зміну експресії генів *p16INK4A* та *p15INK4B* під впливом тривалого оксидативного стресу, викликаного проживанням на радіаційно забруднених територіях, як можливого ініціатора, промотора чи фактора прогресії ниркового канцерогенезу, а також О.Ф. Возіанова, А.М. Романенко та Fukushima, якими вперше описано так званий "чорнобильський цистит" у мешканців забруднених територій, з численними осередками дисплазії уротелію та раку in situ в асоціації зі склерозом і гіалінозом сполучної тканини та ангіогенезом без значної запальної реакції та змінами генів, які регулюють перебіг клітинного циклу (*p53*, *PCNA*, *cyclin Dl*, *p21$^{WAF1/Cip1}$*, *IHC*).

Результати цитогенетичних обстежень свідчать про відповідність темпів соматичного хромосомного мутагенезу в обстежених групах спонтанному рівню, характерному для останнього десятиріччя; ідентичність екологічного мутагенного радіаційного впливу та, можливо, модифікуючої дії хімічних чинників; можливість трансмісивної хромосомної нестабільності.

В НЦРМ впроваджено нові методології оцінки дозових навантажень за допомогою флюоресцентної *in situ* гібридизації метафазних хромосом з ДНК-зондами (FISH-WCP- 1, 2, 4), з 2003 р. Створено лабораторію та впроваджується методика одночасного визначення декількох хромосомних ушкоджень за допомогою багатокольорового флюоресцентного аналізу (multi-FISH), що дасть змогу підвищити ефективність діагностики онкогематологічних захворювань та спадкової патології. Одною з невирішених проблем є можливість консервації у людини радіаційно обумовлених дефектів геному в декількох поколіннях, що раніше було продемонстровано в експериментальних дослідженнях вченими Санкт-Петербурзької школи.

Розроблено та впроваджено запатентовану технологію імуногенетичного визначення радіочутливості за антигенами HLA.

Вивчено цитогенетичні аномалії при мієлодиспластичному синдромі (МДС). Свідченням вторинного характеру МДС є наявність підвищеної частоти структурних аберацій хромосоми 3 (3q26) і структурних та числових аберацій хромосоми 7 (7q26-q32). Молекулярні дослідження у хворих з МДС та гострою лейкемією виявили крапкову мутацію гену *p53* та відсутність достовірних змін білка bcl-2.

Результати оцінки мінеральної фази кісткової тканини за складом неорганічних речовин у сечі хворих на лейкемії, що розвинулись у віддалений період після аварії, свідчать про підвищену екскрецію дигідрофосфату та дигідрофосфату тетрагідрату кальцію. У дітей з гострими лімфобластними лейкеміями виявлено значне підвищення аспарагінової і глутамінової кислот в сироватці крові на фоні дефіциту гліцину, проліну, аргініну, треоніну, аланіну, цистину, валіну, ізолейцину і лейцину. В колагені кістки I типу в гострій фазі лейкемії збільшується гідрофобність молекули. Рівень метилювання внутрішнього залишку цитозину в послідовності CCA/TGG після рестрикції EcoRII і MvaI у хворих на онкогематологічні захворювання був значно нижчий, ніж в послідовності CCGG, одноніткові розриви ДНК були вищими в порівнянні із особами групи порівняння. Розвиток малодиференційованих форм лейкемії у хворих супроводжувався збільшенням фракції $p53^+$ клітин. Встановлено взаємозв'язок між мінеральною, органічною фазами кісткової тканини, перебудовами ДНК і розвитком лейкемій та споріднених захворювань у постраждалих у віддалений період після аварії. Отримані дані дають змогу своєчасно застосовувати лікувально-профілактичні заходи у хворих зі змінами опорно-рухового апарату. В подальшому визнано за доцільне вивчення структури позаклітинного матриксу кісткової тканини у хворих на онкогематологічну патологію, які зазнали дії іонізуючого випромінювання.

В НЦРМ АМН України з 2000 р. проводяться молекулярно-генетичні дослідження експресії основних генів, асоційованих з розвитком лейкемії (*BCL-2*, *BAX*, *BCR-ABL*, *PRAME* та ін.). Це дозволяє проводити діагностику злоякісних захворювань кровотворної системи з використанням найбільш сучасних міжнародних класифікацій. Впроваджено технології молекулярно-генетичного типування локусів антигенів HLA.

Встановлено, що серед гострих лейкемій, що виникли в когорті учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії, підвищена частота прогностично несприятливих варіантів, асоційованих зі специфічною генетичною аномалією і появою атипового білка з молекулярною масою 190 кДа.

Визначено, що у хворих на лейкемії та лімфоми трансформовані клітини експресують на мембранах онкофетальний протеїн, що може слугувати маркером для діагностики мінімальної резидуальної хвороби у хворих гострими лейкеміями, хронічною мієлоїдною лейкемією і множинною мієломою. Почато роботи з клонування даного гена для наступного застосування як протилейкемічної вакцини.

Спільно з Інститутом молекулярної біології та генетики створюється банк ДНК від хворих на найбільш поширені генетичні хвороби, проводиться вивчення розповсюдже-

ності мажорних мутацій в Україні, впровадження молекулярно-генетичної антенатальної діагностики.

В НЦРМ продовжується розробка технологій відновлення гемо- та імунопоезу у постраждалих з радіаційним гематологічним синдромом. Трансплантація стовбурових клітин використовується для лікування пострадіаційних мієлодепресій, мієлодисплазії, цитостатичної хвороби. Створено найпотужніший в Східній Європі центр трансплантації кіткового мозку (ТКМ). Адаптовано протоколи аутологічної та алогенної трансплантації кісткового мозку та стовбурових клітин периферичної крові. Розроблено принципи підготовки, схеми обстеження пар донор-реципієнт для проведення трансплантації та протоколи супроводу реципієнтів до і після ТКМ. Здійснено понад 200 аутологічних та алогенних трансплантацій стовбурових гемопоетичних клітин у хворих на мієломну хворобу, лімфогранулематоз, неходжкінську злоякісну лімфому, саркому Юінга, гостру мієлоїдну лейкемію та солідні пухлини. НЦРМ АМН України та Київський центр трансплантації кісткового мозку прийнято до системи "Євротрансплант".

До найперспективніших належать дослідження ефективності використання стовбурових клітин у хворих на цукровий діабет, онкологічні захворювання. Вивчено опосередкований ефект стимуляції протипухлинного захисту та пряму регенеративну дію, в т.ч. через регуляцію протоонкогену c-kit та його ліганду SCF (фактору росту стовбурових клітин). Проводяться дослідження з направленого диференціювання стовбурових клітин.

Результати вивчення медичних наслідків аварії стали предметом обговорення та узагальнення багатьох наукових форумів, висновки яких будуть проаналізовані в наступних розділах. До числа основних слід віднести вже згадану конференцію 1988 р., серію конференцій 1996 р., додаток J звіту НКДАР ООН 2000 р., звіт 2001 р., що уточнював ризики генетичних наслідків опромінення, висновки міжнародних конференцій "П'ятнадцать років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання" та "Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи" (Київ, 2001). Медичні наслідки аварії стали також предметом контроверсійних звітів Чорнобильского Форуму (2005) та міжнародної конференції "Чернобыль: Оглянись назад, чтобы двигаться вперед" (Відень, вересень 2005 р.); TORCH та Greanpeace (2006 р.). Слід константувати, що накопичення та неупереджений аналіз матеріалу щодо медичних наслідків аварії залишаються нагальним завданням післячорнобильської ери.

О.Ф. Возіанов, В.Г. Бебешко, Д.А. Базика

Розділ 1

ЕВОЛЮЦІЯ РАДІОБІОЛОГІЇ ТА РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

26 квітня 1986 р. на IV блоці ЧАЕС відбулася найбільша аварія в історії атомної індустрії. У навколишнє середовище з активної зони реактора було викинуто близько 300 МКі ($11 \cdot 10^{18}$ Бк) радіоактивних речовин, що привело до забруднення 50 500 км^2 території України, де в 2218 населених пунктах проживають понад 2,4 млн. осіб [4]. Найбільшого радіоактивного забруднення зазнала центральна частина України, південно-східні області Білорусі і деякі райони європейської частини Росії, найближче розташовані до місця аварії. На цих територіях проживало 17,5 млн. осіб, у тому числі 2,5 млн. дітей у віці до 7 років [1]. У 1986–1989 рр. в роботах по ліквідації наслідків аварії (ЛНА) взяли участь понад 600 000 чоловік. Величина колективної ефективної дози опромінення всього населення України складає близько 50 000 людино-зіверт за 10 років, крім доз опромінення щитоподібної залози (ЩЖ) [2]. Колективна доза опромінення ЩЖ (по 21 областях України і Києву) — 1 306 000 людино-грей, з яких 607 000 людино-грей припадає на дітей та підлітків [3-4].

Радіологічні наслідки Чорнобилю та, відповідно, значення для радіобіології, стали останнім часом об'єктом перегляду. Екологічні, медичні та психологічні наслідки аварії пояснюють, зокрема, впливом соціальної, економічної й політичної сфер, а також недоліками системи охорони здоров'я. Існує тенденція до ігнорування радіаційних ефектів катастрофи, із представленням її як "пересічної аварії", медичні наслідки якої, у порівнянні з щоденною загибеллю людей в дорожньо-транспортних пригодах, незначні [5]. Базисом таких тенденцій є невизначеності дозиметрії. Дози більшості з 600 000 ліквідаторів та 5 мільйонів мешканців радіоактивно забруднених територій Білорусі, Росії та України вважають відносно малими та порівняними з природним радіаційним фоном, за винятком когорти з кількох сотень ліквідаторів першого періоду, що були опромінені в інтервалі високих доз, з яких 28 померли в 1986 р. від гострої променевої хвороби [45]. Низькими дозами апріорі обґрунтовують неможливість радіаційних ефектів. Вказані дискусії є безпідставними без фактичного матеріалу. Як приклад, наводимо публікації з розділу 12.2 звіту Чорнобильського форуму. Дослідження методом FISH у населення російського села, в якому до евакуації 7 років проводили протирадіаційні контрзаходи, показали середню дозу 60 мГр; у населення 4 білоруських сіл — 180-400 мГр та 200 мГр у евакуйованих з м. Прип'яті [57]. Ці дози не відрізняються за порядком від середніх значень доз для ліквідаторів 1986 р. — 170 мЗв [13]. Зважаючи на певну випадковість в доборі об'єкту вказаних досліджень, слід зазначити, що вони ілюструють нерівномірність дозових навантажень не тільки в УЛНА, але й в населення та необхідність проведення аналітичних епідеміологічних досліджень з використанням сучасної дозиметрії, в т.ч. біологічної.

РАДІАЦІЙНИЙ ЗАХИСТ ТА РАДІАЦІЙНА ГІГІЄНА ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЮ

Радіаційний захист та радіобіологія до Чорнобилю в країнах — членах ядерного пулу, в тому числі в СРСР, мали особливий статус. Дослідження були сконцентровані в спеціалізованих центрах [2, 8, 9]. Доступні публікації включали дослідження гострої променевої хвороби та віддалених наслідків опромінення (лейкемія, пухлини, в тому числі рак щитоподібної залози, генетичні дефекти) на популяціях дітей і дорослих Хіросіми і Нагасакі, а також на невеликих групах населення, що були опроміненими при випробуваннях ядерної зброї на Маршалових островах. В галузі малих доз до ключових проблем відносили біологічні ефекти при тривалих космічних польотах, зміни реактивності при інкорпорації ізотопів водню. Організаційні проблеми радіаційного захисту з опроміненням великих груп населення аналізувалися на прикладі застосування ядерної та термоядерної зброї.

Після аварії всі медичні та організаційні сили і резерви системи охорони здоров'я України (Міністерство охорони здоров'я, медичні служби МО, МВС, КДБ, відомчі медичні служби, науково-дослідні інститути) були спрямовані на медичне забезпечення ліквідації наслідків аварії, лікування постраждалих. Великомасштабні заходи з ліквідації аварії та її наслідків вимагали мобілізації значних ресурсів охорони здоров'я та медичної науки. Для проведення медичного обстеження та надання медичної допомоги евакуйованим і мешканцям було залучено близько 2 тис. лікарів, 4 тис. середніх медичних працівників та понад 1,2 тис. студентів старших курсів медичних інститутів. В початковий післяаварійний період працювали 230 тимчасових лабораторно-дозиметричних пересувних бригад, понад 400 лікарських бригад, в тому числі 212 спеціалізованих — для обстеження дитячого населення та вагітних жінок. Всього додатково було залучено 300 лікарів, 600 середніх медпрацівників, додатково використано 125 спецавтомашин [1–4, 10, 12].

За завданнями Міністерства охорони здоров'я виїзними бригадами були обстежені сотні тисяч дорослих та дітей, у найкоротший термін були розроблені та впроваджені нові методи масового скринінгу. Керівну роль в організації, однак, відіграли союзні установи, в тому числі Інститут біофізики МОЗ СРСР (Москва). Водночас з перших днів величезний обсяг практичної медичної допомоги та наукових досліджень було виконано співробітниками Київського медичного інституту, Київського інституту удосконалення лікарів, науково-дослідних інститутів фтизіатрії та пульмонології, гематології і трансфузіології, отоларингології та ін. Використовувалися також санітарні дружини, інші формування медичної служби цивільної оборони (МСЦО) були приведені в стан готовності, але не використовувалися, оскільки організаційно-штатна структура МСЦО не відповідала вимогам обстановки. З 1 жовтня 1986 р. розпочав роботу Науковий центр радіаційної медицини.

Дозиметрія

В перші поаварійні роки було одержано реальні дані про радіаційне забруднення та дози опромінення населення. Бригадами дозиметристів в умовах 30-км зони та інших забруднених територій було проведено велетенську роботу, виконано понад 200 тис. вимірювань вмісту ізотопів йоду та цезію в організмі людей, створено дозиметричні бази даних та реєстр НЦРМ.

Підсумовуючи прогрес поаварійних років, насамперед варто відзначити дозиметрію та радіаційну гігієну. Проведено прогнозні розрахунки дозового навантаження для різних категорій постраждалих осіб, здійснена дозиметрична паспортизація всіх населених пунктів, забруднених радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС, її результати стали основою для прийняття державних управлінських рішень при визначенні статусу постраждалих осіб і

територій. Розроблено та видано в установленому порядку основний законодавчий документ в галузі радіаційної гігієни — Норми радіаційної безпеки України НРБУ-97 з доповненнями 2000 року [6, 7].

Однак залишається актуальною проблема реконструкції та валідизації доз опромінення ліквідаторів. Єдиним надійним методом залишається реконструктивна дозиметрія за допомогою опитувальника, розробленого міжнародною дозиметричною групою ВООЗ. Для відновлення доз за роки після Чорнобилю запропоновано декілька методів опрацювання даних з цього опитувальника, з яких найбільш надійні результати отримано за допомогою методу RADRUE [13] Впроваджено технологію відновлення біологічних навантажень методом електронно-парамагнітного резонансу емалі зубів. Точність методу відповідає світовим стандартам, що підтверджено результатами інтеркалібрування з референтними лабораторіями МАГАТЕ та Національним інститутом стандартів та технологій США. Впроваджені також флюоресцентна in situ гібридизація, визначення мутацій в локусі Т-клітинного рецептору лімфоцитів [14, 45, 47].

За даними поточних дозиметричних досліджень можна вважати, що для більшості постраждалих вже реалізувалось 60–90% дози за життя. Внаслідок згортання контрзаходів на радіаційно забруднених територіях з високими коефіцієнтами переходу радіонуклідів з ґрунту в рослини виникла проблема аномально високої інкорпорації радіонуклідів при низьких рівнях забруднення. Річні дози опромінення у вказаних районах перевищують розрахункові та відповідають рівням 1987 р.

Захисні та профілактичні заходи

До Чорнобильської аварії для радіаційного захисту населення України, що проживало поряд з ЧАЕС, використовувалися граничні рівні, прийняті в СРСР [8, 12, 15, 16]. Аналіз даних дозиметричної розвідки Держкомгідромету СРСР після аварії зумовив необхідність введення тимчасових нормативів вмісту радіоактивних речовин в продуктах харчування та річних доз опромінення.

Існують різні погляди на ефективність медичного реагування на Чорнобильську аварію. В основних висновках міжнародної конференції "П'ятнадцать років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання" (2001) недоліки вбачаються у психологічному забезпеченні та вказується, що "відсутність спеціальних знань з радіології не дозволили населенню самостійно оцінити правдивість інформації, розповсюджуваної пресою, радіо, телебаченням. Як результат, суб'єктивне сприйняття можливих наслідків аварії у багато разів перевершувало реальний стан справ. **Погіршення економічної обстановки, розпад СРСР — усе це разом взяте зробило аварію дійсно катастрофою** для мільйонів людей, перевівши їх у категорію "постраждалі внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС".

Як коментарій, слід зауважити, що стабільність тодішнього економічного ладу та відсутність інформування ніяким чином не зменшили медичних наслідків аварії на Південному Уралі, а тільки забезпечували їх приховування. Водночас, в уроках Чорнобилю, сформульованих конференцією, аварія визнається великомасштабною техногенною катастрофою та вказується, що медична служба на період аварії не була готова до ліквідації і мінімізації медичних наслідків. Цитуємо за текстом: "Несвоєчасно та недостатньою мірою проведено профілактику стабільним йодом, практично не були використані такі захисні заходи, як укриття, заміна забрудненого молока на чисте. Неефективними були контрзаходи зі зменшення психологічної напруженості серед населення. У регіональних медичних установах у початковій фазі аварії, а потім протягом перших п'яти років, виник дефіцит медичних кадрів (лікарів, медсестер, лаборантів). Тільки провідні медичні установи, в основному, забезпечували високоякісне лікування в оптимальний термін і повною мірою".

У висновках наступної конференції "Двадцять років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє" [58] проведено перегляд контрзаходів. Визнається, що реагування з боку влади на аварію мало безпрецедентний за масштабами характер. Недоліками вважаються несвоєчасна евакуація населення, неадекватне інформування потерпілих про наслідки аварії і нездатність заборонити споживання забрудненого радіонуклідами молока в деяких районах, неефективна йодна профілактика, необґрунтоване залучення до ліквідації наслідків аварії великих груп населення, не підготовленого до проведення радіаційно-небезпечних робіт.

Останні положення не можна вважати беззаперечними. Обсяг йодної профілактики реально був недостатній, в зв'язку з дійсним дефіцитом препаратів йоду в системі Міністерства охорони здоров'я України в квітні–травні 1986 р., що підтверджується чисельними документами МОЗ та місцевих органів охорони здоров'я. Водночас всі зусилля були спрямовані на першочергове забезпечення препаратами стабільного йоду (УЛНА), вагітних та дітей в постраждалих районах. Залучення ж непідготовлених для радіаційно-небезпечних робіт військових, резервістів та інших груп населення пояснюється відсутністю достатньої кількості підготовлених професіоналів. Кількість їх, необхідна для ліквідації аварії 7-го рівня, відсутня і по сьогоднішній день.

В аналізі ефективності контрзаходів українсько-російською групою [70] вказується, що в цілому, до кінця 1986 р. з 188 населених пунктів було вивезено 116 тисяч осіб, у тому числі з зони аварії на території Білорусі 24,7 тисяч мешканців. Населення евакуювали сподіваючись на повернення, однак і дотепер не вироблено погоджених конкретних критеріїв повернення населення на території з залишковим забрудненням, що враховували б дози опромінення, отримані до евакуації. З зони радіаційного контролю було плановано вивезти 80 тис. дітей і 5 тис. вагітних жінок. Фактично тільки в Україні вивезено 200 тис. дітей, що дозволило зменшити на 15–20% очікувану дозу опромінення за 1986 рік. Хоча вартість одиниці відверненої дози була високою, евакуація дітей сприяла поліпшенню психологічного стану населення.

Вказується, що, за повідомленнями Міністерства охорони здоров'я СРСР, було роздано близько 5 млн. йодних таблеток, однак є підстави припускати, що використано було лише близько 20% розданих таблеток. За висновком Міжнародного "Чорнобильського проекту" МАГАТЕ рішення про прийом таблеток йодистого калію відповідало сталій практиці втручання і було виправданим. У м. Прип'ять йодним блокуванням було охоплено 70% населення, у тому числі 26 квітня — 60%. Усього, за даними МОЗ України, йодним блокуванням було охоплено близько 5 млн. чоловік, у тому числі 1,6 млн. дітей. Однак обласними органами рішення про видачу препаратів йоду було прийнято тільки 6 травня — фактично вже після припинення інтенсивних викидів з реактора. "Тимчасову інструкцію з профілактики уражень радіоактивним йодом" (№05-15/3) було затверджено МОЗ СРСР тільки 07.05.1986 р. і 09.05.1986 р. направлено до МОЗ України. В Росії препарати йоду розповсюджували з червня до середини серпня препарати йоду та видали 71 930 особам, з яких 26 060 були в дитячому віці. В Білорусі препарати стабільного йоду в масовому порядку не застосовували або видавали з великим запізненням. Є відомості про видачу таблеток дітям і дорослим, евакуйованим до "чистих" або малозабруднених місцевостей з південних районів Гомельської області. Фактична ефективність за кратністю зниження дози опромінення щитоподібної залози свідчить, за даними авторів, про неповноту і несвоєчасність проведення йодного блокування.

Аналіз документів першого поаварійного періоду дозволяє також вказати на низку організаційних недоліків:

- третє головне управління МОЗ СРСР своєчасно не інформувало МОЗ України про радіаційну обстановку і вжиті заходи для захисту населення на територіях АЕС і м. Прип'яті, медико-санітарне забезпечення при евакуації населення з зони АЕС

було організовано не на належному рівні, в результаті чого працівники АЕС і жителі одержали додаткові дози опромінення;

- були відсутні регламентуючі документи по заходах при аваріях на АЕС. Крім запізнення зі згаданою вище тимчасовою інструкцією з йодної профілактики, обов'язкові рекомендації з цього питання, затверджені МОЗ СРСР 28.08.1981 р., а також інші нормативні документи з радіаційної безпеки на адресу МОЗ України не надходили;
- в планах не був передбачений комплекс санітарно-гігієнічних заходів щодо підтримки санітарного благополуччя після екстреної евакуації населення;
- незадовільним було оснащення санітарно-епідеміологічної служби та установ охорони здоров'я дозиметричною і радіометричною апаратурою, штатна структура не відповідала необхідній для здійснення захисту населення, контролю якості води і харчових продуктів.

Разом з тим, дії медичної і санітарної служби, в цілому, відповідали завданням, поставленим у конкретній обстановці ліквідації медичних наслідків аварії. В короткий термін у трьох країнах була створена ефективна система ранньої діагностики радіогенних захворювань, в тому числі щитоподібної залози. У зв'язку з необхідністю невідкладної організації комплексних наукових досліджень і розробок по зменшенню й обмеженню несприятливих наслідків аварії на населення України, 23.05.1986 р. була створена республіканська проблемна комісія "Радіаційна медицина". У трьох республіках створені спеціалізовані науково-медичні центри з лікарняними стаціонарами для спостереження за станом здоров'я потерпілих від аварії і надання кваліфікованої медичної допомоги. Законодавчо визначені обсяги медичної допомоги ліквідаторам і постраждалому населенню, створено систему безкоштовного оздоровлення та санаторно-курортного лікування.

Після Чорнобильської катастрофи відбулася низка аварій на радіаційно небезпечних об'єктах. Рятувальними службами були допущені помилки, а це свідчить про те, що уроки Чорнобильської аварії не тільки не повинні забутися, але й мають бути систематизовані, щоб не повторювати фатальних помилок та швидко знаходити правильне рішення.

Реалізація основних принципів аварійного планування організаційних, медико-санітарних, соціальних заходів і впровадження в практику системи захисту населення дозволять мінімізувати ризик розвитку надзвичайної ситуації, а також витрати зусиль та засобів органів і установ охорони здоров'я на ліквідацію її наслідків.

Президент України 07.10.1996 р. дав доручення Кабінету Міністрів України створити в державі Єдину державну систему медичної допомоги населенню України в разі виникнення надзвичайних ситуацій - "Службу медицини катастроф."

Постановою Кабінету Міністрів України № 1192 від 3 серпня 1998 р. створена "Єдина державна система запобігання і реагування на надзвичайні ситуації техногенного та природного характеру". Основними завданнями цієї системи є запобігання виникненню надзвичайних ситуацій техногенного характеру, зменшення втрат при стихійних лихах, а також своєчасне та адекватне реагування на їх виникнення.

За рекомендаціями ВООЗ (1999), відповідальність за рівні опромінення для негайного втручання покладено на національні органи влади. Пропонується профілактику стабільним йодом проводити дітям до 18-річного віку з дози 10 мГр, що становить $^{1}/_{10}$ частку звичайного рівня реагування, встановленого документом **International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources.** Для дорослих віком понад 40 років, ВООЗ (1999), посилаючись на наукові дослідження, не рекомендувала проводити йодну профілактику до рівнів доз щитоподібної залози від інгаляції, що перевищують рівні, при яких може бути ушкодженою функція щитоподібної залози. Це пояснюється низькими ризиками індукції раку щитоподібної залози в цій групі та ризиком

розвитку побічних ефектів, що збільшується із віком. Врахування балансу ризиків та користі пропонується брати за основу при створенні планів розповсюдження та збереження стабільного йоду. Збереження запасів, по можливості, повинно бути рекомендованим на набагато ширших територіях, ніж звичайні зони спостереження, для яких проводиться планування надзвичайних ситуацій; можливості негайних поставок повинні бути включені до національних аварійних планів.

Науковий аналіз

За кілька місяців по аварії розпочалася всесоюзна "Комплексна екологічна програма дослідження наслідків аварії на Чорнобильської АЕС (медичні аспекти)", С27. 1986-1990. Головною установою було призначено НЦРМ, для керівництва програмою створено Всесоюзну проблемну комісію з радіаційної медицини (голова — проф. В.Г.Бебешко, секретар — О.М.Коваленко). Метою програми стало наукове обґрунтування, розробка і проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів по захисту і збереженню здоров'я населення, яке зазнало радіаційного впливу внаслідок аварії, підготовка рекомендацій по організації медичного забезпечення населення при великомасштабних радіаційних аваріях на основі узагальнення і використання отриманого досвіду. До програми було офіційно залучено 157 наукових установ України, Білорусії та Росії, однак реальне число установ було значно меншим. Виконання програми відбувалося в складних умовах, — спочатку секретності та відсутності інформації, а потім, коли були одержані певні наукові результати, — в умовах неприйняття їх громадською думкою та відвертої ворожості засобів масової інформації. Незважаючи на труднощі, програму було виконано.

В результаті досліджень, виконаних в рамках програми С.27, вивчені закономірності формування доз опромінення, розроблено прогноз радіаційної обстановки і дозових навантажень на населення; розроблені критерії прийняття рішень, норми та основні санітарні правила, які сприяли забезпеченню безпечних умов життєдіяльності, медичного обстеження населення, учбові програми, уніфікована система санітарно-освітньої пропаганди; створені рецептури понад 30 нових харчових продуктів, які сприяли зменшенню всмоктування і нагромадження в організмі радіонуклідів цезію (в кілька десятків разів) та стронцію (в 2–3 рази), корекція якісного складу раціонів харчування (вітамінного, білкового, мікроелементного); створено Державний реєстр на 530 тис. осіб, які зазнали радіаційного впливу. Результати наукових досліджень було вперше оприлюднено на міжнародній конференції в Києві (1988 р.).

Після завершення програми С.27 наукові дослідження проводились переважно в рамках державної союзно-республіканської програми невідкладних заходів з ліквідації медичних наслідків аварії на ЧАЕС та на замовлення МінЧорнобилю — Міністерства надзвичайних ситуацій України. З 1994 року визначальною стала роль Академії медичних наук України.

В результаті аварії зареєстровано детерміновані, стохастичні радіаційні ефекти та ефекти комбінованої дії радіації та інших факторів аварії.

ЕФЕКТИ ОПРОМІНЕННЯ

Гостра променева хвороба

Усього з діагнозом "гостра променева хвороба" (ГПХ) внаслідок аварії на ЧАЕС госпіталізували 499 чоловік. З них у 237 осіб ГПХ було встановлено клінічно. Пізніше, на підставі перегляду клінічних і гематологічних показників, ГПХ верифікували у 134 хворих (перегляд 1989 р.) [5, 18, 37]. Пацієнти з ГПХ зазнали загального зовнішнього гамма-опромінення в

дозах 0,7–13 Гр, локальні дози на шкіру (бета-опромінення) були в 10–20 разів вищими [18]. Двоє загинули на місці аварії, протягом 7–96 діб померли ще 28, в наступні роки — 18 хворих з підтвердженим діагнозом ГПХ та 12 з непідтвердженим. Серед чинників смерті превалюють онкологічні захворювання та лейкемія (12 випадків), також зареєстровані раптова смерть у 8 випадках, смерть внаслідок хронічних соматичних захворювань — в 6 та внаслідок травм та нещасних випадків — в 4.

Загальні характеристики відновлення організму після радіаційного ушкодження детально були описані в опромінених внаслідок атомних бомбардувань [10]. Після Чорнобилю перший міжнародний аналіз ґрунтувався на результатах Міжнародного наукового проекту ЄС "Діагностика та лікування пацієнтів з гострим радіаційним синдромом" (Joint Study Project No3) [16]. Заключний звіт цього проекту за редакцією G. Wagemaker та V.G. Bebeshko був опублікований Європейською Комісією в 1996 р. Вперше велику ґрупу пацієнтів було обстежено за допомогою комплексу сучасних інструментальних та лабораторних методів з застосуванням всього наукового потенціалу НЦРМ. Результати досліджень було включено до створеної вперше міжнародної бази даних з радіаційних ушкоджень, у створенні якої приймали значну участь T. Fliedner, M. Weiss (ФРН) та співробітники НЦРМ Д. Білий, О. Гергель, О.Коваленко. До пріоритетних досліджень належать встановлені закономірності відновлення радіаційних ушкоджень та формування соматичної патології віддаленого періоду, зокрема нервової, ендокринної, дихальної, кровотворної та імунної систем, травного тракту, системи кровообігу та динаміки відновлення фізичної працездатності. У пацієнтів спостерігається розвиток ефектів радіаційного і нерадіаційного походження. Соматичний статус характеризується хронічними захворюваннями. Відзначається збільшення захворювань травного тракту і дихальної системи, серцево-судинних захворювань. Виявлено зниження фізичної працездатності, особливо в пацієнтів, що потерпіли від ГПХ II–III ступенів тяжкості.

При дослідженні хворих отримані нові відомості про стан нервової системи після опромінення. Дискусія про радіочутливість нервової системи продовжується понад сторіччя. Ґрунтуючись на законі Bergonie — Tribondeau, нервову систему вважали радіорезистентною, як високодиференційовану та непроліферуючу тканину. Астенічна симптоматика і вегетативні дисфункції, що відзначалися в 1986 р., за 5–6 років перетворилися в органічну патологію головного мозку. Наявність порушень церебральної гемодинаміки встановлено у 100% хворих після гострої променевої хвороби [20]. Пізніше, у віддаленому періоді ГПХ, встановлено розвиток пострадіаційної енцефалопатії та охарактеризовані її кількісні критерії [21, 22]. В її походженні встановлене значення віку, цереброваскулярної патології, наявності психологічного стресу. Найбільший вплив залежав від поглиненої дози опромінення (48%), що дає підстави авторам розглядати пострадіаційну енцефалопатію в пацієнтів, що потерпіли від ГПХ, як детерміністський ефект. У хворих після ГПХ в 2 рази більше післятравматичних стресових розладів (PTSD). Пострадіаційний синдром (енцефалопатія) характеризується змінами особистості, порушеннями когнітивних і розумових функцій, зниженням пам'яті, труднощами в концентрації і виконанні розумової роботи, апатією, абулією, соціальним відчуженням, агедонією, втомою з головним болем та періодичним запамороченням. Водночас залишається не доведеним, чи є вказані порушення наслідком пострадіаційних циркуляторних порушень, чи наслідком прямої дії іонізуючого опромінення на нейрони, або синаптичні механізми передачі сигналів.

Є й інші гіпотези. З врахуванням тісних взаємних зв'язків нервової та імунної систем важливим фактором формування психоневрологічної патології можуть бути встановлені порушення на нейротрансмітерному рівні, цитотоксичні ефекти або гуморальна регуляція, внаслідок активації імунокомпетентних клітин антигенами мозку при зміні проникності гемато-енцефалічного бар'єру [23], зміни енкефалінових та опіатних рецепторів [24]. Не слід

виключати і вторинних змін, обумовлених зрушеннями гормонального гомеостазу, зокрема зниженою функцією щитоподібної залози внаслідок дії ізотопів йоду.

Дослідження радіаційних катаракт після дії високих доз опромінення показали відповідність раніше отриманим результатам. Частота виникнення катаракт залежить від поглинутої дози опромінення і є найвищою у хворих з ГПХ III ступеня.

Локальні ушкодження у пацієнтів включали ранні дерматити та опіки внаслідок дії бета-опромінення у $^1/_3$ постраждалих — від невеликих за площиною і глибиною уражень променевих дерматитів, аж до ампутації кінцівки в одного хворого в зв'язку з опіками 4-го ступеня на всю глибину м'яких тканин з неможливістю протезування кінцівок через тяжкий стан шкіри. Віддалені клінічні ефекти включають пізні радіаційні виразки, гнійні ускладнення, остеопороз [48].

Внаслідок 20-річного спостереження підтверджено попередні висновки про достатність компенсаторних резервів для відновлення основних показників кровотворної системи. Через 10 років після опромінення лейкопенію або лейкоцитоз визначали лише у 40% хворих [25–27].

Катаракти

Променеві катаракти. В Державному реєстрі України (ДРУ) зареєстровано 165 випадків променевої катаракти. За результатами дослідження УЛНА з дозами зовнішнього опромінення, меншими, ніж поріг в 1 Гр, у яких не було зафіксовано проявів гострої променевої хвороби, встановлено, що радіаційна катаракта може розвинутися внаслідок впливу не тільки високих доз радіаційного опромінення, але й в інтервалі від 250 мГр. (табл. 1.1) [27]. Проведені дослідження показали складність проблеми реконструкції дози β-опромінення для тканини ока та відсутність прямого підходу. Для реконструкції доз β-опромінення в когорті з 8607 УЛНА було застосовано модифікований підхід з визначенням β-доз, як функції доз загального γ-опромінення за допомогою коефіцієнтів конверсії, розрахованих за методом Монте-Карло для широкого числа спектрів β-емітерів. Встановлено значну індивідуальну варіацію β/γ-коефіцієнтів та нижчі значення коефіцієнтів для кришталика ока у порівнянні зі значеннями для шкіри, що пов'язують з швидкою міграцією в тканину ока [56]. Незважаючи на існуючі проблеми, наведені дані свідчать про необхідність перегляду уявлень про задню капсулярну катаракту, як суто детерміністичний ефект та, як мінімум, необхідність перегляду порогового значення дози загального опромінення з 1000 до 250 мГр, що визнається в останніх консенсусах [57, 58]. Дослідження 1787 дітей віком 15–17 років показали підвищення частоти задніх субкапсулярних катаракт на 3,6% у опромінених (996 осіб) по відношенню до контрольної популяції [54], що було підтверджено пізніше в дослідженні групи з 461 дітей [55].

Таблиця 1.1 — Залежність доза-ефект для радіаційної катаракти в учасників ліквідації наслідків аварії (Національна доповідь України, 2006) [27]

Адитивний відносний ризик радіаційної катаракти:	ERR	p
На одиницю дози (Гр)	3.451 (1.347; 5.555)	< 0.05
в залежності від тривалості участі в ЛНА (1/tdn)*	1.095 (1.017; 1.173)	< 0.05

Примітка: * tdn - кількість днів участі в ліквідації наслідків аварії.

Інволюційні катаракти та судинна патологія ока. До Чорнобилю пов'язаність з дією радіації інволюційних катаракт та судинної патології ока не були предметом дослі-

джень з огляду на статистичні обмеження аналізу. В проведених когортних дослідженнях В.О. Бузунова та П.А. Федірка [27] вказується, що радіаційний вплив, обумовлений участю в аварійних роботах на ЧАЕС, сприяє передчасній появі інволюційних і дистрофічних змін органа зору, розвитку патології судин ока. Авторами встановлено в когорті дозові залежності зростання поширеності інволюційної катаракти, хоріоретинальних макулярних дистрофій, патології скловидного тіла, зниження акомодаційної здатності ока. Вказані зміни розцінюються авторами, як прояви радіаційно обумовленого прискореного старіння органу зору. У мешканців зони добровільного відселення, у порівнянні з менш забрудненими територіями, встановлено більшу частоту інволюційної катаракти, макулярної дистрофії, патології судин сітківки. Для точної оцінки ризиків розвитку такої патології необхідні детальні дослідження. Слід зазначити також, що інволюційні та судинні ураження зорового аналізатору можуть розглядатися, як окремі прояви системної патології, передусім судинної, наявність якої в УЛНА описується тими ж та іншими авторами [28] в тому ж інтервалі доз.

ОНКОЛОГІЧНІ СТОХАСТИЧНІ ЕФЕКТИ

Іонізуюча радіація є одним з визнаних канцерогенів. Для рекомендацій та прогнозів, що будувалися для когорт, опромінених в Чорнобилі, були використані попередні дані (рис. 1). Цей досвід до Чорнобиля включав результати досліджень осіб, що вижили внаслідок ядерних бомбардувань, та в професійних когортах (рентген-радіологи, γ-дефектоскопісти та ін.). Водночас існував дефіцит знань щодо частоти раку при дії іонізуючої радіації в малих дозах. Медична статистика щодо частоти раку у військових контингентів, що були задіяні в ядерних випробовуваннях, та результати спостереження за населенням, що мешкало в зонах промислових аварій та випробувань, не була доступною.

Розвиток стохастичних ефектів є розподіленим в часі на: а) латентний період; б) період підозрюваного зростання та в) період явного зростання. За досвідом спостереження за японською когортою, латентний період коливався від 2–3 років для лейкемії до 20–25 років для множинної мієломи (рис. 1.1). Після бомбардувань Хіросіми та Нагасакі вірогідне зростання визначали, починаючи з 5 років після опромінення для лейкемії, 10 років — для раку щитоподібної залози, до 30 років — для раку шлунку та множинної мієломи [19].

Підґрунтям аналізу стохастичних ефектів після Чорнобилю стала система реєстрів. Вона передбачає постійний динамічний контроль за захворюваніс-

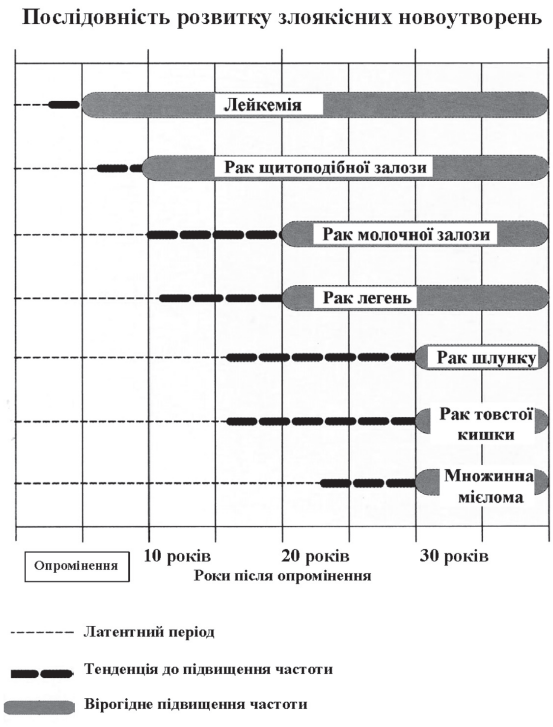


Рисунок 1.1 — Періоди розвитку стохастичних онкологічних ефектів опромінення [19]

тю (в першу чергу онкологічною), генетичними наслідками, а також смертністю населення і ліквідаторів, статистика якої є одним з головних кінцевих показників стану здоров'я населення, використовуваних при епідеміологічних дослідженнях.

В 1953 р. в СРСР було введено систему обов'язкової реєстрації випадків онкологічних захворювань, здійснювану в широкій мережі онкологічних диспансерів, що ведуть обласні популяційні реєстри, які містять постійно обновлювані карти диспансерного контрольного спостереження за окремими хворими. Щорічна статистика онкологічної захворюваності в Україні ведеться на обласному і державному рівні. Для реєстрації онкологічних захворювань, в основному діагностованих поза системою обласних онкодиспансерів, створені спеціалізовані реєстри. До них належать реєстри злоякісних новоутворень органів кровотворення і реєстри раку щитоподібної залози. Дані про онкологічну захворюваність і смертність збираються з багатьох різних джерел і кодуються. Вони слугують основою для офіційної статистики МОЗ України про захворюваність постраждалих. З 1996 р. в Україні працює єдиний канцер-реєстр [29].

В період після 1989 р. в Україні та інших постраждалих державах було розгорнуто дескриптивні епідеміологічні дослідження, що пояснюється недостатністю в реєстрах інформації про дозові навантаження. Довгостроковий моніторинг захворювань на злоякісні новоутворення проводиться серед населення найбільш забруднених радіонуклідами районів України. Темпи щорічного приросту загальної захворюваності на злоякісні новоутворення серед вказаного населення за 1980–1999 рр. суттєво не змінились і в своїй основі тотожні закономірностям, які характерні для України в цілому [39, 40].

Аналіз динаміки захворюваності на окремі форми злоякісних новоутворень серед населення в першу декаду після аварії засвідчив існування певних особливостей захворюваності на лейкемії, суттєве зростання раку щитоподібної залози, збільшення захворювань на рак молочної залози. Серед жителів забруднених територій до останнього часу не спостерігалося підвищення захворюваності на інші, крім раку щитоподібної залози, солідні злоякісні пухлини. Це відповідає вже встановленим закономірностям радіобіології. Водночас в звіті НКДАР ООН 2000 р. (додаток J) наведено деякі особливості [43]. Зареєстроване підвищення частоти лейкемії та лімфом (ICD-IX 200-208) в УЛНА в Україні відповідає прогнозованому періоду і є більшим, ніж у відповідній групі в Росії, що може бути пояснено різницею в дозових навантаженнях [30, 39, 40]. Підвищення частоти інших форм раків раніше описаним закономірностям не відповідало. Можливими поясненнями відмінностей в радіаційних ризиках можуть бути невизначеності оцінки доз, інтервал часу після опромінення, недостатній для прояву солідних раків і, нарешті, пролонгований характер опромінення, що сприяє зменшенню ризиків.

Останні роботи показують підвищені ризики солідних раків після впливу малих доз хронічного професійного опромінення в когорті з 407 391 працівників атомної промисловості (5,19 млн. людино-років спостереження) з середньою індивідуальною накопиченою дозою 19,4 мЗв [31]. Додатковий відносний ризик для всіх форм раку, за винятком лейкемії, становив 0,97/Зв, при 95% інтервалі вірогідності 0,14–1,97. Аналіз показав вплив паління, однак значення цього впливу недостатнє для пояснення підвищених ризиків. Для лейкемії, без хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), встановлено додатковий ризик 1,93/Зв (0–8,47). За підрахунками авторів, 1–2% смертельних раків при професійному опроміненні є радіогенними. Близькість дозових навантажень до таких у населення радіоактивно забруднених територій дає можливість прогнозувати кількість раків у постраждалих.

Рак щитоподібної залози у дітей

Зростання захворюваності дітей на рак щитоподібної залози після Чорнобиля розпочалося в 1989 р. Першою публікацією про рак щитоподібної залози у дітей стала робота А. Присяжнюка, О. П'ятака та В. Бузунова [32], в якій було описано 3 випадки раку щитоподібної залози, діагностованих в 1990 р. в когорті постраждалих дітей і вказувалось на відсутність таких випадків на протязі попереднього спостереження. З 1991 р. зареєстровано значне підвищення частоти раку щитоподібної залози у дітей Білорусі, а пізніше — Російської Федерації та України. Селективна та швидка концентрація радіоактивного йоду в щитоподібній залозі призвела до внутрішнього опромінення щитоподібної залози, що зумовило підвищений ризик раку та доброякісних вузлів і, при високих дозах, гіпотироїдизму [33]. На більшості забруднених територій Білорусі річна захворюваність підвищилася до $100/10^6$ дітей. Більша частина дози на щитоподібну залозу була пов'язана з ^{131}I, також встановлено значний внесок короткоживучих ізотопів йоду та ^{132}Te. Після Чорнобилю в кількох тисяч дітей, передусім дітей з м. Прип'яті та 30-км зони ЧАЕС, дози опромінення щитоподібної залози досягали кількох Гр. Проте у більшості дітей з раком щитоподібної залози дози становили менше 300 мГр. Ексцес раку щитоподібної залози було встановлено навіть в місцевостях з середніми розрахунковими дозами у дітей 50–100 мГр.

В період 15–20 років після аварії продовжувалося зростання числа раків щитоподібної залози у тих, хто мав вік 0–18 років на момент аварії. За даними Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, за 1989–2004 рр. в Україні прооперовано 3400 осіб, що були дітьми та підлітками на момент аварії. З числа захворілих померло 9 осіб. У 2001 р. кількість зареєстрованих випадків захворювань була 369, у 2002 р. — 311, у 2003 р. — 337, у 2004 р. — 374, тобто захворюваність вийшла на прогнозоване плато (рис. 1.2).

В матеріалах Чорнобильського форуму наводяться дані щодо кількості захворілих на рак щитоподібної залози близько 4000 випадків, виявлених в трьох країнах з 1992 по 2000 р. у осіб, які були дітьми, чи підлітками на момент катастрофи. Нема пояснення, чому не враховані випадки захворювань після 2000 р. Висновок Чорнобильського форуму щодо вилікування 99% дітей відображує прогрес в найближчих результатах хірургічного лікування, який було досягнуто в постраждалих країнах, в тому числі в Україні, а не віддалені результати, які ще мають бути проаналізовані. Безумовно, якість життя постраждалих після оперативного лікування є зниженою, в зв'язку з пожиттєвою необхідністю замісної терапії тироїдними гормонами, обмеженими фізичними, психологічними можливостями та репродуктивною функцією. Всі вони будуть потребувати медичної підтримки держави в наступний період.

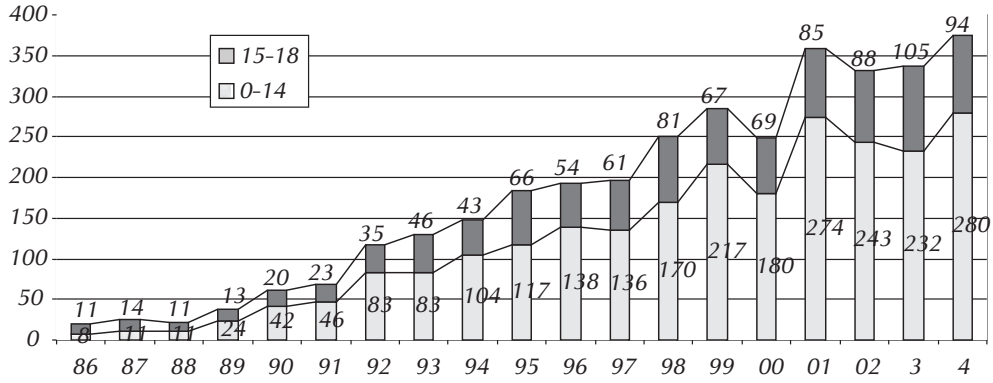


Рисунок 1.2 — Кількість випадків раку щитоподібної залози у дітей та підлітків України віком 0–18 років на момент аварії на ЧАЕС (дані Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України) [27]

Кількість даних про рак щитоподібної залози у дітей, опромінених внутрішньоутробно, є недостатньою для отримання вірогідних висновків.

Оцінки ризику раку щитоподібної залози у дітей ґрунтувалися на популяціях, що зазнали зовнішнього опромінення. NCRP визначає [36] додатковий абсолютний ризик (EAR) для осіб, опромінених у віці до 18 років, як $2{,}5\times10^{-4}$/Гр на рік. Для дорослих ризик на рік є меншим удвічі, а на життя — у 4 рази, в зв'язку з меншим числом років під ризиком. На базі аналізу 5 когортних досліджень визначають EAR як $4{,}4\times10^{-4}$/Гр на рік для опромінених у віці до 15 років. Кумулятивний аналіз даних з трьох постраждалих держав дає такі ж значення — $2{,}3\times10^{-4}$/Гр на рік для опромінених у віці 0-15 років, що може дати ризик на життя в 1% /Гр. Вказувалося, що найвищими є ризики для опромінених в наймолодшому віці. Разом з тим, проблема раку щитоподібної залози не є вирішеною в радіобіологічному плані. Більшість досліджень пов'язують зростання частоти та особливості раку з дозою зовнішнього опромінення, а також посилюючим ефектом йодного дефіциту [34]. В когортному дослідженні [35] дітей до 18 років було знайдено монотонну лінійну залежність раку від дози на щитоподібну залозу з ERR — 5,25 /Гр. Не було підтверджено вірогідного значення скринінг-ефекту.

Останні прогнози, зважаючи на зв'язок між раком щитоподібної залози та дозою зовнішнього опромінення, показують можливість ексцесу радіаційно-індукованого раку щитоподібної залози на протязі кількох десятиріч [35].

Рак щитоподібної залози в опромінених у дорослому віці

Дані про частоту радіаційно-індукованого раку щитоподібної залози у дорослих обмежені. Після 2001 р. зареєстровано надлишок тироїдного раку в УЛНА (табл. 1.2). Зареєстровано також не прогнозоване в 2001 р. підвищення частоти в інших групах обліку — у евакуйованих та дорослого населення радіоактивно забруднених територій [37, 38].

Таблиця 1.2 — Стандартизовані показники захворюваності на рак щитоподібної залози (МКХ9 193) в різних групах постраждалих в Україні (дані НЦРМ АМН України)

Групи та період спостереження	Кількість випадків, що очікувалася	Виявлена реальна кількість випадків	Стандартизований показник ризику SIR (%)	95% довірчий інтервал
1. Учасники ліквідації наслідків аварії (1990–2004)	28,1	156	554,3	467,3–641,3
2. Евакуйовані з 30-кілометрової зони (1990–2004)	31,1	175	563,5	480,0–647,0
3. Мешканці радіоактивно забруднених територій (1990–2004)	151,5	247	163,1	142,7–183,4

Захворюваність на цю патологію серед чоловіків — УЛНА 1986–1987 рр. впродовж 1990–1997 рр. перевищувала загальнонаціональний рівень для України в 4 рази, а в 1998–2004 рр. — в 9 разів.

Дослідження, проведені в когорті з 99024 УЛНА, мешканців 6 регіонів Європейської частини Росії, за 1986-1998 рр. привели до подібних результатів. В когорті було знайдено 58 випадків. Частота раку щитоподібної залози перевищувала рівень для чоловічого населення Росії (SIR=4,33; 95% CI: 3,29; 5,60) [39]. При подальшому дослідженні тією ж групою було знайдено 87 випадків в когорті з 103427 ліквідаторів за період 1986–2003 рр. Значення SIR залишалось підвищеним 3,39 (95% CI: 2,73; 4,16), при найбільшій частоті (SIR = 6,49) серед УЛНА квітня — липня 1986 р. [40]. Водночас не було отримано надійних доказів зв'язку з дозою. Відносний надлишковий ризик (ERR/ Гр) в першому дослідженні становив –2,23 (95%

CI: –4,67; 0,22); в другому — відповідно +1,68 (95% CI: –0,95; 6,46). Знайдені результати свідчать про статистично вірогідне зростання частоти радіогенного раку щитоподібної залози в УЛНА, зареєстроване як в Україні, так і в Росії та, одночасно, про неможливість вирішення проблеми дозової пов'язаності з застосуванням офіційних реєстрових доз без їх валідації, або застосування інших сучасних підходів реконструктивної дозиметрії.

Вищий рівень захворюваності спостерігається серед УЛНА жіночої статі. Перевищення у них рівня захворюваності над національними показниками складало 9,7 разів в 1990–1997 рр. та 13 разів в 1998–2004 рр. [38]. Треба відзначити необхідність подальшого спостереження в зв'язку з невеликим розміром цієї когорти.

Показники захворюваності на рак щитоподібної залози евакуйованих вищі від захворюваності на цю патологію населення України у 4 рази в 1990–1997 рр. та в 6 разів у 1998-2004 рр. Серед населення, яке проживає на найбільш забруднених радіонуклідами територіях, впродовж 1990–2004 рр. показники захворюваності на рак щитоподібної залози зросли у 4,1 рази у порівнянні із 1980–1989 рр., а порівняно з національним рівнем, в Україні вони були вищими у 1,6 рази [37, 38]. Дослідження, проведене в Брянській області, показало дозову залежність раку щитоподібної залози для опромінених у віці від 15 до 69 років [41]. Дослідження, виконані в Житомирській, Київській, Чернігівській областях, де випадіння радіойоду було найбільш значимим, вперше показали залежність між рівнем випадінь цього радіонукліду та захворюваністю на рак щитоподібної залози не тільки дітей, але й підлітків та дорослих. Морфологічна експертиза, проведена в рамках Франко-Німецької ініціативи по Чорнобилю, показала високий рівень діагностики. Прогнозується збільшення числа випадків раків щитоподібної залози в наступні роки.

Лейкемія

Лейкемія, перший з радіаційних стохастичних ефектів, є своєрідним маркером наявності наступних онкологічних наслідків. Дослідження японської когорти свідчить про вірогідно підвищені радіаційні ризики лейкемії для осіб, які вижили, та їх зв'язок з дозою опромінення. Дані наведено на рис. 1.3 [19].

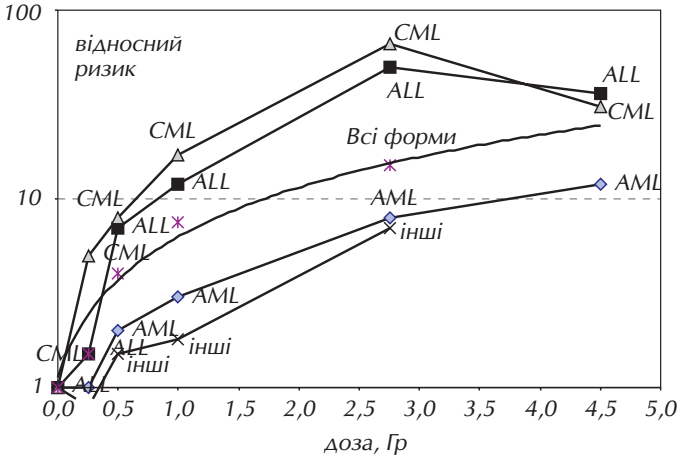


Рисунок 1.3 — Додаткові відносні ризики лейкемії в залежності від дози на кістковий мозок [19]
ALL — гостра лімфобластна лейкемія, AML — гостра мієлобластна лейкемія, CML — хронічна мієлобластна лейкемія

Через 15 років після аварії було визначено тенденцію до зростання числа випадків лейкемії серед УЛНА, що одержали значні дози опромінення. Серед 134 реконвалесцентів гострої променевої хвороби 5 випадків онкогематологічних захворювань закінчилися смертю в стислі терміни від початку хвороби.

За міждержавним проектом співробітництва України та США в галузі мінімізації наслідків Чорнобильської катастрофи НЦРМ АМН України та Національним Інститутом Раку США було проведено дослідження частоти лейкемії, мієлодиспластичного синдрому та множинної мієломи за дизайном "випадок-контроль" в когорті з 110 645 ліквідаторів наслідків аварії в Україні за період 1986–2000 р. [42]. Міжнародною групою експертів було підтверджено 101 випадок захворювань, в тому числі 49 випадків хронічної лімфоцитарної лейкемії, 15 — хронічної мієлоїдної лейкемії, 18 — гострих лейкемій і 4 випадки лейкемії з великих гранулярних лімфоцитів.

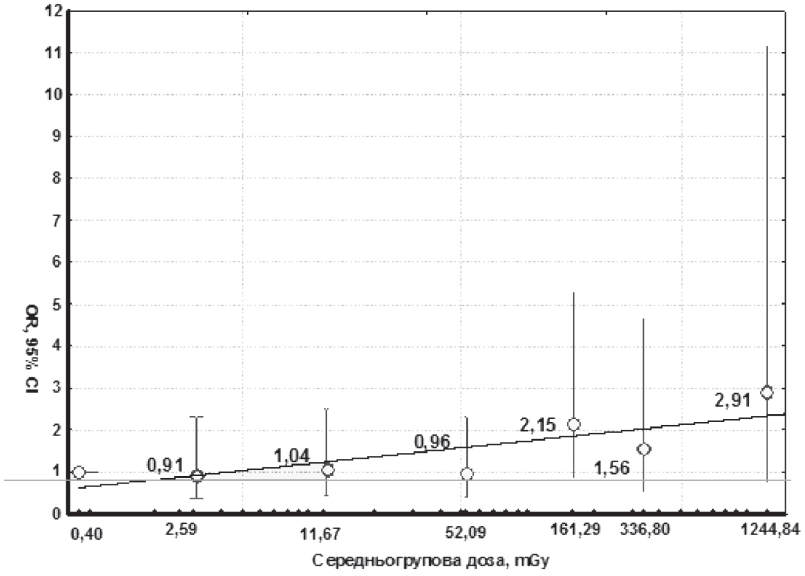


Рисунок 1.4 — Коефіцієнти ризику лейкемії (odds ratio) в 7 дозових категоріях в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи (листопад 2005 р.)

Дослідження ризиків показало вірогідне зростання частоти лейкемії (рис. 1.4), по відношенню до контролів. Дози опромінення у випадків та контролів, у відповідності з епідеміологічними вимогами до таких досліджень, розраховувалися за допомогою однієї методики (RADRUE). Методику розроблено фахівцями Міжнародної дозиметричної групи з використання дозиметричного опитувальника ВООЗ. Крім українського дослідження, його було застосовано в дослідженнях Міжнародного інституту раку (IARC) при визначенні доз опромінення у ліквідаторів Естонії та Білорусі.

Це дослідження, проведене за принципом випадок-контроль, вказує на значну дисперсію величин індивідуальних доз опромінення як серед випадків, так і серед контролів, однак дози у випадків значно вищі. Середнє значення дози для випадків становило 136 мГр, для контролів — 72 мГр [44]. Попередні розрахунки вказують на наявність залежності доза-ефект в учасників ліквідації наслідків аварії з дозами понад 100 мЗв. В табл. 1.3 наведені результати з врахуванням виду лейкемії.

Проведено співставлення ризиків лейкемії УЛНА за 15 років після аварії з ризиками для опромінених при атомному бомбардуванні за весь період спостереження. З аналізу було виключено хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), що не зустрічається в японській популяції. Відносні надлишкові ризики з врахуванням коротшого періоду спостереження, є близькими. Встановлено також зростання числа випадків ХЛЛ, що не визначали раніше. За наступний

період 2001–2005 рр. слід чекати подвоєння числа випадків в когорті УЛНА, з врахуванням постаріння її членів. Отримані дані свідчать також про нелінійність залежності "доза-ефект" - для всіх форм лейкемії не було встановлено підвищення частоти при дозах до 50 мГр. Ці результати відповідають отриманим в рамках Франко-Німецької Чорнобильської ініціативи, за якими ексцесу лейкемії серед мешканців забруднених радіонуклідами територій за період 1986–1998 рр. визначено не було. Дані щодо лейкемій серед дітей, що були опроміненими внутрішньоутробно, суперечливі та потребують подальшої верифікації.

Таблиця 1.3 – Ризики лейкемії в учасників ліквідації наслідків аварії за 15 років після опромінення (за даними спільного українсько-американського проекту з дослідження лейкемії, листопад 2005 р.)

Вид лейкемії	Відносний надлишковий ризик, ERR*	95% довірчий інтервал	Ступінь вірогідності, p
Всі лейкемії (УЛНА)	2,41	0,11–7,54	0,03
Всі лейкемії (за винятком ХЛЛ) – УЛНА	3,22	-0,61–12,89	0,041
ХЛЛ – УЛНА	1,55	-0,67–7,93	0,306
Всі лейкемії (за винятком ХЛЛ) в осіб, що вижили після атомного бомбардування	4,55	2,83–7,07	0,01

Примітка: * – показник стандартизований за роком народження та областю проживання.

Підсумовуючи дані про стохастичні ефекти опромінення, слід відзначити, що єдиний погляд на їх частоту та прогноз відсутній. На думку частини експертів, крім значного зростання частоти раку щитоподібної залози у тих, хто зазнав опромінення радіойодом в дитячому віці, та певного росту частоти лейкемії у ліквідаторів з найбільшими дозами, чітко демонстрованого збільшення частоти соматичних захворювань, пов'язаних з радіацією, не знайдено. Вказується на зростання частоти у постраждалого населення психологічних проблем, пов'язаних з соціальною дезінтеграцією після розпаду СРСР [45]. Більш ґрунтовною можна вважати думку про те, що відсутність зростання частоти раку (за винятком раку щитоподібної залози) не є свідченням того, що цього зростання нема. З урахуванням досвіду досліджень осіб, які вижили після атомних бомбардувань та лінійної безпорогової залежності "доза-ефект" між дозою іонізуючої радіації та розвитком раку у людини, невеликий ексцес може очікуватись навіть в інтервалі доз від низьких до помірних. З огляду на велику кількість опромінених, абсолютне число випадків раку може бути значним, зокрема в майбутньому. Рекомендується продовження використання популяційних реєстрів для визначення тенденцій захворюваності та смертності [59]. З врахуванням ексцесу лейкемії та раку щитоподібної залози, в найближчі роки слід чекати зростання частоти окремих форм солідних раків, переважно в когортах УЛНА та евакуйованих. Нижча за очікувану кількість солідних раків у населення радіоактивно забруднених територій та різниця в тенденціях захворюваності, порівняно з УЛНА, може свідчити про наявність порогового ефекту в діапазоні доз 10–50(100) мЗв, спричиненого комбінацією радіаційно обумовленого мутагенезу та активації протипухлинного імунного нагляду.

Генетичні ефекти

Генетичні ефекти після Чорнобилю залишаються одними з контроверсійних. Вірогідних свідчень наявного ексцесу генетичних аномалій у постраждалого населення не знайдено [60, 61]. Визначення хромосомних аберацій класичним методом або FISH широко застосовувалося переважно для дозиметрії різних груп постраждалого населення [14, 27, 57]. Водночас, в огляді Moller та Mousseau [62] наводиться 33 дослідження, що демонструють наявність генетичних ефектів, нестабільності геному та цитогенетичних аномалій у різних біологічних

видів, що зазнали опромінення в інтервалі низьких доз після Чорнобилю. Результати деяких досліджень наведено в табл. 1.4.

Таблиця 1.4 — Результати дослідження цитогенетичних ефектів, нестабільності геному та мутаційного статусу в постраждалого населення, опроміненого внаслідок Чорнобильської катастрофи

Генетичний маркер	Група спостереження	Ефект	Посилання
Хромосомні аберації лімфоцитів	УЛНА	збільшення частоти в 10–20 разів	[63]
	Жіноче населення Білорусі (Могильов, Гомель)	збільшення частоти в 2–10 разів	[61]
	Дитяче населення Білорусі	збільшення частоти в 3–7 разів	[61]
	Населення Білорусі	підвищення частоти	[64, 65]
Соматичні мутації: мінісателіти	Сім'ї, що проживають на радіоактивно забруднених територіях України	підвищення у 1,6 рази частоти локусів CEB1, CEB15, CEB25, CEB36, MS1, MS31, MS32 (D2S90, D1S172, D10S180, D10S473, D1S7, D7S21, D1S8), B6.7 у чоловіків при спонтанному рівні у інших членів сім'ї	[66]
	діти УЛНА в Україні	без змін	[67]
Міні- та мікросателіти	діти УЛНА в Україні	без змін	[68]

Колективом вчених лабораторії цитогенетики НЦРМ під керівництвом проф. М.А.Пілінської показано, що в усіх обстежених групах (реконвалесценти гострої променевої хвороби; УЛНА переважно 1986–1987 рр., включаючи осіб зі стійкою лімфопенією; працівники ЧАЕС; персонал об'єкту "Укриття"; діти, евакуйовані з м. Прип'ять; самосели з 30-км зони відчуження; дитяче та доросле населення зон обов'язкового та гарантованого добровільного відселення; діти з тиреоїдною патологією, які зазнали дії радіоізотопів йоду) у різні терміни після аварії частота аберацій хромосом (як інтегральних, так і специфічних для дії іонізуючого опромінення *in vivo*) вірогідно перевищувала доаварійні показники, характерні для спонтанного хромосомного мутагенезу в лімфоцитах периферичної крові людини.

Підвищена частота хромосомних аберацій була виявлена в дітей, які зазнали комбінованого опромінення ^{131}I і ^{137}Cs, особливо на територіях, ендемічних по йоду. Показано вплив тиреоїдної патології на індукцію хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини. При повторних цитогенетичних обстеженнях вивчено співвідношення між процесами індукції та елімінації нестабільних (дицентричні та кільцеві хромосоми) і стабільних (транслокації, інверсії, інсерції) маркерів радіаційної дії у динаміці після гострого опромінення та при хронічній радіаційній дії різної інтенсивності. При вперше використаному для обстеження Чорнобильських контингентів довгостроковому культивуванні лімфоцитів периферичної крові виявлено затриманий цитогенетичний ефект в послідовних клітинних генераціях у нащадків опромінених батьків, що свідчить про реальність трансмісії хромосомної нестабільності. При використанні тесту провокаційного мутагенезу в деяких експонованих групах у віддалені строки після аварії виявлена неадекватна реакція хромосомного апарату на тестуюче мутагенне навантаження *in vitro* — адаптивний відгук у дитячого населення забруднених радіонуклідами територій і нестабільність геному у ліквідаторів зі значними міжіндивідуальними коливаннями індукованого цитогенетичного ефекту. Розпочато вивчення так званої прихованої хромосомної нестабільності за чутливістю хромосом

лімфоцитів периферичної крові до мутагенної дії радіоміметика блеоміцину та дослідження можливості порушення стабільності хромосомного апарату соматичних клітин людини внаслідок радіаційно індукованого "ефекту свідка".

Останніми роками великі надії у визначенні біологічних ефектів малих доз покладаються на дослідження генної експресії [69]. Нижній поріг чутливості окремих тестів описують, як 2 сЗв. Як показує программа дослідження ефектів малих доз Департаменту енергетики США, основні ефекти мають нетранскрипційний характер, зміни генного профілю пов'язані з протеомічними.

Порушення імунної функції

Чорнобильська катастрофа за часом співпала з бурхливим розвитком імунології та впровадженням нових стандартизованих методів. Це дозволило розгорнути дослідження та отримати результати за основними напрямками:

- вплив опромінення на параметри клітинного та гуморального імунітету та дозова їх залежність;
- стандартизована ідентифікація, кількісне та функціональне дослідження лімфоїдних та мієлоїдних клітин-попередників після опромінення;
- визначення радіогенних мутацій в субпопуляціях імунокомпетентних клітин з підвищенням точності досліджень (дослідження $1–10\times10^6$ клітин від одного опроміненого);
- визначення індивідуальної генетичної чутливості до опромінення в інтервалі низьких доз;
- можливість порівняння результатів при багаторічному спостереженні при застосуванні стандартизованих технологій.

Імунологічне обстеження в НЦРМ АМН України понад 120 000 осіб різних груп обліку дозволило виявити основні типи радіаційного ушкодження та відновлення імунної системи, окреслити її значення в формуванні віддалених ефектів опромінення [48].

Вивчення дозових залежностей та часу опромінення показало, що у 23,2% УЛНА через 11–13 років після опромінення зберігаються прояви комбінованого імунологічного дефіциту: депресії Т-ланки з високим ступенем зворотної кореляції числа $CD3^+HLA\text{-}DR^-$ клітин з дозою опромінення. У хворих з активаційними проявами, навпаки, встановлено прямі кореляції дози опромінення з активаційними параметрами В-ланки (число $CD3^-DR^+$ клітин, концентрація циркулюючих імунних комплексів) та концентрацією IgA. Визначені імунологічні зміни у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію можуть відображувати пороговість включення компенсаторних та пошкоджуючих механізмів [50].

Отримані сероепідеміологічні дані про високу поширеність носійства вірусів гепатитів В (1,99%) і С (3,46%) серед населення (донорів крові). Серед осіб з різним діапазоном дозових навантажень виявлена істотна поширеність носійства цитомегаловірусної, гепатит С та гепатит В вірусних інфекцій. Наявність мікст-носіїв пов'язана з екологічною ситуацією, в якій опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС є найбільш сильнодіючим фактором.

У віддаленому періоді, через 15–18 років після опромінення встановлено пороги збереження радіаційно індукованих імунних порушень. Беручи до уваги невизначеність дозиметрії УЛНА, можна вважати пороговими рівні доз в 200–350 мЗв. Взаємодія імунної та нервової систем може поглиблювати імунологічні розлади. Реакції адаптивного та активаційного типу в осіб, опромінених підпороговими дозами, напевно, пов'язані з психологічним стресом та іншими побічними факторами. Наявність дозозалежних ефектів в імунній системі є предметом суперечок, хоча попередніми численними дослідженнями це було показано, як в експерименті, так і в постраждалих внаслідок атомних бомбардувань [19]. В звіті Чорнобильського форуму робиться посилання на звіт UNSCEAR [43] про те, що порушена функція

імунної системи призводить до ризику захворювань та непухлинної захворюваності. Це може бути наслідком радіаційно-індукованої депресії, або стимуляції імунної системи. Суперечливість результатів багато в чому пояснюється різними дозовими навантаженнями обстежених груп та застосованими методами дозиметрії, а також періодом після опромінення. Як приклад, наведемо опис роботи: "... дослідження Bazyka D., Chumak A., Byelyaeva N. [46]. на групі з 730 ліквідаторів першого періоду та 1212 УЛНА також показало зниження в кількості CD3+ та CD4+ клітин, але не пояснило вірогідне, хоча і невелике, зниження в контрольних групах" [57]. Коментуючи наведене зауваження, слід погодитися, що воно відображує реальні труднощі добору контрольних груп в постчорнобильській Україні. Імунологічні показники груп населення, не віднесених у відповідності з прийнятими дозовими критеріями, до жодної категорії постраждалих, були зниженими. За параметрами субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові вони зрівнялися з наведеними в дослідженнях з країн Західної Європи після 1993 р. Цитоване дослідження проводилося з порівнянням даних в опромінених групах з відповідними, стандартизованими за віком та статтю, контрольними групами населення м. Києва, що отримало дози опромінення нижче встановлених лімітів і не було віднесено до постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. В Україні важко було знайти більш придатні групи порівняння. Нами було застосовано підхід, аналогічний використаному групою міжнародного Чорнобильського проекту МАГАТЕ (1990-1991) з порівнянням клінічних та гематологічних показників у населення сусідніх селищ з різними рівнями радіоактивного забруднення (7 — з забрудненої, та 6 — з порівняно "чистої" території). Відсутність в більшості публікацій даних про час обстеження та дозові навантаження зменшують можливості отримання вірогідних висновків, та привели до ряду невизначеностей в розділі 13 звіту [57].

Результати 20-річних досліджень, проведених НЦРМ після Чорнобилю, дозволяють сформулювати декілька основних положень: а) зміни відновлення параметрів імунітету після опромінення мають хвилеподібний характер (рис. 1.5); б) амплітуда відхилень та темпи відновлення залежать від дози.

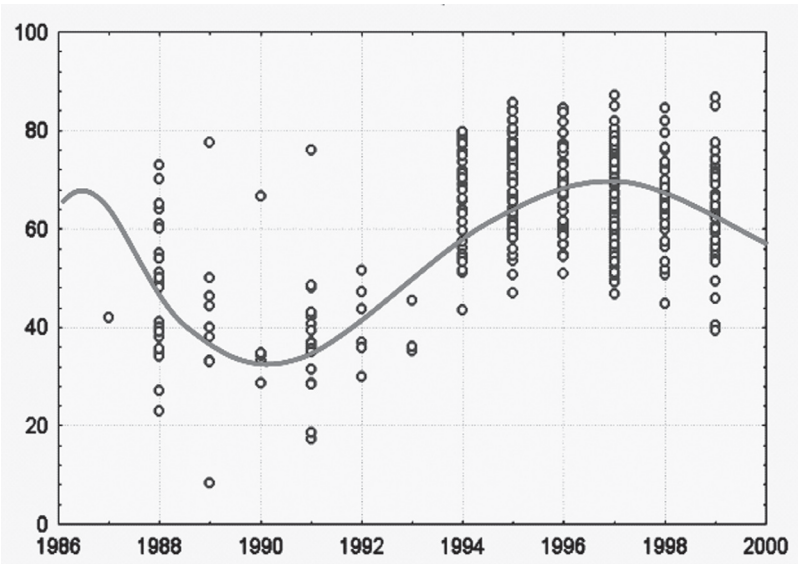
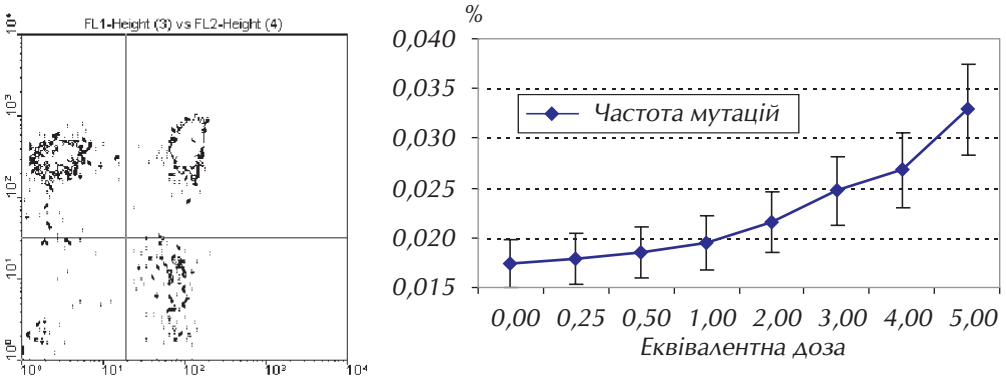


Рисунок 1.5 — Динаміка зміни відсоткового складу $CD3^+$ лімфоцитів у учасників ліквідації наслідків аварії [50]

Дослідження функції імунної системи у свідків аварії та учасників перших етапів її ліквідації з кістково-мозковим синдромом ГПХ достатньо детально викладені в опублікованих роботах [47–49] та наступних розділах. Важливим для радіобіології є те, що незважаючи на велику кількість зміщуючих факторів, які пов'язані з взаємним впливом імунної, ендокринної та нервової систем, у хворих чітко продемонстровано дозову залежність параметрів. Дозозалежні ефекти в імунній системі спостерігаються навіть через 15 і більше років як на індивідуальному, так і на груповому рівні. У віддаленому періоді кількість клітин з мутацією Т-клітинного рецептору (TCR) — прямо корелювала зі зниженням імунітету в осіб, реконвалісцентів гострої променевої хвороби (рис. 1.6).



а б

Рисунок 1.6 — Частота визначення мутацій Т-клітинного рецептору в залежності від дози опромінення: А — гістограма вмісту аберантних клітин; В — залежність "доза-ефект" (НЦРМ, 2006)

Радіаційні імунодепресії характеризувались нестабільністю $CD34^+$ популяції з утворенням фракції ініційованих примітивних клітин-попередників та стовбурових клітин, що нездатні термінально диференціюватись і не підлягають апоптозу. Висока проліферативна активність і акумуляція CD34 позитивних клітин після опромінення у великих дозах відбиває процеси адаптації, а в сполученні зі зниженим апоптозом стає основою для формування пізніх радіаційно індукованих ефектів, зокрема лейкемії.

Особливу зацікавленість викликає пошук чинників розвитку кістковомозкового синдрому. Групою дослідників НЦРМ [51] проведено аналіз експресії антигенів HLA у реконвалесцентів з верифікованою ГПХ та опромінених у відповідному діапазоні доз, у яких ГПХ не розвинулася, або не була верифікована при перегляді в 1989 р. Використовувалися офіційно встановлені дози опромінення. Аналіз особливостей відхилень імунних показників у обстежених контингентів, а також ретроспективний аналіз стану клітинної та гуморальної ланки імунітету у співставленні з імуногенетичним фенотипом дав можливість виявити HLA-антигени, їх гаплотипи і комбінації з іншими генетичними системами крові, які зустрічаються найчастіше (або найрідше) і відіграють сенсибілізуючу (або протективну) роль. Виявлено HLA-антигени (HLA-A10; HLA-A28; HLA-B38) та їх комбінації, які асоційовані з підвищеною радіочутливістю організму людини. Наявність у фенотипі пацієнта антигенів HLA-B5, Cw2, Cw5 дає можливість прогнозувати високу стійкість та низький ризик розвитку захворювання при дії іонізуючого випромінювання. Ці дослідження не знайшли повторення на іншій експо-

нованій популяції японських “хібакуші”. Можливі пояснення включають етнічно-обумовлену різницю експресії антигенів HLA в досліджених групах.

Непухлинні захворювання

Дослідження останніх 5 років дозволили одержати нову інформацію на підтвердження припущення про зв’язок серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань та непухлинної патології щитоподібної залози в УЛНА з дією іонізуючої радіації.

За даними епідеміологічних досліджень в Україні [52], в післяаварійному періоді встановлено негативні тенденції змін стану здоров’я дорослого населення, евакуйованого з м. Прип’яті і 30-км зони ЧАЕС. З 1988 по 2002 роки кількість здорових осіб серед обстежених зменшилась з 67,7% до 22%, тоді як хронічно хворих — збільшилась з 31,5% до 77%. За вказаний період відмічено зростання поширеності непухлинних хвороб з 631,5 до 3037,2‰, вперше виявлених хвороб — з 377,4 до 1104,5‰. З 1991-1992 рр. захворюваність дорослих евакуйованих перевищує аналогічні показники дорослого населення України. Виявлено залежність від дози опромінення для цереброваскулярної патології в УЛНА. Ризик розвитку цих захворювань вище в опромінених з дозами 0,25–0,70 Гр у порівнянні з опроміненими в дозах менших за 0,25 Гр (рис. 1.7).

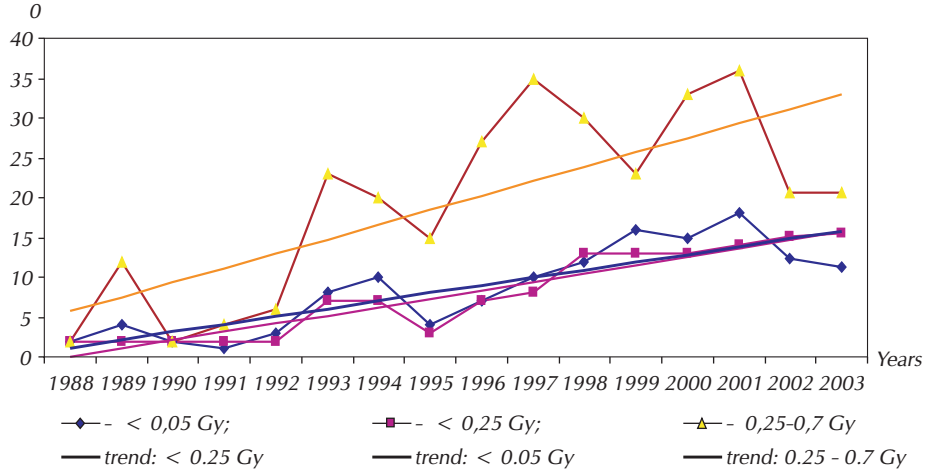


Рисунок 1.7 — Частота цереброваскулярних захворювань в учасників ліквідації наслідків аварії 1986/87 рр. за період 1988–2003 рр. вірогідно вища при дозах опромінення вищих за 0,25 Гр (дані Інституту радіаційної гігієни та епідеміології НЦРМ АМН України)

Дослідження УЛНА в Росії також показують вірогідне зростання ризиків цереброваскулярних захворювань з ERR на 1 Гр, що дорівнює 0,41 (95% CI: 0,05; 0,78). Найвищі ризики встановлено для УЛНА 1986 р. з дозами зовнішнього опромінення від 150 до 250 мГр та періодом перебування в зоні меншим за 6 тижнів (ERR на 100 мГр на день = 2,17; 95% CI: 0,64; 3,69) [71]. Не зважаючи на обмеження наведених досліджень захворюваності, в т.ч. невизначеність діагностичних критеріїв та застосування реєстрових доз, вони вперше перевели проблему кардіоваскулярної патології у постраждалих з соціального на науковий радіобіологічний рівень.

Дослідження смертності від кардіоваскулярних захворювань належать до більш інформативних. Хоча радіаційний фактор посідає і не перше рангове місце серед ризиків серцево-судинних захворювань, провідною причиною смертності УЛНА є коронарна патологія. Це

відповідає даним, які були отримані в японській когорті [53]. Отримані результати потребують подальшого підтвердження в широкому аналітичному дослідженні.

Потребує подальших доказів радіаційна обумовленість захворювання учасників ліквідації наслідків аварії на хронічний тироїдит та інші непухлинні захворювання щитоподібної залози. Встановлено, що формування окремих класів і нозологічних форм непухлинних хвороб серед евакуйованих достовірно залежить від дози зовнішнього гамма опромінення всього тіла та дози опромінення щитоподібної залози. При цьому статистично значущі зв'язки зареєстровано при дозах зовнішнього опромінення всього тіла, що перевищують 0,05 Гр, та опромінення щитоподібної залози 0,3 Гр.

Двадцятирічний період — це час, коли українська радіобіологія та радіаційна медицина зміцніла. Це період реальної оцінки наслідків аварії, висновків та прогнозів на майбутнє. Отримано фундаментальні дані, які підтверджують, що Чорнобильська катастрофа та її наслідки стали чинником як прямої, так і опосередкованої дії іонізуючої радіації на організм людини, її органи і системи. Продовжуються дослідження клітинно-молекулярних механізмів розвитку лейкемії та мієлодиспластичного синдрому. Вперше на етапах реалізації дизгемопоетичних станів виявлено порушення на рівні взаємозв'язку між функціонуванням клітин мікрооточення кісткового мозку, елементами гемопоетичної системи і фенотиповою характеристикою проліферуючих клонів на етапах формування мієлодиспластичного синдрому. Встановлено механізми впливу кістково-мозкового мікрооточення на розвиток кістково-мозкових $CD34^+$ стовбурових клітин. Розроблено основи направленого диференціювання стовбурових клітин. Встановлено, що висока частота змін каріотипу в опромінених осіб (УЛНА) на фоні виснаження компенсаторних можливостей імунної системи, призводить до поглиблення ступеню порушення мікрооточення кісткового мозку, функціонування гемопоетичних клітин-попередників, протоонкогенів, що на кінцевому етапі зумовлює розвиток злоякісних захворювань кровотворної системи — мієлодиспластичного синдрому та лейкемії. Важливим внеском вчених НЦРМ стали дослідження віддалених наслідків гострої променевої хвороби, змін функції мозку та епідеміологічні дослідження непухлинних захворювань, що детально викладені в наступних розділах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Защитные мероприятия по снижению доз облучения населения и их эффективность / *Г.М. Аветисов, Р.М. Алексахин, В.П. Антонов и др.* // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС: Материалы научной конференции / Под ред. А.Е. Романенко. — К.: Здоров'я, 1988, — С. 99–107.
2. Organizational, methodological and information aspects of the mass individual dosimetric surveys carried out in contaminated areas following the Chernobyl accident / *A.F. Tsyb, V.F. Stepanenko, V.A. Pitkevich et al.* // Medical aspects of the Chernobyl accident. A technical document issued by the International atomic energy agency. — Vienna, 1989. — P. 327–332.
3. Чорнобильська катастрофа/ *За ред. В.Г.Барьяхтара.* — К.: Наукова думка, 1996. — 576 с.
4. Национальный доклад Украины, 1996 г. Десять лет после аварии на Чернобыльской АЭС. — К.: Минчернобыль, 1996
5. *Jaworowski Z.* Chornobyl victims: realistic evaluation of medical consequences of Chornobyl accident // 21st Century. Science and Technology. — Springer, 1998. — Vol. 11, № 1. — P. 14–65.
6. Дозы и последствия облучения щитовидной железы жителей Украины / *И.А. Лихтаре, Н.Д. Тронько, Г.М. Гулько и др.* // Докл. АН Украины. Серия Математика, естествознание, технические науки. — 1994. — № 3, С.164 — 166.
7. Questionnaire- and measurement-based individual thyroid doses in Ukraine resulting from the Chornobyl nuclear reactor accident / *I. Likhtarev, A. Bouville, L. Kovgan et al.* // Radiat Res. — 2006. — Vol. 166, № 1. — P. 271–286.
8. Контроль за поступлением радиоактивных веществ в организм человека и их содержанием /*Под ред. акад. АМН СССР Л. А. Булдакова.* — 1986. — 219 с.
9. Острые эффекты облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС / *А.К. Гуськова, А.Е. Баранов, А.В. Барабанова и др.* // Мед. радиология. — 1987. — № 32 (12). — С. 3–18.

10. *Bebeshko V.* Medical consequences of the Chernobyl Nuclear Power Plant accident in Ukraine // Radiation and Humankind / *Ed. Y.Shibata.* International Congress series 1258. — Amsterdam — London — New York: Elsevier, 2003. — P. 105–114.
11. Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи) / *Під ред. О.М. Коваленка.* — К.: Іван Федорів, 1998. — 244 с.
12. *Сергеев Г.В.* Медико-санитарные мероприятия по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС: Материалы научной конференции / Под ред. А.Е. Романенко. — К.: Здоров'я, 1988. — С. 15–26.
13. The Chornobyl Accident: Estimation of Radiation Doses Received by the Baltic and Ukrainian Cleanup Workers/ *A. Bouville, V. Chumak, P.D. Inskip et al.* // Rad. Res. — 2006. — Vol. 166, № 2. — P. 158–167.
14. Опыт использования метода FISH для реконструкции индивидуальных доз облучения у ликвидаторов Чернобыльской аварии в рамках украинско-американского проекта "Лейкемия" / *М.А. Пилинская, С.С. Дыбский, Ю.Н. Скалецкий, В.В. Чумак* и др. // Цитология и генетика. — 2006. — №3. — С. 34–39.
15. *Ильин Л.А.* Реалии и мифы Чернобыля. — М.: ALARA Ltd,, 1994. — 448 с.
16. Health Consequences of the Chornobyl Accident. Results of the IPHECA Pilot Projects and Related National Programs / *Eds. G.N. Souchkevitch, A.F. Tsyb* // Scientific Report. World Health Organization. — Geneva, 1996. — 520 p.
17. US NRC (National Research Council) Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR, VII Report, phase II (Washington, DC: NRC), 2006.
18. *Barabanova A.V.* Significance of beta-radiation skin burns in Chernobyl patients for the theory and practice of radiopathology // Vojnosanit. Pregl. — 2006. — Vol. 63, № 5. — P. 477–480.
19. Effects of A-Bomb radiation on the Human Body/ *Eds.* I. *Shigematsu, Ch. Ito, N. Kamada, M. Akiyama, H. Sasaki* — Tokyo: Harwood Academic Publishers, Bunkodo Co., Ltd, 1995. — 419 p.
20. *Горбань Н.Г., Торубаров Ф.С.* Церебральная гемодинамика при острой лучевой болезни, развившейся у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология. — 1990. — № 12. — С. 20–23.
21. *Нягу А.И., Логановский К.Н.* Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. К.:Чорнобильінтерінформ, 1998. — 368 с.
22. *Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* Psychological consequences of nuclear and radiological accidents: delayed neuro-psychiatric effects of the acute radiation sickness following Chernobyl // IAEA-TECDOC-1300: IAEA, WHO. Follow-up of delayed health consequences of acute accidental radiation exposure. Lessons to be learned from their medical management. — Vienna: IAEA, 2003. — P. 27–47.
23. *Базыка Д.А.* Ионизирующая радиация и нейроиммунология // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 32 (4). — С. 22–29.
24. *Голярнік Н.А., Базика Д.А.* Роль опіоїдних пептидів в регуляції проліферативної активності лімфоцитів хворих на дисциркуляторну енцефалопатію у віддалений період після опромінення // Лік. справа. — 2005. — №8. — С. 14–16.
25. Leukemia and lymphomas in Ukraine population exposed to chronic low dose irradiation (IAEA-CN-67/106) */V. Bebeshko, E. Bruslova, V. Klimenko et al.* // Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. Contributed papers: International Conference held in Seville, Spain, 17–21 November 1997. — Vienna: IAEA, 1997. — P. 337–339.
26. *Бебешко В.Г., Фрисеке И., Бейрер К., Денсоу Д.* Острое облучение и ранние изменения системы кроветворения: оценка пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Междунар. ж. радиац. мед. — 1999. — Т. 1, № 1.
27. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє. Національна доповідь України. — К.: Атіка, 2006.
28. Bebeshko V.G., Gayday V.M., Gayday Y.V., Kovalenko A.N., Belyi D.A. (1999) Radiation cataracts in high dose liquidators who developed acute radiation syndrome. Ocular radiation risk assessment in populations exposed to environmental radiation contamination // *Eds. A.K.Junk, Y.Kundiev, P.Vitte, B.V.Worgul.* — Kluwer Academic Publishers, 1999. — P. 51–55.
29. Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби// Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — К., 2007. — Вид. № 8. — 95 с.
30. Mortality among Chernobyl emergency workers: Estimation of radiation risks (preliminary analysis) / *V.K. Ivanov, A.I. Gorski, M.A. Maksioutov et al.* // Health Phys. — 2001. — Vol. 81, № 5. — P. 514–521.
31. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries / *E. Cardis, M. Vrijheid, M. Blettner et al.* // BMJ. — 2005. — Vol. 331. — P. 77–84
32. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl / *A. Prysyazhniuk, O.A. Pjatak, V.A. Buzunov et al.* // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 1334–1335.
33. Thyroid cancer among the Belarussian and Russian population exposed by the Chornobyl accident/ *P. Jacob, J. Kenigsberg, I. Zvonova et al.* // Int. J. Radiat. Med. — 1999. — № 3–4. — P. 7–10.

34. *Ron E.* Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident // Health Phys. — 2007. — Vol. 93, № 5. — P. 502–511.
35. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening / *M. Tronko, G. Howe, T. Bogdanova et al.* // J. Natl. Cancer Inst. — 2006. — Vol. 98, № 13. — P. 897–903.
36. National Council on Radiation Protection and Measurements. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation. Bethesda (MD). NCRP Report No. 80. — 1985.
37. Cancer incidence in Ukraine after the Chernobyl accident / *A.Ye. Prysyazhniuk, L.O.Gulak, V.G.Grischenko, Z.P.Fedorenko* // Chernobyl: message for the 21 century / *Eds. S. Yamashita, Y. Shibata, M.Hoshi, K.Fujimura.* International Congress series, 1234. — Amsterdam–London–New York: Elsevier, 2002. — P 281–292.
38. Twenty years after the Chernobyl accident: solid cancer incidence in various groups of the Ukrainian population / *A. Prysyazhnyuk, V. Gristchenko, Z. Fedorenko et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 43–51.
39. Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. Absence of dependence of radiation risks on external radiation dose / *V. Ivanov, A. Tsyb, A. Petrov et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 2002. — Vol. 41, № 3. — P. 195–198.
40. Частота рака щитовидной железы у ликвидаторов Чернобыльской аварии: период наблюдения 1986-2003 / *В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, А.В. Петров* и др. // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2007. — Т. 47, № 5. — С. 517–522.
41. Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident / *V.K. Ivanov, A.I. Gorski, M.A. Maksioutov et al.* // Health Phys. — 2003. — Vol. 84, № 1. — P. 46–60.
42. Leukemia: results of two year feasibility study/ *A. Ye. Romanenko, G.W. Beebe, V.G. Bebeshko et al.*// Health Effects of Chornobyl accident: Monographe in 4 parts / Eds. A. Vosianov, V. Bebeshko, D. Bazyka. — K.: DIA, 2003. — P 38–53
43. Sources and Effects of Ionizing Radiation, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly. Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident. — United Nations publication. — 2000. — 115 p.
44. *Hatch M.* Cancer following the Chornobyl nuclear accident (the Ukrainian-American studies of thyroid disease and leukemia // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 78–85.
45. *Balonov M.* Third annual Warren K. Sinclair keynote address: retrospective analysis of impacts of the Chernobyl accident // Health Phys. — 2007. — Vol. 93, № 5. — P. 383–409.
46. Immune cells in Chernobyl radiation workers exposed to low-dose irradiation / *D. Bazyka, A. Chumak, N. Byelyaeva et al.* // Int. J. of Low Radiation. — 2003. — Vol. 1, № 1. — P. 63–76.
47. *Bebeshko V.G., Kovalenko A.N., Belyi D.A.* Summary of the ten years observation for health condition of patients survived after the acute radiation syndrome in the result of the accident on the Chernobyl NPP // Int. Conf. One decade after Chernobyl: Summing up the Consequences of the Accident. Book of extended synopses. Austria Center. Vienna, Austria, 8–12 April 1996. — Vienna, 1996. — P. 556–557.
48. Иммунологические эффекты у реконвалесцентов острой лучевой болезни — результаты пятнадцатилетнего мониторинга / *А.А. Чумак, Д.А. Базика, А.Н. Коваленко и др.* // Укр. ж. гематол. трансфузіол. — 2002. — № 5. — С. 40–41.
49. *Бебешко В.Г., Коваленко А.Н., Белый Д.А.* Острый радиационный синдром и его последствия. — Тернополь: Укрмедкнига, 2006. — 434 с.
50. Immune cells in Chernobyl recovery operation workers exposed over 500 mSv/ *D. Bazyka, N. Byelyaeva, A. Chumak et al.*// Indian J. Rad. Res. — 2004. — Vol. 1, № 1. — P. 32–41.
51. *Мінченко ЖМ.* Генетичні системи крові // Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи) / *Під ред. О.М. Коваленка.* — К.: Іван Федорів, 1998. — С. 76–84.
52. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні та шляхи їх пом'якшення / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, В.О. Бузунов та ін.* // 18 річниця Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Матер. парламентських слухань. — К.: Парламентське вид-во, 2004. — С. 64–120.
53. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997 / *D.L. Preston, Y. Shimizu, D.A. Pierce et al.* // Radiat. Res. — 2003. — Vol. 160, № 3. — P. 381–407.
54. *Day R., Gorin M.B., Eller A.W.* Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl // Health Phys. — 1995. — Vol. 68, № 6. — P. 632–642.
55. *Федирко П.А., Хилинская В.Ю.* Состояние хрусталика у детей, проживающих в зоне радиоактивного загрязнения. Анализ результатов долгосрочного наблюдения / Офтальм. ж. — 1998. — № 2. — С. 155–158.
56. *Chumak V., Bakhanova E., Aryasov P.* Dosimetry system of the Ukrainian-American Chernobyl Ocular Study // Widening the Radiation Protection World: Proc. 11th Int. Congress of the International Radiation

Protection Association. — CD-ROM, IBSN-84-87078-05-2. — Madrid, 2004. — Paper № 3f5.
57. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health" (EGH). WHO. — 2005.
58. Международная конференция "Двадцать лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее". г. Киев, Украина, 24–26 апреля 2006 г. Выводы и рекомендации. — 2006.
59. *Cardis E.* Current status and epidemiological research needs for achieving a better understanding of the consequences of the Chernobyl accident // Health Phys. — 2007. — Vol. 93, № 5. — P. 542–546.
60. UNSCEAR. Hereditary Effects of Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2001 Report to the General Assembly, with scientific annex. United Nations sales publication E.01.IX.2. United Nations, New York. — 2001.
61. Belarusian population radiation exposure after Chernobyl accident and congenital malformations dynamics / *G. Lazjuk, D. Nikolayev, I. Novikova et al.* // Int. J. Rad. Med. — 1999. — № 1. — P. 63–70.
62. *Moller A., Mousseau T.* Biological consequences of Chernobyl: 20 years on // Trends in Ecology and Evolution. — 2006. — Vol. 32, № 4. — P. 200–207.
63. *Savchenko V.K.* The ecology of the Chernobyl catastrophe: Scientific outlines of the internal programme of collaborative research. UNESCO. — 1995.
64. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident / *Y.E. Dubrova, V.N. Nesterov, N.G. Krouchinsky et al.* // Nature. — 1996. — Vol. 380. — P. 683–686.
65. Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident / *Y.E. Dubrova, V.N. Nesterov, N.G Krouchinsky et al.* // Mutat. Res. — 1997. — Vol. 381, № 2. — P. 267–278.
66. Elevated mini-satellite mutation rate in the post-Chernobyl families from Ukraine / *Yu. Dubrova, G. Grant, A. Chumak et al.* // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 71. — P. 801–809.
67. Children of Chernobyl clean-up workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles / *L.A. Livshits, S. G. Malyarchuk, S.A. Kravchenko et al.* // J. Radiat. Res. — 2001. — Vol.155, № 1. — P. 74–80.
68. Mini and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident clean-up workers / *R. Slebos, R. Little, D. Umbach, et al.* // Mutation Res. — 2004. — Vol. 559, № 2. — P. 143–151.
69. *Brooks A.L.* Developing a scientific basis for radiation risk estimates: goal of the DOE low dose research program // Health Physics. — 2003. — Vol. 85, № 1. — P. 85–93.
70. Чернобыльская катастрофа: эффективность мер защиты населения, опыт международного сотрудничества / *Б.С. Пристер, Р.М. Алексахин, В.Г. Бебешко и др.* — Украинское ядерное общество. — К.: Энергетика и электрификация, 2007. — 64 с.
71. *Ivanov V., Tsyb A., Ivanov S., Pokrovsky V.* Medical radiological consequences of the Chernobyl accident in Russia. Estimation of radiation risks. — St.Petersburg: Nauka, 2004. — 388 p.

(Д.А.Базика)

Розділ 2

МЕДИЧНІ КОНТРЗАХОДИ У ПЕРІОД МАСОВОЇ ЕВАКУАЦІЇ НАСЕЛЕННЯ

2.1. МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ПОСТРАЖДАЛИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

В умовах ліквідації великомасштабної аварії на АЕС основними і принциповими положеннями є можливість адекватної перебудови існуючої системи охорони здоров'я з оперативним, послідовним підключенням сил швидкого реагування для необхідного підсилення та спеціалізації сил і засобів місцевих закладів охорони здоров'я.

При ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС основними вихідними параметрами були дані про розвиток і оцінку радіаційної обстановки, обсяг медико-санітарних заходів з урахуванням наступної евакуації населення, райони і терміни його розселення, джерела можливого ушкодження його здоров'я та, відповідно до цього, оцінка і прогноз рівнів його радіоактивного опромінення. Лише на цій основі можна було забезпечити ефективне планування й проведення адекватних медико-санітарних заходів, розробку обгрунтованих пропозицій по забезпеченню радіаційної безпеки населення.

Як показали результати проведених нами ретроспективних досліджень ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, у реальній обстановці жодної офіційної інформації за всіма пунктами цих вихідних даних не лише своєчасно, а й взагалі протягом перших 2-х місяців отримано не було як Міністерством охорони здоров'я України, так і МОЗ Білорусії.

Більш того, навіть інформація про саму аварію та її характер офіційно так і не була отримана ні від державних, ні від партійних органів, як союзних, так і республіканських, у тому числі від Урядової Комісії РМ СРСР.

Внаслідок чого ні населення, ні органи управління, як місцеві, так і республіканські, протягом декількох діб не мали ніякої інформації про те, що сталося на Чорнобильській АЕС та які масштаби аварії.

Сповіщення населення про аварію, що трапилась, повинно було здійснюватись автоматично у відповідності із заздалегідь розробленими планами протирадіаційного захисту населення, але автоматику було відключено.

Республіканська комісія по ліквідації наслідків аварії, яка була створена після проведення першотравневої демонстрації 1986 року, мовчала аж до 7 травня. Сповістили населення лише на дев'ятий день після аварії, і зробив це Міністр охорони здоров'я України Романенко А.Ю., хоч інформація про радіаційну обстановку, котра складалась у результаті аварії, та пропозиції про термінове сповіщення населення з рекомендаціями про пом'якшення дії на нього радіаційного фактора надходили в уряд республіки постійно і своєчасно.

Міністерство охорони здоров'я БРСР отримало цю інформацію лише 28.04.86 р., після того, коли керівництво МОЗ УРСР за своєю ініціативою, розібравшись попередньо в обстановці, що складається, зажадало інформацію від Міністра охорони здоров'я БРСР про заходи захисту, що приймаються в Білорусії.

У Гомельській області перша інформація про аварію надійшла 28.04.86 р., у Могильовській — 29.04.86 р.

Своєчасному виявленню та оцінці радіаційної обстановки перешкоджали й дуже заважали наступні обставини:

- викид радіоактивних продуктів з аварійного блока продовжувався тривалий час і формування радіаційної обстановки на конкретних територіях в основному визначалось дисперсним складом та висотою викидів радіоактивного аерозолю, метеорологічними умовами, що характеризувалися нестійким за напрямом слабким вітром у приземних шарах атмосфери з переважанням сили на висотах 1 км і більше. Внаслідок чого радіаційна обстановка мала складний п'ятнистий і дрібноосередковий характер навіть у межах одного населеного пункту і прилеглих місць, з недостатньо чіткою кореляцією між концентрацією радіоактивної хмари та формуванням наземного сліду, як за сумарною активністю, так і за окремими ізотопами, насамперед йоду і цезію. Крім того, в ряді випадків простежувався дещо вищий вміст радіонуклідів цезію 134 і 137 порівняно з тим, котрий очікувався у відповідності зі стандартним складом уламкової суміші в реакторі. Наприклад, у деяких пунктах Поліського району відмічалась щільність забруднення грунту цезієм-137 понад 30 Кі/км^2 при потужності дози на Д+15 менше 1 мР/год.
- радіаційного впливу різного ступеню зазнали великі території, не тільки безпосередньо прилеглі до місця аварії, а й віддалені від нього на сотні і навіть тисячі кілометрів, в результаті чого в аварійну ситуацію було втягнено мільйони людей.

У цьому зв'язку, окрім заходів по екстреному захисту населення, котре мешкало в м. Прип'ять, м. Чорнобиль та в 30-км зоні ЧАЕС, необхідно було вирішити складні й різноманітні завдання по захисту населення, що потрапило на територію з підвищеним радіоактивним забрудненням. Такі широкомасштабні завдання по радіаційному захисту величезних контингентів населення у світовій практиці ніхто не вирішував.

Разом ці два фактори визначили складності в оцінці радіаційно-екологічної обстановки, доз опромінення потерпілого населення, що в свою чергу позначилось на своєчасності проведення медико-профілактичних заходів і, передусім, на своєчасності проведення екстрених та профілактичних заходів.

Спостерігалася відсутність даних про дози опромінення як персоналу і учасників ліквідації аварії, так і населення. Зовнішні прилади радіаційного контролю на території АЕС були виведені з ладу, а наявні індивідуальні дозиметри, не розраховані на такі великі дози опромінення, були зашкалені. Серед населення ні індивідуальний, ні груповий дозиметричний контроль не передбачався, тому дозиметрами воно не було забезпечене.

Відчувався величезний дефіцит приладного парку і автоматизованих систем радіаційного моніторингу. Так, зокрема, сучасної апаратури для автоматичної гамма-зйомки місцевості з борту літака чи автомобіля ні у штабі ЦО УРСР, ні в управлінні Гідрометеорології спершу не було. Не знайшлося не лише сучасних, але навіть застарілих дозиметрів типу ДК-02, які за діапазоном вимірюваних доз були придатними для організації групової дозиметрії, оскільки комплекти дозиметрів, призначених для воєнного часу (типу ДП-22, ДП-23), для цієї ситуації виявились непридатними. У ряді міністерств та відомств також не було приладів технологічного радіаційного контролю при переробці харчової сировини і виробництві продуктів харчування. Результатом цього виявився також дефіцит підготовлених кадрів (дозиметристів, радіометристів, радіохіміків і спектрометристів).

Розчленованість і відсутність погоджених дій організацій та установ особливо проявились при здійсненні радіометричного контролю продуктів харчування, води, об'єктів довкілля не лише за загальною активністю, а й радіонуклідним вмістом. Склалася парадоксальна ситуація: міністерств та відомств, що відповідають за виробництво, заготівлю, переробку, зберігання, транспортування і реалізацію харчової сировини і продуктів харчування,

а також за водопостачання виявилось більш ніж досить, але час їх забезпеченість апаратурою та підготовленими кадрами була настільки низькою, що спочатку основний тягар контролю ліг на органи охорони здоров'я.

Відчувалась непогодженість й з інших питань: у деяких штабах ЦО ігнорувались Норми радіаційної безпеки (НРБ-76) і при оцінці радіоактивного забруднення людей, транспорту і т.д. керувались нормативами воєнного часу. А так як вони в середньому на два рівні вищі допустимих вищевказаних норм, у ряді місць були зняті дозиметричні пости, внаслідок чого вторинне радіоактивне забруднення заносилось у міста і населені пункти транспортом. Прийняття рішення про порядок дезактивації останнього затягнулось, в основному, через непогоджені дії господарських керівників, існуючих відомчих бар'єрів.

Першу спробу об'єднати зусилля і впорядкувати проведення контролю радіоактивного забруднення та опромінення людей було вжито за ініціативою МОЗ УРСР, яке підготувало проект, схвалений розпорядженням Ради Міністрів УРСР від 13.06.86 р. № 332 рс, про розподіл функцій між міністерствами і відомствами УРСР по радіометричному та дозиметричному контролю.

Лише розпорядженням Ради Міністрів СРСР від 31.10.86 р. № 2204 рс функції головної організації по контролю, оцінці та прогнозуванню радіаційної обстановки у країні, й насамперед на забруднених територіях навколо ЧАЕС, були покладені на Держкомгідромет СРСР.

Про рішення Урядової Комісії СРСР здійснити евакуацію першої черги з м. Прип'ять і населених пунктів 10-км зони на території УРСР МОЗ республіки також не було інформоване.

Як показали події послідовної евакуації населення спочатку з 30-км зони, а потім із західного сліду та за межами 30-км зони, у міру виявлення і уточнення радіаційної обстановки, розгортання сил і засобів охорони здоров'я Української та Білоруської РСР здійснювалось не на основі заздалегідь відпрацьованих планів і застережної оцінки обстановки, а слідом за подіями [1].

Не дивлячись на очевидні позитивні результати медико-санітарного забезпечення евакуаційних заходів, виникло багато труднощів і невирішених проблем, до головних з яких можна віднести:

- планами медичної служби ЦО не були передбачені рекомендації по обсягу і періодичності обстеження евакуйованого населення на різних етапах евакуації в залежності від можливої дози отриманого опромінення при аварійних ситуаціях на АЕС;
- на шляхах пересування евакуйованих не було передбачено розділення потоків людей і великої рогатої худоби, що створювало небезпеку можливого вторинного забруднення радіонуклідами;
- на місцях формування медико-санітарних бригад не було передбачено їх забезпечення спеціальним одягом та іншими засобами індивідуального захисту від радіоактивних речовин, що створювало додаткові труднощі в їх забезпеченні;
- дозиметричні прилади, що знаходились на складах мобілізаційного резерву (розпорядження про розконсервацію котрого надійшло через добу після розпочатої евакуації), мали елементи живлення 1971–1981 років випуску, не придатні до роботи;
- дезактиваційно-помивні роботи здійснювались безпосередньо на дорозі, там, де проводилась дозиметрія та медичний огляд евакуйованого населення. Спеціальні майданчики для миття транспорту не були обладнані до кінця евакуації. Такий стан справ сприяв додатковому забрудненню радіонуклідами людей і переносу радіоактивних речовин у прилеглі до зони аварії території;
- відсутність навіть найпростішої медичної документації на евакуйованих (обліку даних дозиметрії одягу та шкірних покровів на етапах евакуації, обсягу проведеної

санітарної обробки та ін.) утруднювало дотримання етапності та послідовності лікувально-профілактичних заходів, що проводились;

- тимчасові обмивні пункти при такому масовому їх надходженні не справлялись з поставленим завданням по санітарній обробці евакуйованих, особливо дітей, літніх і ослаблених осіб з медичної точки зору, через відсутність необхідних розрахунків, а також тому, що вони не були пристосовані до роботи у нічний час та при низьких температурах повітря;
- відсутність у період масової евакуації населення нормативів допустимого забруднення поверхні тіла та одягу, а також неспроможність органів і установ мінпобуту республік по організації санітарної обробки населення, не дивлячись на те, що це було передбачено планами ЦО. Тому органи охорони здоров'я поряд з масовими медичними заходами займались і не притаманними йому функціями;
- недоліки санітарної обробки населення.

Завдання по забезпеченню населення обмінним фондом одягу також вирішувалось поспіхом і завдавало керівникам лікувальних установ додаткових труднощів.

Важливе значення мав і той факт, що у країні було недостатньо спеціалістів в галузі радіаційної медицини, незважаючи на те, що галузь радіології була вивчена краще, аніж будь-яка інша, проблеми радіаційної медицини широкій медичній громадськості по-справжньому відомі не були, коли не брати до уваги примітивне навчання в системі ЦО. Створена ж кадрова і матеріальна база служби радіаційної безпеки з 60-х років поступово занепала. До цього слід додати, що досвід ліквідації великих радіаційних аварій як зарубіжних у Віндскейлі (Великобританія, 1957 р.), на АЕС Тримайл-Айленд (США, 1979 р.), так і СРСР (Південний Урал, 1950 р. і 1957 р.), не став здобутком ні науки, ні широкої громадськості.

Тому до Чорнобилю ніхто, в тому числі й охорона здоров'я, по-справжньому не був підготовлений: більшість медичних працівників та вчених відзначалась радіаційною неграмотністю з дуже викривленими уявленнями, надмірно перебільшеними публіцистикою на хвилях емоційної антиядерної пропаганди.

Оскільки аварія такого масштабу не прогнозувалась і не очікувалась, усі медичні заходи в разі аварії на АЕС покладалися на її медсанчастину, а залучення сил місцевих органів охорони здоров'я не передбачалось. У цьому зв'язку заздалегідь не була розроблена система і організаційні принципи надання медичної допомоги населенню, які відповідають масштабу евакуаційних заходів та втягненої в аварійну ситуацію чисельності населення, що включає як першу лікарську, так і кваліфіковану та спеціалізовану допомогу. Система ж медичної служби ЦО і можливості її формувань, а також можливості медсанчастини ЧАЕС виявились неадекватними реальній обстановці. Тому основний тягар медичного забезпечення ліг на органи і установи охорони здоров'я Української і Білоруської РСР. Гостру необхідність покриття кількісного і якісного дефіциту необхідних сил і засобів охорони здоров'я для посилення та спеціалізації місцевих органів охорони здоров'я довелося вирішувати у "пожежному" порядку без достатнього обгрунтування.

Вищеперелічені та деякі інші обставини істотно ускладнювали медико-тактичну обстановку, утруднювали цілеспрямовану діяльність охорони здоров'я і знижували ефективність великомасштабних і трудомістких заходів, що проводились.

Понад 135 тисяч населення було евакуйовано в інші райони, в результаті чого навантаження на існуючі лікувально-профілактичні установи значно зросло [2].

Через складну картину випадання радіоактивних опадів на великих територіях у ряді районів профілактичні заходи проводились частково або взагалі не проводились. В результаті чого йодна профілактика не торкнулась навіть більшості дітей раннього віку, оскільки своєчасно не були оконтуровані райони, де її застосування було конче необхідне [3].

На момент аварії служби ЦО не змогли забезпечити населення необхідною кількістю препаратів йоду через їх відсутність. Фармацевтам МОЗ УРСР довелося добами працювати для того, щоб виготовити величезну їх кількість.

Окрім того, не існувало єдиної думки щодо дозування препаратів йоду, і лише з виходом 7 травня 1986 року "Тимчасової інструкції по екстреній профілактиці ураження радіоактивним йодом" остаточно була встановлена доза прийому стабільного йоду.

У зв'язку з цим, наприклад, в Житомирській області профілактичний прийом препаратів йоду був розпочатий тільки 17 травня 1986 р. Хоч загальновідомо, що введення стабільного йоду до початку надходження радіоактивного йоду в організм може знизити загальну дозу опромінення щитоподібної залози на 95%, через 6 годин після надходження радіоактивного йоду — на 50%, а проведення йодної профілактики через 24 години після надходження радіоактивного йоду практично даремне [4].

Це, безперечно, свідчить про запізнення і неповне охоплення йодопрофілактикою усіх, хто її потребував, тим більше у районах Полісся, які є ендемічними по дефіциту стабільного йоду.

Відсутність даних про радіаційну обстановку та первинної медичної документації порушували послідовність реєстрації радіоактивного опромінення і забруднення та затруднювали надання медичної допомоги. Потім це утруднювало аналіз і узагальнення результатів досліджень.

Цілий ряд лікувально-діагностичних заходів проводився наосліп, без необхідної інформації про дози опромінення і був зорієнтований на встановлення променевих уражень.

Клінічні дослідження у післячорнобильському періоді лише підтвердили увесь попередній експериментальний і клінічний досвід про те, що гематологічні показники є цінними діагностичними тестами біологічної дозиметрії при гострій променевій хворобі, але при дозах нижче 0,1 Гр вони неінформативні, бо практично настільки непомітно відрізняються від вихідних, що не можуть бути достойменними [5–6]. Разом з тим, вони чітко реагують на фізичні і психологічні перевантаження та інші нерадіаційні впливи, що слугувало джерелом неадекватних інтерпретацій результатів аналізів крові переважною більшістю медичних працівників, які не володіли достатніми знаннями в галузі радіаційної медицини. Це було одним з джерел занепокоєння і зростання психоемоційного напруження серед обстежених.

Залучення невиправдано великої кількості медичних працівників, до того ж працюючих вахтовим методом з необгрунтовано частою зміною бригад, створило сприятливу основу для психологічної напруженості серед постраждалих.

Часта зміна вахтових бригад, з одного боку, враховуючи різний професійний і моральний рівень змінюючих один одного лікарів, обумовлювала досить суперечливі оцінки стану здоров'я хворих, яких наглядали, а з іншого боку, породжувала у лікарів почуття безвідповідальності за кінцеві результати своєї діяльності.

Таким чином, сам вахтовий метод став джерелом неспокою та тривог постійно проживаючого тут населення, вважаючись ще однією ознакою радіаційного неблагополуччя у їх районі.

Але й це свідчить про досить високе психоемоційне напруження серед медичних працівників, прибулих для роботи у "забруднені райони", воно не могло не позначитися на характері контактів з пацієнтами, враховуючи соціальну роль медичного працівника в умовах всеохоплюючої тривоги.

Ключовим механізмом зростання психосоціальної напруги, окрім низького рівня знань і компетентності медичного персоналу в галузі радіаційної медицини, психоневрології, соціальної і медичної психології, котрий став головним джерелом неадекватної і занадто

суперечливої і тривожної інформації про недуги та вади у стані здоров'я обстеженого населення, були надмірно низький рівень знань населення, а також серйозні дефекти і дефіцит офіційної інформації про обстановку. Вони сформували дефіцит довіри в гострому періоді аварії і продовжувались протягом багатьох років, прийнявши форму кризи довіри не лише відносно органів влади, у тому числі органів охорони здоров'я, а й медичної науки, у тому числі зарубіжних експертів, які працювали в постраждалих районах з метою об'єктивної оцінки медичних наслідків Чорнобильської аварії [7–8].

Несвоєчасне та недостатньо об'єктивне інформування населення про аварію на ЧАЕС органами державного управління створило передумови для формування соціально-психологічної напруги в суспільстві.

Ретроспективна оцінка психосоціальних аспектів Чорнобильської катастрофи свідчить про те, що у результаті психологічної непідготовленості суспільства виникла ситуація, коли психоемоційна напруга в суспільстві може виявитись джерелом значно більшої шкоди для здоров'я, ніж радіація [9].

Негативні соціально-психологічні наслідки, пов'язані зі стресом, можуть бути масштабніші, ніж вплив самого опромінення. Коло осіб, які зазнали стресу, не обмежується тільки евакуйованими із зони відчуження, безпосередніми учасниками ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та тими, хто проживає на територіях, віднесених до зон радіоактивного забруднення, а охоплює майже все населення України [10].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Романенко А.Ю., Авраменко О.І., Петриченко О.О.* Медичне забезпечення населення, яке потерпіло, у гострому періоді аварії // Чорнобильська катастрофа. — К.: Наукова думка, 1996. — С. 537–539.
2. *Романенко А.Е.* Охрана здоровья населения в условиях крупномасштабной аварии на атомной электростанции (вопросы теории и практики) //Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Матер. науч. конф., Киев, 11–13 мая 1988 г. — К., 1988. — С. 42–53.
3. *Ліхтарьов І.А., Гулько І.М., Кайро І.А, Соболєв Б.Г.* Протийодні заходи на ранньому етапі аварії // Чорнобильська катастрофа. — К.: Наукова думка, 1996. — С. 561–563.
4. О применении йода для блокады щитовидной железы в случае аварии атомного реактора / *D.V.Becker, L.E.Braverman, J.T.Dunn et al.* // JAMA. — 1984. — № 5. — P. 659-661.
5. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С.* Проблема радиочувствительности клеточных элементов костного мозга и некоторые оценки пострадиационной кинетики миелопоэза (анализ по данным последствий аварии на ЧАЭС) // Радиобиол. — 1992. — Т. 32, Вып. 1. — С. 3–18.
6. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С., Суворова Л.А.* Радиочувствительность и пострадиационная кинетика мегакариоцитарного ростка костного мозга (анализ по данным последствий аварии на ЧАЭС) // Радиац. биол. Радиоэкол. — 1996. — Т. 36, Вып. 2. — С. 250–263.
7. *Антонов В.П., Петриченко А.А., Скидан Н.А.* Организационные принципы медико-санитарных мероприятий при крупномасштабной аварии на АЭС по опыту Чернобыля // Вестн. АМН СССР. — 1992. — № 2. — С. 14–19.
8. *Петриченко А.А.* Задачи и организационные принципы психосоциальной медицины // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф., Киев, 1995 г. — К., 1995. — С. 152.
9. *Антонов В.П., Петриченко А.А.* Чернобыль: социально-психологические процессы, психологические и социальные механизмы // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф., Киев, 1995 г. — К., 1995. — С. 130.
10. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атіка, 2006. — 224 с.

2.2. МЕДИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ НА НАСЕЛЕННЯ ТА ДІЇ МЕДИЧНОЇ МЕРЕЖІ НА ПЕРШОМУ ЕТАПІ АВАРІЇ

Всупереч досвіду Чорнобиля, офіційні документи, які були прийняті у 1990 році і регламентували планування медичної допомоги населенню при виникненні аварії на АЕС, були орієнтовані на масові радіаційні ураження. Так, у пункті 26 "Рекомендацій штабам цивільної оборони (ЦО) з питань медичного захисту населення..." (30.07.1990 р.) було вказано: "Лікувально-евакуаційне забезпечення уражених іонізуючою радіацією в разі аварії на атомних станціях здійснюється у відповідності із загальноприйнятими в ЦО принципами організації заходів щодо надання медичної допомоги та лікування потерпілих". А пунктом 28 "Для виявлення хворих на гостру променеву хворобу серед населення, евакуйованого з території сліду радіоактивної хмари, та надання їм лікарської допомоги...", пропонується штат і табель радіологічних (сортувальних) бригад, а також їх розрахунок: 1 бригада у складі 6 осіб на 5000 потерпілих.

Необхідно чітко розмежовувати два поняття - "уражені іонізуючою радіацією" й "ті, що попали під вплив іонізуючої радіації".

Розрахунки кількості потерпілих робітників та службовців АЕС при аварії 7-го рівня за міжнародною шкалою ядерних подій ґрунтуються на досвіді Чорнобиля: протягом перших діб (26–27.04.1986 р.) бригадою висококваліфікованих спеціалістів МОЗ СРСР було обстежено 350 потерпілих. Всього ж із попереднім діагнозом "гостра променева хвороба" було госпіталізовано 499 осіб, у 237 з них діагноз спочатку був підтверджений, проте при глибшому й тривалішому обстеженні остаточно встановлений лише у 134 осіб (29% від 499 осіб), у 92 осіб спростований як недостатньо обгрунтований. Відтак, гіпердіагностика гострих радіаційних уражень — результат психологічного тиску масштабу катастрофи, якого зазнали навіть досвідчені, висококваліфіковані спеціалісти [1–2]. Тому не варто перебільшувати можливу кількість гострих радіаційних і радіаційно-комбінованих уражень, тим паче, коли досвід Чорнобиля буде хоч якоюсь мірою врахований в аварійному плануванні;

Якщо навіть в умовах Чорнобильської катастрофи, віднесеної до 7-го рівня, з усією непередбаченістю та непідготовленістю до аварії такого масштабу, серед населення категорія "уражені радіацією" була відсутня, то при аваріях 5-го і 6-го рівнів, тим більше, про це не може бути мови. Але все населення, втягнене в аварійну ситуацію, буде правомірним віднести до категорії "ті, що зазнали впливу іонізуючої радіації", причому, тим більш незначному у порівнянні з рівнями "вражаючих доз" (нестохастичних ефектів) або ризиком віддалених наслідків (стохастичних ефектів), чим своєчасніше і повніше будуть здійснені профілактичні заходи.

Тому, окрім радіаційно-діагностичних заходів, термін "лікувально-евакуаційне забезпечення" може стосуватися лише хворих та тих, які захворіли напередодні й у період масової евакуації населення, але не через безпосередній вплив радіаційних факторів аварії.

Для розрахунків необхідних сил і засобів охорони здоров'я для лікувально-евакуаційного забезпечення населення, крім характерних для конкретного регіону загальної кількості амбулаторних та стаціонарних хворих із сезонними коливаннями їх співвідношень, має певне значення структура амбулаторних хворих, у тому числі тих, що знаходяться у стані тимчасової непрацездатності, потребують загальнотерапевтичного чи загальнохірургічного нагляду, а також доля дітей, вагітних жінок і молодих матерів, які потребують нагляду педіатрів та акушерів-гінекологів.

Стосовно стаціонарних хворих вирішальне значення має евакуаційна їх характеристика: яка їх кількість може бути виписана, яка підлягає евакуації разом із своєю лікувальною

установою, а скільки нетранспортабельних повинно тимчасово залишитись у захищеному стаціонарі. Метод одноденних зрізів структури стаціонарних хворих в різних ЛПУ свідчить, що до 50% з них (доросле населення) і до 40% (дитяче населення) підлягає евакуації разом з евакуйованими лікувальними закладами, відповідно 3,7% і 2,3% хворих підлягає переведенню у захищені стаціонари (відділення, палати) за ознакою нетранспортабельності. Решта хворих можуть бути виписані напередодні евакуації. Утім це не значить, що більшість виписаних із стаціонару, як і амбулаторних хворих, особливо тих, що перебували у стані тимчасової непрацездатності, не будуть потребувати медичної допомоги і не будуть звертатися за нею самостійно [3].

Крім того, необхідно враховувати, що аварійна ситуація сприятиме підвищенню рівня тривожності і захворюваності, особливо серед пенсіонерів, вагітних жінок та молодих матерів, а також психологічно нестійких груп населення. Деяка частина цих категорій населення підвищеного ризику буде потребувати невідкладної медичної допомоги. Комплексні дослідження стану здоров'я міського населення за даними реєстрації звернень та результатами активного виявлення на медичних оглядах показали, що рівень захворюваності при активному виявленні майже у 2 рази перевищує його за зареєстрованою зверненістю: відповідно середньорічні показники на 1000 населення складали 2250 і 1130.

Зважаючи на стан сільської охорони здоров'я, можна очікувати, що серед населення сільських районів ця різниця буде ще значнішою. Це слугувало одним із джерел завищених оцінок наслідків Чорнобильської аварії з боку більшості медичних працівників.

Таким чином, залежно від стану місцевої охорони здоров'я та очікуваного збільшення обсягу медичної допомоги при лікувально-евакуаційному забезпеченні евакуйованого населення повинні передбачатися додаткові сили і засоби охорони здоров'я, які забезпечують оптимальну в них потребу на основі конкретних, з огляду на місцеві умови, розрахунків.

Тому в аварійних планах по кожному з варіантів евакуації повинні передбачатися наступні основні заходи:

- виділення завчасно додатково герметизованих палат (відділень) з найвищими коефіцієнтами захисту від зовнішньої гамма-радіації для переведення до них нетранспортабельних хворих і відповідного медичного персоналу для їх обслуговування. Враховуючи орієнтовне співвідношення в структурі населення дорослих і дітей — 4:1, загальна чисельність нетранспортабельних хворих може скласти біля 3,3%;
- медичне забезпечення евакуйованого населення організується і здійснюється, виходячи з конкретних умов і можливостей місцевої охорони здоров'я. Для виконання цих заходів можуть залучатися санітарні дружини, бригади швидкої медичної допомоги (БШМД), лікарі та середній медичний персонал лікувально-профілактичних закладів, розташованих на маршрутах евакуації та в районах розміщення. Крім того, можуть спеціально створюватись пересувні медичні пункти, тимчасові медичні пункти (з лікарем і середніми медпрацівниками) і т.д.

Пересувні медичні пункти для супроводу колон евакуйованих доцільно укомплектувати персоналом ЛПУ, які підлягають евакуації у ті ж кінцеві пункти, що й населення. За будь-якого варіанту аварійного плану, евакуйоване населення повинне отримати чітку інформацію про порядок надання невідкладної медичної допомоги під час руху та на зупинках: місця дислокації ЛПУ чи тимчасових медпунктів на маршрутах, порядок виклику бригад ШМД або пересувних медпунктів, які рухаються в колонах.

Евакуація медичних установ повинна здійснюватися згідно із загальним планом евакуації міста, району. Для її успішного проведення необхідно заздалегідь визначити ті медичні установи, евакуація яких найімовірніша, та вже з урахуванням цього планувати і здійснювати усі необхідні заходи й розрахунки. Окрім цього, необхідно обов'язково визначити пункти

нового розташування закладів та скласти схему маршрутів евакуації, оформити відповідні документи на виділення автотранспорту для евакуації і на право використання будівель і приміщень, які виділяються медичним закладам для їх розміщення у новому районі, розробити план або схему розміщення закладу в цьому районі й т.д.

Особливості підготовки, евакуації та розташування в новому районі медичних установ повинні бути відбиті у планах цих установ. Задля забезпечення зростаючого обсягу екстрених лікувально-діагностичних заходів загального призначення на першому етапі медичної евакуації на базі місцевих ЛПУ доцільно передбачити необхідні засоби посилення (обласного рівня).

Група посилення загальномедичного призначення або загальномедична (ГПЗМП) обласної охорони здоров'я призначена для посилення амбулаторно-поліклінічних закладів чи організації тимчасових амбулаторій (ТА) на базі приписаних громадських будівель у кінцевих пунктах евакуаційних маршрутів та районів розселення евакуйованого населення.

До неї можуть входити:

а) лікарсько-сестринські бригади (ЛСБ) загальнотерапевтичного і загальнохірургічного профілів у складі: лікар-терапевт — 2, лікар-хірург — 1, медсестра — 3, реєстратор — 1;

б) акушерсько-педіатричні бригади у складі: лікар акушер-гінеколог — 1, лікар-педіатр — 1, медсестра — 2-3, реєстратор — 1;

в) клініко-лабораторні бригади у складі: лікар-лаборант — 1, лаборант із середньою освітою — 2.

Базою формування бригад можуть бути дільничі лікарні, центральні районні лікарні або обласна лікарня.

Керівником ГПЗМП призначається один з лікарів ЛСБ, відповідальний за її постійну готовність і збір у встановленому планом місці. Він же керує організацією роботи ТА після прибуття на місце.

Кількість і склад ГПЗМП визначаються обласним відділом охорони здоров'я відповідно до варіанту евакуаційних заходів і особливостей місцевої медичної обстановки.

Головні завдання ГПЗМП:

- організація первинних медичних оглядів, попереднє медичне сортування з виявленням тих, хто потребує медичної допомоги на місці або направлення для поглиблених обстежень і лікування у стаціонари;
- заповнення первинного медичного документу, що відображає специфіку радіаційної аварії, — "Вкладинки в амбулаторну карту".

Оскільки "Вкладинка в амбулаторну карту" є основним первинним медичним документом, що доповнює в умовах аварійної ситуації існуючі форми, нею передбачена можливість реєстрації ступеня опромінення не лише у період "йодної небезпеки", а й у віддалені строки, в "цезієвому періоді", який починається через 2–3 місяці, в межах середньої фази аварії, а також прогнозу ефективної еквівалентної дози на перший рік після аварії чи на період 50-70 років.

Під час організації санітарної обробки на тимчасових обмивних пунктах (ТОП) повинні працювати дозиметричні пости, що організуються місцевим штабом ЦО для зняття показників індивідуальних і групових дозиметрів. З ними повинні бути зблоковані реєстраційні пункти, на яких заповнюються "Вкладинки у амбулаторну карту". В ході завершення роботи на ТОП населення разом з "Вкладинками в амбулаторну карту" групами направляється в амбулаторно-поліклінічний заклад (місцеву або ТА) з розподілом його на відповідні потоки і групи: діти, вагітні та жінки з немовлятами, решта дорослого населення, яке потребує терапевтичної або хірургічної допомоги, а також ті, які потребують лабораторних досліджень після лікарських оглядів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сергеев Г.В.* Медико-санитарные мероприятия по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Матер. науч. конф. 11–13 мая 1988 г. — К., 1988. — С. 15–26.
2. *Гуськова А.К., Баранов А.Е.* Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Тер. архив. — 1989. — № 1. — С. 95–103.
3. *Романенко А.Е., Авраменко А.И., Петриченко О.О.* Організація та надання первинної медико-санітарної допомоги потерпілим в процесі евакуації // Чорнобильська катастрофа. — К.: Наукова думка, 1996. — С. 539-543.

(О.О. Петриченко)

Розділ 3

РЕЄСТРИ ПОСТРАЖДАЛОГО НАСЕЛЕННЯ

3.1. ДЕРЖАВНИЙ РЕЄСТР УКРАЇНИ ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Державний реєстр України (ДРУ) осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи функціонує з 1987 р. за наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 640 від 07.05.1987 р., Законом України "Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи" від 28.02.1991 р. № 796 - XII (в редакції закону від 07.12.2002 р., № 2120 — III), та Постановою Кабінету Міністрів України від 09.06.1997 р. № 571.

Чисельність осіб, які перебувають на обліку в ДРУ за групами первинного обліку на 11.11.2005 р. представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 — Чисельність населення за групами первинного обліку в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ) на 11.11.2005 р.

№ п/п	Постраждалі за групами первинного обліку	Чисельність, осіб
	Учасники ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС (1 група первинного обліку)	
1	Учасники ЛНА 1986 р.*	155776
2	Учасники ЛНА 1987 р.*	51710
3	Учасники ЛНА 1988-1990 рр.*	38543
4	Всього учасників ЛНА зареєстровано в реєстрі МВС	22274
5	Всього учасників ЛНА, які пербувають на обліку в ДРУ**	**305639**
	Евакуйовані або ті, які покинули 30-км зону ЧАЕС (2 група первинного обліку)	
6	Всього евакуйованих або тих, які покинули 30-км зону ЧАЕС на обліку в ДРУ**	**79279**
	Мешканці радіоактивно забруднених територій (3 група первинного обліку)	
7	Всього осіб, які проживають на радіоактивно забруднених територіях, на обліку ДРУ**	**1493067**
	Особи, народжені від батьків 1-3 груп (4 група первинного обліку)	
8	Діти, народжені від батьків 1–3 груп первинного обліку	250560
9	Всього осіб, народжених від батьків 1-3 груп на обліку в ДРУ**	**373599**
	*Всього постраждалих в ДРУ** *	2251584

* — не враховуючи даних Реєстру Міністерства внутрішніх справ (МВС); ** — з урахуванням даних Реєстру МВС померлих.

На базі ДРУ та спеціалізованих наукових підреєстрів здійснюється довгостроковий епідеміологічний моніторинг за наступними напрямками:

- епідеміологія злоякісних новоутворень;
- епідеміологія непухлинних захворювань, включаючи інвалідність, смертність;
- епідеміологічні дослідження стану здоров'я дітей (евакуйованих, народжених від учасників ЛНА на ЧАЕС та евакуйованих);
- медико-демографічні наслідки аварії на ЧАЕС;
- соціально-психологічні проблеми постраждалих.

Ці напрямки залишаються актуальними і на майбутнє.

Разом з тим, через надто обмежене фінансування деякі актуальні аспекти медичних наслідків аварії на ЧАЕС досліджуються недостатньо. В їх числі:

- епідеміологічні дослідження стану здоров'я (непухлинна захворюваність, смертність) населення (дітей та дорослих), яке проживає на радіоактивно забруднених територіях;
- епідеміологічні дослідження стану здоров'я (непухлинна захворюваність, смертність) дітей, які народились та проживають на радіоактивно забруднених територіях;
- медико-генетичні наслідки аварії на ЧАЕС.

(А.Ю Романенко, В.О. Бузунов, Г.І. Картушин)

3.2. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ РЕЄСТР

Клініко-епідеміологічний реєстр (КЕР) НЦРМ АМН України є науковим підреєстром ДРУ. КЕР функціонує з 1992 р. на базі спеціально створеної системи клініко-епідеміологічного моніторингу в Поліклініці радіаційного реєстру (ПРР) НЦРМ АМНУ.

За час функціонування КЕР утворилася автоматизована медико-інформаційна система та накопичено унікальні дані, які не мають аналогів не лише в Україні, але й у Росії, Білорусі, а також інших країнах, де проводяться дослідження впливу іонізуючого випромінювання на здоров'я людини. Разом із накопиченням даних ДРУ і КЕР створюються передумови повнішої і якіснішої оцінки медико-біологічних наслідків Чорнобильської

Мета та завдання функціонування клініко-епідеміологічного реєстру

Метою створення КЕР є вивчення, оцінка й прогноз медико-біологічних наслідків аварії на ЧАЕС на підставі довгострокового моніторингу здоров'я репрезентативних контингентів постраждалих, обґрунтування комплексу заходів для вдосконалювання медичного моніторингу та профілактичних заходів у системі охорони здоров'я.

Основними завданнями наукових досліджень у рамках КЕР є:

- епідеміологічний аналіз і оцінка впливу радіаційних та нерадіаційних факторів на формування захворювань у постраждалих в післяаварійний період;
- клінічні дослідження механізмів розвитку захворювань у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи;
- розробка та вдосконалювання методів діагностики, лікування, профілактики й медичної реабілітації.

Склад репрезентативних груп КЕР

Групи населення для КЕР відбираються з числа включених у ДРУ за принципом забезпечення репрезентативності відносно поставлених завдань з вивчення медико-біологічних наслідків Чорнобильської катастрофи.

На початок 2007 р. у складі дорослого відділення КЕР налічувалося 20 640 осіб, у т.ч.:

- учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС — 10 494 осіб;
- евакуйовані, дорослі на момент аварії — 2828 осіб;
- евакуйовані, яким на момент аварії було менше 18 років (більша частина з них перейшла з дитячого відділення КЕР) — 4042 осіб;
- населення радіаційно–забруднених територій — 3847 осіб (діти і дорослі на момент аварії).

У складі дитячого відділення КЕР знаходяться діти й підлітки до 18 років - 13075 осіб (частину з них передано до дорослого відділення КЕР), у т.ч.:

- евакуйовані з м. Прип'ять і 30-км зони — 4700 осіб;
- мешканці радіаційно–забруднених територій — 2000 осіб;
- діти, народжені від учасників ЛНА, — 2000 осіб;
- діти, народжені від евакуйованих, — 2000 осіб.

Структура клініко-епідеміологічного моніторингу

На відміну від ДРУ, в якому накопичуються дані диспансеризації постраждалих у системі практичної охорони здоров'я, КЕР містить дані поглиблених комплексних періодичних клініко-епідеміологічних обстежень, з урахуванням не лише радіаційного, але й широкого спектру нерадіаційних факторів. Відмінністю КЕР від інших підреєстрів, що мають певну спеціалізацію, є орієнтація на комплексний аналіз стану здоров'я постраждалих, репрезентативність контингентів.

Спеціально розроблені для КЕР стандартизовані протоколи обстежень, на базі дорослого та на базі дитячого відділень ПРР, включають обстеження 14 основних профільних фахівців, лікарів спеціалізованих діагностичних підрозділів, значну кількість лабораторних й інструментальних обстежень. Ураховуються документовані персоналізовані дозиметричні дані, проводиться опитування щодо умов праці, побуту, поведінкових факторів ризику тощо.

КЕР як система збору та використання інформації працює в автоматизованому режимі на основі локальної обчислювальної мережі; на базі дорослого відділень збір інформації здійснюється на 30 автоматизованих робочих місцях (АРМ), на базі дитячого — 16 АРМ. Є також АРМ для накопичення, керування й використання інформації.

Осіб, включених до КЕР, обстежують раз на два роки на базі ПРР НЦРМ. Науковці Інституту клінічної радіології та Інституту радіаційної гігієни і епідеміології НЦРМ АМН України розробляють для фахівців ПРР НЦРМ АМНУ інструкції з проведення обстеження й формування лікарських висновків. Кваліфіковані лікарські висновки фахівців ПРР забезпечують вірогідність інформації щодо стану здоров'я пацієнта на момент обстеження.

За медичними показниками або для проведення вибіркових, поглибленіших досліджень, здійснюється дообстеження та лікування у стаціонарі Інституту клінічної радіології, а також інших установах.

На підставі даних КЕР проводяться наукові дослідження. Результати епідеміологічного аналізу впливу радіаційного й нерадіаційного факторів на стан здоров'я постраждалих представлено в 7 НДР, відбито у численних публікаціях. Значна частина НДР, що виконуються в цей час та фінансуються АМН України, ґрунтується на аналізі даних КЕР.

Таким чином, створено унікальну систему як для проведення наукових досліджень, так і для безпосереднього зниження можливих втрат здоров'я населення. Ця система не має

аналогів не лише в Україні, але й у світі; без неї якісна й кількісна оцінка медико-біологічних наслідків аварії на ЧАЕС буде не тільки неповною, але й недостатньо надійною.

Проблеми функціонування КЕР

Для повноцінного функціонування системи КЕР необхідним є забезпечення:

- поточних витрат на проведення обстежень постраждалих, у т.ч. на лабораторно-діагностичні дослідження;
- модернізації застарілого медичного обладнання;
- заміни застарілої комп'ютерної техніки, у т.ч. локальної обчислювальної мережі;
- закупівлі й розробки удосконаленішого програмно-математичного забезпечення;
- поповнення та уточнення дозиметричної інформації;
- розширення наукових досліджень, особливо медико-генетичного та епідеміологічного напрямків.

(А.Ю. Романенко, В.Г. Бебешко, В.О.Бузунов, Л.І. Краснікова)

3.3. НАЦІОНАЛЬНИЙ КАНЦЕР-РЕЄСТР УКРАЇНИ: НОВИЙ ЕТАП ПРОТИРАКОВОЇ БОРОТЬБИ

Реформування охорони здоров'я України неможливе без корінної зміни системи організації та управління. Важливою складовою цього процесу є впровадження в практику інформаційних технологій. Необхідність запровадження інформаційних технологій полягає передусім в тому, що вони є найбільш дієвим механізмом, який дозволяє отримувати достовірну інформацію для оптимізації процесу управління як галуззю взагалі, так і діяльністю окремої медичної установи. Впровадження інформаційних технологій забезпечує підвищення ефективності та якості лікувально-діагностичного процесу, а також є вагомим інструментом психологічної перебудови ставлення до якості даних та їх аналізу на засадах доказової медицини.

Особливе місце в процесі впровадження інформаційних систем в медичну практику належить створенню реєстрів, яке можливе, перш за все, в галузях, яким притаманна державна система реєстрації випадків захворювання, в тому числі захворювань на рак.

В зв'язку з цим, в 1989 році в Інституті онкології АМН України було розпочато роботу по створенню автоматизованого Національного канцер-реєстру (НКР), який би охоплював всі регіони України. Слід зазначити, що при розробці концепції популяційного канцер-реєстру було взято за основу існування мережі спеціалізованих онкологічних закладів та державну систему реєстрації раку, яка функціонує в Україні з 1932 року. Онкологічна служба України представлена 46 спеціалізованими онкологічними закладами різного рівня підпорядкування — республіканський Кримський, обласні, районні, міські, які надають спеціалізовану допомогу 60-90% онкологічних хворих. Інститут онкології АМН України є головною установою МОЗ України з питань онкології, яка здійснює науково-методичне керівництво роботою онкологічної служби України.

Створення великомасштабного медичного галузевого реєстру починалося з розробки наукових основ збору, збереження та аналізу онкологічної інформації, а також створення відповідної інфраструктури, що поширюється на всю територію України.

Розробка заходів по інформатизації в онкології набула державної підтримки завдяки затвердженню Наказів МОЗ України від 30.12.1996 №10 "Про створення Національного канцер-реєстру України", № 318 від 9.11.1998 р. "Про затвердження облікової форми — Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення", № 629 від 10.10.2007 р. "Про затвердження форм первинної облікової документації з онкологічної захворюваності та інструкцій щодо їхнього заповнення".

Нині Національний канцер-реєстр України (НКР) є розгалуженою системою збору, збереження та аналізу персоніфікованої онкологічної інформації про всі випадки злоякісних новоутворень та всіх онкологічних хворих, зареєстрованих на території України; за станом на початок 2007 року, база даних НКР містить 2,6 млн записів про зареєстровані випадки злоякісних новоутворень.

Центральна ланка НКР функціонує на базі Інституту онкології АМН України та є інформаційно-аналітичним ядром реєстру, укомплектованим висококваліфікованими фахівцями в галузі онкоепідеміології, медичної інформатики та обчислювальної техніки. Величезний внесок у впровадження та розвиток НКР вносять співробітники регіональних канцер-реєстрів, які беруть активну участь у розробці основних засад, напрямків розвитку та ідеології канцер-реєстру.

Основні завдання реєстру:

- здійснення моніторингу ураження населення України злоякісними новоутвореннями, аналіз динаміки, прогнозні оцінки онкоепідеміологічного процесу, визначення показників ризику захворюваності на рак різних груп населення, вивчення впливу на популяцію України наслідків аварії на Чорнобильській АЕС;
- супровід та інформаційне забезпечення рандомізованих та кооперованих наукових досліджень в галузі клінічної онкології, вивчення виживаності хворих;
- інформаційно-аналітична підтримка діяльності органів управління охороною здоров'я та онкологічною службою, зокрема;
- персоніфікований автоматизований облік онкологічних хворих в Україні, контроль якості лікування, повноти та режиму диспансерного нагляду.

Медико-інформаційна система НКР дозволяє отримувати достовірну інформацію про динаміку захворюваності на злоякісні новоутворення (ЗН) населення України. Система передбачає аналіз цього процесу на рівні популяції, когорти, окремих груп осіб в залежності від території, віку, статі, нозологічних форм пухлин. Окрім цього, значна увага приділяється оцінці основних параметрів протиракової боротьби — виявлення хворих на профоглядах, стан морфологічної верифікації діагнозу, охоплення хворих спеціальним лікуванням, визначення розповсюдженості злоякісного процесу за системою TNM. Передбачена також можливість вивчення стану ураження злоякісними новоутвореннями постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС по групах первинного обліку (ліквідатори, евакуйовані, мешканці забруднених територій, "діти чорнобильців").

Окрім мережі популяційного канцер-реєстру, що охоплює всю територію України, впроваджується мережа лікарняних канцер-реєстрів, завданням якої є реєстрація всіх випадків госпіталізацій хворих на злоякісні новоутворення та накопичення більш детальної інформації про діагноз, лікування хворого та диспансерний нагляд за ним.

Впровадження інформаційної технології лікарняного та популяційного канцер-реєстрів, організація взаємообміну даними між ними особливо актуальне для підвищення якості та повноти онкологічної інформації та є передумовою створення єдиного інформаційного онкологічного середовища.

Основний принцип державної системи реєстрації випадків захворювання на ЗН, на якому базується технологія НКР, полягає в тому, що незалежно від місця встановлення діагнозу

або лікування онкологічного хворого, до обласного онкологічного закладу, на базі якого функціонує обласний канцер-реєстр, за місцем постійного проживання хворого, обов'язково надсилається відповідний обліковий документ про випадок захворювання на ЗН [1].

Для забезпечення системи реєстрації раку в різні роки було розроблено та затверджено МОЗ України наступні формалізовані медичні документи:

- "Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення", ф. № 30-6/о (далі "Карта");
- "Повідомлення про хворого з вперше в житті встановленим діагнозом раку або іншого злоякісного захворювання" ф. № 090/о (далі "Повідомлення");
- "Виписка з медичної карти стаціонарного хворого злоякісним новоутворенням" ф. № 027-1/о (далі "Виписка");
- "Протокол про виявлення у хворого занедбаної форми злоякісного новоутворення" ф. № 027-2/о (далі "Протокол");
- "Лікарське свідоцтво про смерть" ф. № 106/о (далі "Свідоцтво").

У якості єдиного реєстраційного документу була визначена "Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення", яку заповнюють в усіх канцер-реєстрах на кожного хворого на злоякісне захворювання, що постійно проживає на території України.

Структурно НКР створено як розподілену мережу збору інформації (рис.3.1). В міжнародній практиці найбільш розповсюдженими є централізовані популяційні (територіальні) канцер-реєстри, які проводять збір даних про випадки онкологічних захворювань в межах усієї країни або в межах окремої територіальної одиниці, але без подальшого об'єднання даних таких реєстрів [2, 3]. Центральний канцер-реєстр на базі Інституту онкології акумулює дані регіональних (обласних) канцер-реєстрів (КР) про хворих, які постійно проживають в районі обслуговування обласного онкологічного закладу.

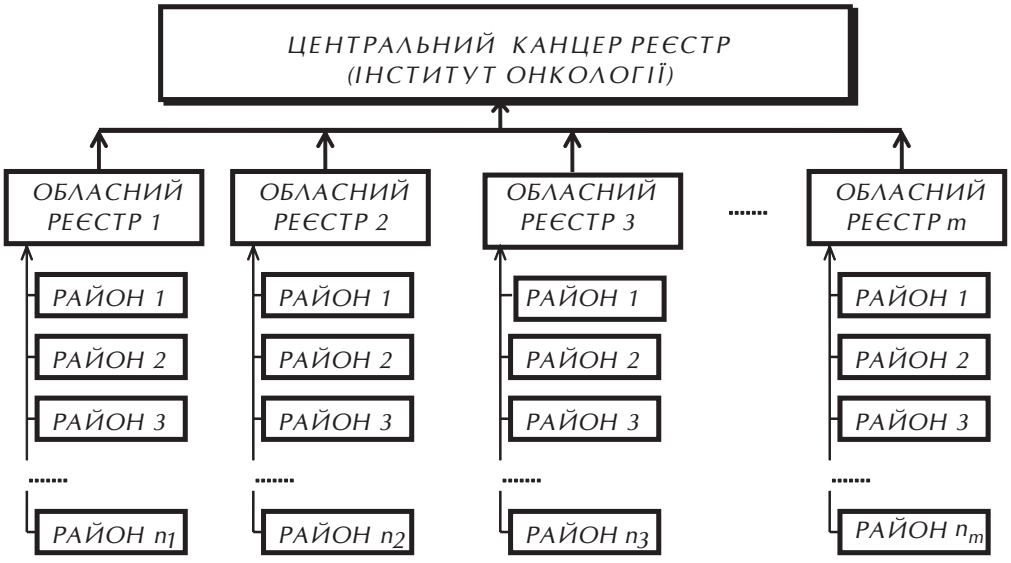


Рисунок 3.1 — Схема руху інформації в структурі популяційного канцер реєстру

В обласних КР проводиться контроль якості даних та наявності дублікатів, складаються державні та галузеві статистичні звіти. Щорічно персоніфіковані дані обласних реєстрів передаються до центрального канцер-реєстру. Уніфіковане програмне забезпечення та загальні

кодифікатори інформації дозволяють об'єднати ці дані в єдину базу даних НКР України. Набір програмно-технічних засобів дозволяє ефективно супроводжувати базу даних, забезпечити її візуалізацію та аналіз. Технічна підтримка діяльності регіональних КР здійснюється за допомогою спеціально створеного Internet-сайту та засобів електронної пошти. Постійно вдосконалюється система обміну даними між центральним та регіональними ланками НКР (рис. 3.2).

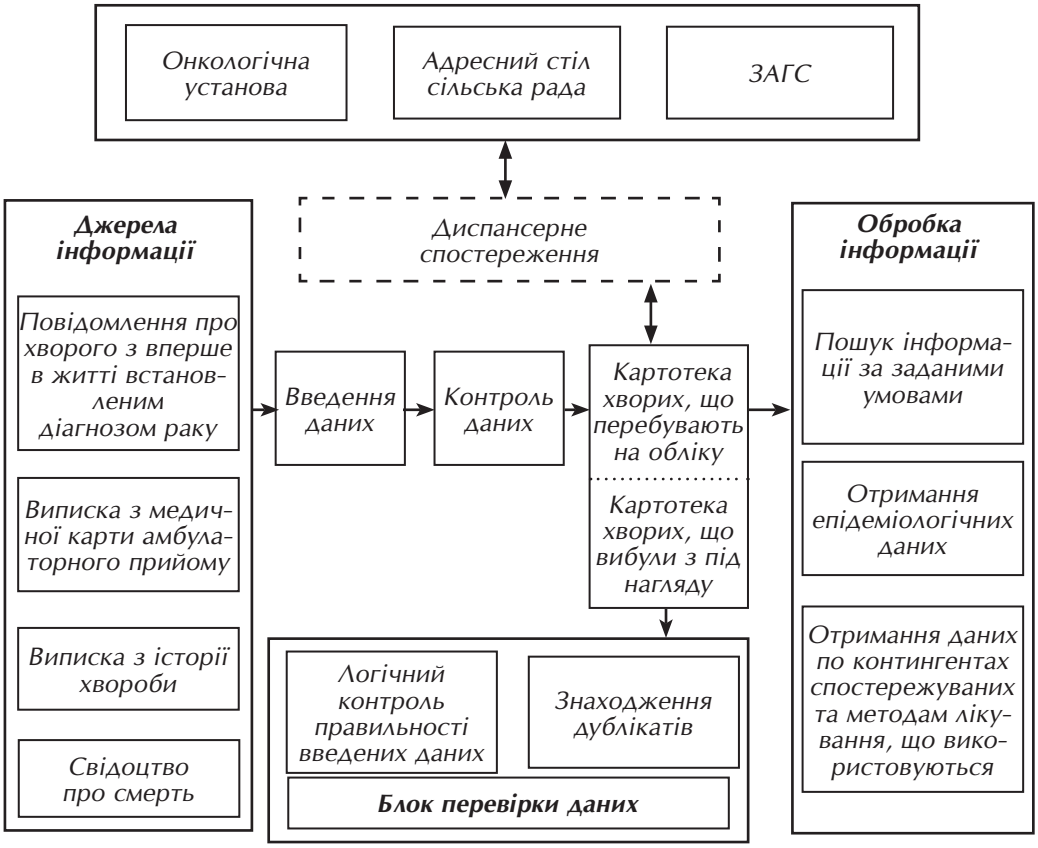


Рисунок 3.2 — Функціональна схема популяційного канцер-реєстру обласного (районного) рівня

Інформація про випадки захворювання на ЗН надходить до реєстру в структурованому вигляді на основі згаданих вище форм, всі облікові документи мають схожу структуру з різним ступенем деталізації інформації:

- паспортна частина;
- опис діагнозу (випадку захворювання на ЗН);
- проведене лікування в хронологічному порядку;
- динаміка диспансерного нагляду за онкологічним хворим.

Вся інформація про хворого об'єднується в електронну реєстраційну карту, що складається з паспортної частини (прізвище, ім'я, по-батькові, дата народження, адреса та ін.), опису діагнозу (локалізація пухлини, її морфологічний тип, стадія захворювання, дата вста-

новлення діагнозу і дата реєстрації діагнозу, а також в якому лікувальному закладі було встановлено діагноз), даних про лікування, даних про диспансерний нагляд. У випадку наявності первинно-множинного раку, інформація про кожен діагноз реєструється окремо, проте в єдиній реєстраційній карті. Однією з характерних рис сучасного реєстру є ретельний контроль якості даних, що забезпечується можливостями комп'ютерної технології. При розробці процедур контролю та підтримки якості даних НКР були використані правила контролю, рекомендовані Міжнародною агенцією з вивчення раку (MAIR) [4, 5, 6]. Підтримка якості даних НКР забезпечується шляхом виконання наступних процедур (табл. 3.2). Лише після виконання всіх етапів контролю інформація надходить в основну базу даних НКР.

Таблиця 3.2 — Складові контролю якості даних в Національному канцер-реєстрі

Напрямки контролю даних	Час проведення
Контроль правильності та цілісності даних: Контроль правильності кодів (тільки на основі кодифікатору НКР) Контроль наявності обов'язкових атрибутів даних Контроль правильності дат та їхньої логічної послідовності Контроль логічної непротирічності атрибутів даних (стать<->локалізація, морфологія<-> локалізація, вік<->морфологія і т. ін.) Автоматичне кодування деяких атрибутів даних (МКХ, МКХ-О - на основі зареєстрованої локалізації та морфології пухлини; стадія захворювання на основі індексів TNM) Контроль первинно-множинних раків у хворого (на базі правила MAIK)	Під час вводу даних та під час проведення процедур тотального контролю бази даних
Аналіз показників якості даних та виконання технології реєстрації регіональними реєстрами	Щорічно в центральному реєстрі, регулярно в ОКР
Контроль дублів реєстраційних записів хворого	Регулярно в регіональних реєстрах

Для організації вводу та контролю якості даних були розроблені уніфіковані кодифікатори для визначення локалізацій новоутворень, морфологічних типів пухлин, хірургічного, хіміотерапевтичного, променевого лікування та їх комбінацій. Основною одиницею при реєстрації є міжнародний код хвороби, який визначається на підставі локалізації пухлини, її морфології та характеру пухлини (злоякісна, доброякісна, інш.) Існуюча раніше паперова технологія передбачала ручне кодування випадків захворювання, що призводило до великої кількості похибок при кодуванні (до 38%), які стало можливим уникнути шляхом автоматизованого кодування. Кодифікатори НКР мають інтелектуалізований інтерфейс, що також допомагає реєстраторові дотримуватися правил реєстрації інформації в НКР.

Контроль здійснюється безпосередньо під час введення інформації до бази даних КР; перевірка може проводитись окремими процедурами в автономному режимі.

Автоматизована система забезпечує кодування діагнозу при переході на нові перегляди МКХ, оскільки зберігає основні складові компоненти діагнозу (локалізація та морфологічний тип первинної пухлини).

Суттєвою проблемою контролю якості даних залишається виявлення дублікатів реєстрації одного й того ж хворого чи випадків захворювання на ЗН. Впровадження інформаційної технології дозволило виявити в обласних канцер-реєстрах від 10% до 16% дублюючих записів. В автоматизованій системі НКР вже на етапі вводу даних здійснюється перевірка наявності такого хворого в базі даних (за ідентифікаційними атрибутами: ПІБ, дата народження,

адреса, і т.ін.) після чого в його електронну реєстраційну карту додається нова інформація. Ретельніший контроль дублікатів проводиться за допомогою процедур лінкіджу (від англ. linkage - зв'язування) записів.

Окремі правила було розроблено для реєстрації хворих з первинно-множинними злоякісними новоутвореннями (ПМЗН). До впровадження автоматизованої системи НКР в Україні не існувало чітких правил кодування ПМЗН і в кожному реєстрі реєстрування таких хворих було довільним. В НКР проводиться важливий контроль ПМЗН, розроблений на основі правил, запропонованих Міжнародною агенцією по вивченню раку, які дозволяють уникнути гіперобліку захворюваності.

Важливим індикатором якості даних КР є повнота реєстрації інформації. Впровадження автоматизованої системи НКР показало, що в Україні на першому році обліку реєструється 94.8% первинних хворих на рак, в наступному після встановлення діагнозу році — 3,6% (більше 5.5 тис. випадків), в подальші роки — ще 1,6% (2,5 тис. випадків), тобто аналіз дійсного рівня захворюваності на рак можна виконувати лише через 2–3 роки після встановлено терміну. Найбільші дефекти в реєстрації виявлено для злоякісних новоутворень центральної нервової системи, чоловічих статевих органів, лейкемій (недооблік за результатами першого року надходження інформації складає 8–10%).

Триває впровадження в практику онкологічних клінік інформаційної технології лікарняного канцер-реєстру. База даних лікарняного КР накопичує більш детальну інформацію про лікування хворого, перебіг захворювання після проведеного лікування та ін. Відомо, що від 70% до 90% онкологічних хворих отримують лікування в спеціалізованих онкологічних клініках та перебувають на обліку в КР. Тому автоматизована передача даних з лікарняного реєстру до популяційного суттєво поліпшує якість і повноту інформації, скорочує трудові затрати при реєстрації, зменшує кількість помилок та виключає дублювання. Організація взаємообміну даними між лікарняними та популяційним реєстрами є основою створення єдиного онкологічного інформаційного середовища з широкими можливостями проведення аналізу стану надання онкологічної допомоги населенню та вивчення динаміки онкоепідеміологічного процесу (рис. 3.3).

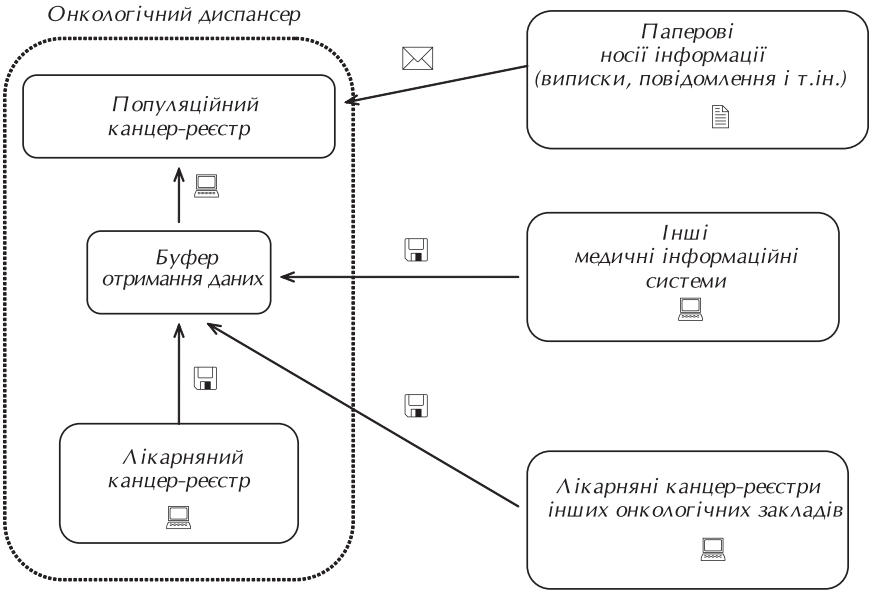


Рисунок 3.3 — Узагальнена схема автоматизованої передачі онкологічної інформації

Головними елементами розробленої нами технології взаємообміну даних є:

- спеціально розроблений електронний документ (“електронна виписка”), аналогічний за об’ємом інформації та своїм функціям “Випискі з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення”” (формі 027/о);
- перевірка наявності в базі даних НКР інформації про даного пацієнта або реєстрація його як “первинного” хворого;
- співставлення інформації про хворого, яка міститься в популяційному канцер-реєстрі та в електронній виписці з лікарняного КР, дозволяє автоматизовано уточнювати та взаємодоповнювати інформацію;
- автоматизований логічний контроль даних паралельно з контролем, який здійснюють реєстратори інформації, забезпечують оперативне усунення помилок та належну якість інформації.

Засоби автоматизованого лінкіджу та взаємообміну даних, які використовуються в НКР України, дозволяють працювати не тільки з даними популяційного та лікарняних канцер-реєстрів, але й з будь-якими базами даних, що містять персоніфіковану інформацію, провадити кооперовані дослідження, виконання яких раніше було неможливим або занадто трудомістким.

За матеріалами НКР щорічно видається “Бюлетень Національного канцер-реєстру України”, готуються аналітичні матеріали для Верховної Ради України, МОЗ України, АМН України, інших міністерств та відомств. Щорічно “Бюлетень НКР”, результати його наукових розробок та інша актуальна інформація з питань організації онкологічної до помоги, розміщуються в мережі Internet (http://www.i.com.ua/~ucr) для використання її широким колом фахівців та іншими зацікавленими особами.

Інформація НКР є основою для прийняття управлінських рішень з питань профілактики, діагностики, лікування та реабілітації онкологічних хворих, а також використовується для створення та інформаційного супроводу Державних програм з онкології.

Національний канцер-реєстр України плідно співпрацює з Міжнародною та Європейською асоціацією канцер-реєстрів, на базі реєстру провадяться міжнародні школи, робочі наради та семінари для популяризації роботи та підвищення рівня інформаційної культури медичних працівників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer Registration Techniques in the New Independent States of the Former Soviet Union / *RA. Winkelmann, A. Okeanov, L. Gulak et al.* // IARC Technical Report. — 1998. — № 35. — 198 p.
2. Cancer Registration: Principles and Methods / *Eds. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan et al.* // IARC Scientific Publication. — 1991. — № 95. — 296 p.
3. Evaluation of Clinical Care by Cancer Registries / *R. Sankila, R. Black, J.W. Coebergh et al.* // IARC Technical Report. — 2003. — № 37. — 90 p.
4. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Third edition / Eds. *C. Percy, A. Fritz, A. Jack et al.* // Nonserial Publication — 2000. — 144 p.
5. *Tyczynski J.E., Demaret E., Parkin D.M.* Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe // IARC Technical Report. — 2003. — № 40. — 97 p.
6. *Black R., Simonato L., Storm H.* Automated Data Collection in Cancer Registration // IARC Technical Report. — 1998. — № 32 — 52 p.

(З.П.Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л.Горох
Державна установа “Інститут онкології” АМН України)

Розділ 4

ДОЗИМЕТРІЯ ЗОВНІШНЬОГО І ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ

4.1. ДОЗОВІ НАВАНТАЖЕННЯ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ

УЛНА (відомі також як "ліквідатори") становлять одну з найчисельніших та, напевно, найбільш опромінених когорт постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Незважаючи на велике значення цієї когорти — як з точки зору медико-соціальних аспектів, так і з позицій вивчення наслідків аварійного опромінення, — ситуація з картиною опромінення ліквідаторів тривалий час лишалася невизначеною. Так, серед ліквідаторів 1986–1990 років, включених до Державного реєстру України (ДРУ) осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, лише близько половини мають записи про індивідуальні дози. Неясною також лишалась якість наявних дозиметричних даних, а також загальна успішність або неуспішність системи протирадіаційного захисту ліквідаторів під час робіт з ліквідації наслідків аварії. Традиційними були уявлення про майже тотальну фальсифікацію даних про дози опромінення та масове перевищення встановлених дозових лімітів. Невизначеною була також ситуація з дозами опромінення кришталика ока — одного з найбільш радіочутливих органів, особливо до бета-опромінення від радіонуклідів чорнобильської суміші.

Через два десятки років після аварії на ЧАЕС дозиметричне забезпечення когорти ліквідаторів залишається однією з найактуальніших чорнобильських проблем. Цьому є кілька причин об'єктивного та суб'єктивного характеру. Перелічимо основні з них.

1. Мав місце очевидний провал дозиметричного моніторингу, особливо на початковій стадії ліквідації наслідкв аварії через те, що служби дозиметричного контролю виявились не підготовленими до виконання своїх функцій у специфічних умовах аварії. Охоплення УЛНА дозиметричним контролем було неповним. Деякі категорії (наприклад, відряджені в 30-км зону) практично не підпадали під індивідуальний дозиметричний контроль, для інших категорій, таких як військовослужбовці, персонал Управління будівництва №605 (УБ-605), контроль був суцільним.
2. Відмічались непоодинокі випадки фальсифікації записів про дози. Така фальсифікація здійснювалась з метою приведення звітності про дози у відповідність до діючих на той час нормативів, причому дози перекручувались як в сторону заниження, так і в сторону завищення.
3. Проблемою лишається розпорошеність та недоступність інформації про дози УЛНА. У випадку українських ліквідаторів, ця проблема ускладнюється тим, що бази даних та архіви центральних відомств після розпаду Радянського Союзу опинились за межами України, що зробило доступ до них практично неможливим.
4. Відмічається надзвичайна неоднорідність категорії "ліквідаторів" як з точки зору умов роботи (та опромінення), так і рівнів одержаних доз. До цієї категорії відносяться як особи, що одержали сублетальні дози опромінення у перші години після аварії, так і, скажімо, працівники громадського харчування, які отримали дози на рівні природного фону.

5. Відіграє свою роль специфічність умов опромінення, зокрема, наявність фактора дистанційного бета-опромінення, дози якого в Чорнобилі не контролювались.
6. Надзвичайна неоднорідність дозових полів у місцях роботи ліквідаторів значно ускладнює застосування розрахункових методів оцінки доз.
7. Наявні методи ретроспективної дозиметрії відрізняються складністю, трудомісткістю та обмеженим застосуванням.

Вся сукупність приведених вище причин обумовила стан невизначеності в проблемі дозиметричного забезпечення ліквідаторів. У той же час існує дуже велика потреба в об'єктивній інформації про дози, отримані УЛНА. Поряд із соціальним запитом на таку інформацію (бажання знати правду як про дози потерпілого населення в цілому, так і кожного ліквідатора окремо, вплив документально підтвердженої величини дози на рішення різноманітних експертних рад, що визначають пільги УЛНА), є велика потреба в даних дозиметрії з боку дослідників медичних наслідків аварії — епідеміологів та клініцистів.

Стан дозиметричного супроводу когорти УЛНА (літературні дані)

Очевидно, що основним способом дозиметричного супроводу радіаційнонебезпечних робіт є індивідуальний дозиметричний контроль (ІДК), який здійснюється за допомогою індивідуальних дозиметрів [1, 2, 3]. Такий контроль вважається обов'язковим, коли рівень індивідуального опромінення може перевищити третину гранично допустимої дози [1]. З цієї норми випливає, що всі без винятку УЛНА підлягали обов'язковому індивідуальному дозиметричному контролю.

Відомо [4, 5, 6], що забезпечення ІДК під час ліквідації наслідків аварії було доручено трьом міністерствам колишнього СРСР, а саме: Міністерству оборони (МО), Міністерству середнього машинобудування (МСМ) та Міністерству атомної енергетики та промисловості (МАЕП). Крім того, Міністерство внутрішніх справ, Комітет державної безпеки та Академія наук України незалежно здійснювали індивідуальний контроль своїх співробітників. З 1986 року ІДК проводився для працівників більше ніж 600 організацій та установ, що належали до 49 міністерств та відомств. Більшість з них були працівниками МСМ. Слід зазначити, що дозиметричний контроль у 30-км зоні не розглядався як окрема проблема у жодній з публікацій, тобто цього питання торкалися лише у зв'язку з іншими проблемами. Наприклад, методи та результати ІДК у 1986-1987 рр. було розглянуто у [7, 8, 4, 5, 6, 9, 10] для основних груп ліквідаторів, включаючи персонал ЧАЕС, відряджених на ЧАЕС, персонал УБ-605 МСМ (організація, створена 20.05.86 і відповідальна за будівництво "Об'єкта "Укриття"), працівників МО та військових резервістів, а також осіб, відпряжених у 30-км зону для відновлювальних робіт.

Підсумуємо дані цих публікацій щодо оцінки результатів ІДК для окремих категорій ліквідаторів.

ІДК для персоналу ЧАЕС. Згідно з [7], опромінення персоналу ЧАЕС контролювалося за допомогою конденсаторних дозиметрів типу КІД та індивідуальних плівкових фотодозиметрів (ІФКУ), які працюють у дозовому інтервалі 0,5–20 мГр. Оскільки під час аварії індивідуальне опромінення значно (у десятки та сотні разів) перевищувало ці рівні, можна дійти висновку, що персонал, який працював під час аварії, не мав адекватних приладів для аварійного ІДК. На прийнятному рівні ІДК було організовано лише з 10 травня 1986 р., проте результати вимірювань за наступні півтора місяці були втрачені. ІДК персоналу виконувався службою радіаційної безпеки ЧАЕС. На протязі 1986 року та першої половини 1987 року для індивідуальної дозиметрії персоналу та осіб, відряджених на ЧАЕС, використовувались сім пристроїв ІКС-А (3 із них мали поріг чутливості 0,5 мГр) та 20 000 індивідуальних дозиметрів на алюмофосфатних склах. Починаючи з серпня 1986 року для щоденного контролю зовнішнього гамма-опромінення використовувались дозиметри ІФКУ та ДПГ-03 [7, 10].

Мода розподілу доз персоналу ЧАЕС відповідає інтервалу 50-100 мГр [7]. 22% персоналу (699 з 3214) одержали дози зовнішнього опромінення від 50 до 100 мГр у період з 01.07.1986 р. по 31.12.1986 р.; 51 особа одержала дози, що перевищують 250 мГр; середнє значення дози було 48,8 мГр. З травня 1986 року радіаційне забруднення організму контролювалося за допомогою лічильника випромінювання людини (ЛВЛ). Найбільш імовірна доза, середня доза та колективна доза персоналу ЧАЕС [8, 10] становили відповідно 40 мГр, 87 мГр та 210 людино-Гр за період з червня по грудень 1986 року та 10 мГр, 15 мГр та 75 людино-Гр за 1987 рік. З метою зменшення дозових рівнів постійного персоналу ЧАЕС у 1986–1987 рр. залучався додатковий персонал з інших АЕС Радянського Союзу.

Дози персоналу ЧАЕС та осіб, відряджених на ЧАЕС на ранньому періоді після аварії, коли ІДК був відсутній, або дані моніторингу були втрачені, були реконструйовані за допомогою процедури моделювання, розробленої в Інституті біофізики, Москва [10,11]. Середня доза складала 560 мГр, колективна доза — 370 людино-Гр [8]. За цією методикою у 1994 році отримані такі результати [12]: середня доза персоналу, що працював з травня по грудень 1986 р. (3500 осіб), була 97 мГр. Середня доза 1600 осіб, які працювали з 26 по 30 квітня 1986 року, становить 406 мГр, а для 28 осіб, які померли від гострої променевої хвороби — 6,25 Гр. Розглядаючи результати реконструкції як репрезентативну вибірку, автори [12] роблять висновок, що середня доза персоналу ЧАЕС у 1986 р. була 280 мГр (не враховуючи померлих) та 310 мГр (враховуючи померлих).

Поглинені дози 133 ліквідаторів, що прибули у Московську лікарню № 6 невдовзі після аварії [13], було реконструйовано методами цитогенетичного аналізу [14]. За даними [8], середня доза становила 3,4 Гр, колективна — 450 людино-Гр.

Відряджені до ЧАЕС. Поглинені дози осіб, що були відряджені на ЧАЕС, вимірювалися за допомогою ТЛД дозиметрів та, іноді, фотодозиметрами у лабораторії ІДК ЧАЕС [8]. 58% цього контингенту (1406 з 2408 осіб) за період 01.07.1986–31.12.1986 р. одержали дози нижче 4 мГр, у 5 осіб дози перевищують 250 мГр [7]. Середня доза була 8 мГр, колективна доза — 1927 людино-Гр. Відповідні дози у 1987 році були 9,3 мГр та 32 людино-Гр [8].

Персонал УБ-605. Найбільш детальний опис ІДК для УБ-605 поданий у [14]. Для забезпечення радіаційного контролю персоналу в складі УБ-605 було засновано відділ радіаційного контролю (ВРК). ІДК здійснювався за допомогою дозиметрів ІКС-А та ДПГ-03, якими був забезпечений весь персонал. Для оперативного контролю опромінення персоналу на робочих місцях використовувались дозиметри Д-2 (Д-2Р). Вимірювання доз за допомогою Д-2 виконувалися щозміни або під час кожної операції, тобто декілька разів за зміну. Відмічається, що за однакових умов опромінення дозиметри ІКС-А (ДПГ-03) та Д-2 (Д-2Р) демонструють систематичну розбіжність, яка становить 1,81±0,48 для доз, що визначались двома типами приладів. Ця розбіжність пояснюється ходом із жорсткістю (енергетичною залежністю чутливості) даних дозиметрів.

У 1986 році ВРК був оснащений 12 приладами УІ-27 — більш ніж 10 000 дозиметрів типу Д-2 (Д-2П), — 9 приладами УПФ-02 (10 комплектів дозиметрів ДПГ-03, 1250 дозиметрів у комплекті) та 4 приладами ІКС (6000 дозиметрів ІКС-А). Було зроблено близько 90 000 вимірів кумулятивної дози та понад 700000 оперативних вимірів дозиметрами Д-2. Допустимий рівень дози за типовий період для однієї особи (приблизно 2 місяці) становив 25 Р[1], а контрольний рівень за зміну — 1 Р. Максимальні дози персонал одержав у жовтні-листопаді 1986 р. (монтаж покрівлі над 4 блоком). Середня доза за цей період складала 10,4 Р. Загальна кількість робітників УС-605 становила 21511; середня доза — 8,57 Р; колективна доза —

[1]Незважаючи на вимогу НРБ-76 контролювати індивідуальні дози в термінах поглиненої або еквівалентної дози (одиниці рад та бер, відповідно), під час ЛНА більшість приладів були калібровані в одиницях експозиційної дози (Р), і контроль здійснювався в цих одиницях.

184 451 Р; 50,6% робітників одержали дозу менше ніж 5 Р; 0,7% — понад 25 Р (у більшості випадків переопромінення не перевищувало 1–3 Р). Величина внутрішнього опромінення, що оцінювалась за допомогою вимірювання активності респіраторів типу "пелюстка" та мазків із носа, ЛВЛ чи визначення радіонуклідів за результатами аналізу біосубстратів, виявилась на два порядки меншою, ніж величина зовнішнього опромінення [14].

Згідно з [8], у 1986 році середня доза цього контингенту становила 82 мГр, максимальна — точно відповідала допустимому рівню (25 Р), а колективна доза складала 1760 людино-Гр. У 1987 році середня доза була 25 мГр, а колективна — 130 людино-Гр.

ІДК для осіб, залучених до відновлювальних робіт у зоні відчуження, проводився [4, 6, 5] управлінням дозиметричного контролю НВО "Прип'ять" (колишнього ВО "Комбінат"). Слід відзначити, що дозиметричний контроль здійснювався не для всіх осіб, що були відряджені в 30-км зону, оскільки, згідно з [7], значна частина цього контингенту зовсім не знала про існування та необхідність дозиметричного контролю. Достовірність результатів дозиметрії для цієї категорії також викликає сумніви. Для ВО "Комбінат" у 1986 та 1987 роках середня доза становила 65 та 27 мГр, колективна доза — 200 та 870 людино-Гр [8], відповідно.

Військові УЛНА. За даними [7], кількість військових ліквідаторів у 1986-1987 рр. становила близько 150 000 осіб. Колективна доза за цей період — близько $2 \cdot 10^6$ людино-бер ($2 \cdot 10^4$ людино-Зв). За оцінками [8], середня та колективна доза цієї категорії у 1986 році становили 110 мГр та 6800 людино-Гр відповідно, а у 1987 році — 63 мГр та 4000 людино-Гр за даними військово-медичного відділу Оперативної Групи МО. Достовірність даних для військових ліквідаторів, на думку авторів [4, 6, 5], досить низька, тому що дозиметричний контроль цього контингенту здійснювався у 1986–1987 рр. за допомогою групового та розрахунково-групового методів. Згідно з першим з цих методів, одна й та сама доза присвоювалася усім членам групи ліквідаторів. Величина дози вимірювалася індивідуальним дозиметром, що носив один із членів групи. Невизначеність дози в такому випадку могла досягати 300% [4, 5, 6]. Другий, розрахунково-груповий, метод базувався на вимірюванні потужності дози на робочому місці та тривалості роботи. Невизначеність дози для цього методу могла становити 500%. Було зазначено [7], що розрахунково-груповий метод може бути використаний як метод оцінки дози лише за умови однорідного радіоактивного забруднення і зовсім непридатний для використання у разі Чорнобильської аварії. Серед військових ліквідаторів ІДК проводився, в основному, для офіцерів за допомогою дозиметрів ДКП-50 та ІД-11. До підрозділів МО входили групи, що працювали у полях високого опромінення, і групи забезпечення, які працювали у місцях тимчасового розташування [8, 10]. У першому випадку оцінки середніх доз повинні наближатися до 250 мГр, але не перевищувати це значення. Окремі індивідуальні дози у цих групах можуть бути як значно більші ніж 250 мГр, так і менші цього значення.

Таким чином, з огляду стану дозиметричного забезпечення УЛНА — найбільш важливої когорти постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС населення — можна зробити ряд важливих висновків.

По-перше, незважаючи на вимогу обов'язкового дозиметричного контролю УЛНА, індивідуальна дозиметрія здійснювалась не для всіх працюючих, а лише для окремих категорій ліквідаторів, вона або охоплювала незначний відсоток працюючих (відряджені у 30-км зону), або здійснювалась неадекватними методами (військові ліквідатори). Визначальним є те, що навіть для групи з найкращою організацією дозиметричного контролю (співробітники ЧАЕС та прикомандирований персонал) відмічаються суттєві прогалини у дозиметричній інформації, обумовлені неспроможністю штатних засобів дозиметричного контролю визначати надто високі дози аварійного опромінення, або втратою результатів дозиметричного моніторингу, що були накопичені протягом перших місяців після аварії.

По-друге, була відсутня уніфікація методів та засобів визначення доз, а методи, які використовувались для дозиметричного супроводу робіт на ЛНА, відрізнялися як з точки зору систематичної, так і випадкової складових похибки. Сумарна невизначеність окремих методів дозиметрії за існуючими (значною мірою — апріорними) оцінками могла досягати навіть 500% (для розрахунково-групового методу). Разом з тим, у літературі відсутні науково обґрунтовані оцінки похибки тих чи інших методів дозиметрії, хоча кількісне визначення міри похибки є досить важливою умовою використання результатів дозиметричного контролю часів ЛНА.

По-третє, хоча велику кількість УЛНА включено до чорнобильських реєстрів України, Росії та Білорусі, дані про індивідуальні дози наявні далеко не для всіх зареєстрованих ліквідаторів. Найвищий рівень дозиметричного забезпечення (більше 80%) відмічається для російського державного медико-дозиметричного реєстру, у Державному реєстрі України майже половині зареєстрованих ліквідаторів бракує відомостей про індивідуальну дозу. Подібна картина спостерігається також для Медико-дозиметричного реєстру Міністерства оборони Росії та Білоруського чорнобильського реєстру. Таке становище із дозиметричним забезпеченням реєстрів спонукало дослідників у Росії винайти способи заповнення пробілів у дозиметричній інформації через присвоєння середньогрупових значень дози, використовуючи ті чи інші алгоритми, загальною вадою яких є досить штучний та невиправданий характер узагальнень.

По-четверте, якість зареєстрованої дозиметричної інформації традиційно піддається сумніву, що, у свою чергу, ставить під сумнів саме використання офіційних дозових записів.

По-п'яте, всі проведені на сьогоднішній час дослідження медичних наслідків Чорнобильської аварії у когорті ліквідаторів так чи інакше базуються на використанні офіційних дозових записів, що, очевидно, входить у протиріччя із наведеними вище застереженнями щодо якості та достовірності офіційно зареєстрованих значень дози. При цьому автори вивчених публікацій зауважують, що якість офіційних дозових записів не є беззаперечною, а це, у свою чергу, ставить під сумнів надбання та висновки епідеміологічних досліджень, які використовують такі недосконалі дозові оцінки.

Таким чином, з аналізу опублікованих матеріалів випливає, що вельми актуальною є проблема ретроспективної оцінки індивідуальних доз, які отримали УЛНА, а розв'язання цієї проблеми вимагає комплексного підходу та ретельного і виваженого відбору як самих методів ретроспективної дозиметрії, так і обґрунтування умов їх використання.

Більш того, як видно з наведеного на початку цього розділу обговорення, практично всі питання, пов'язані з дозиметрією ліквідаторів, вимагають ретроспективного розв'язання, тобто такого, що відбувається через тривалий час після опромінення. Так, у ретроспективі необхідно оцінювати достовірність дозиметричної інформації, ліквідувати прогалини у даних про індивідуальні дози ліквідаторів, визначати похибку методів дозиметрії, які використовувались під час ЛНА, і, нарешті, робити висновок про придатність тих чи інших дозиметричних даних для потреб пост-чорнобильських досліджень. Крім того, навіть вельми важлива для ретроспективної оцінки доз інформація адміністративного характеру (характеристики робіт з ЛНА — місце, час, чисельність та персональний склад працюючих, регламенти радіаційної безпеки, залучення тих чи інших установ до робіт у 30-км зоні тощо) є у більшості випадків недоступною і має ретроспективно відновлюватись по крихтах.

Тому, протягом останніх п'яти років було заплановано та значною мірою втілено великий комплекс робіт, спрямованих на привнесення ясності щодо реальних доз опромінення ліквідаторів та ретроспективної оцінки результатів дозиметричного контролю під час ЛНА.

Ретроспективне відновлення індивідуальних доз учасників ліквідації наслідків аварії

Особливе місце у комплексі проблем оцінки доз опромінення ліквідаторів посідає дозиметричне забезпечення постчорнобильських епідеміологічних досліджень. Ці дослідження вимагають інформації про індивідуальні дози опромінення суб'єктів, а розв'язання проблеми дозиметричного супроводу — втілення комплексних підходів.

Одним з основних напрямків оцінки доз опромінення ліквідаторів є розробка та практичне застосування методів ретроспективної дозиметрії та ретроспективної оцінки якості та достовірності наявних дозиметричних записів. У напрямку ретроспективної дозиметрії протягом останніх п'яти років було розроблено або суттєво вдосконалено нові методи реконструкції доз.

Найбільш точним і об'єктивним методом ретроспективної дозиметрії є ЕПР (електронний парамагнітний резонанс) дозиметрія по емалі зубів — фізичний метод, який використовує властивість зубної емалі під дією радіації накопичувати та тривалий час зберігати радіаційні дефекти у кристалічній структурі гідроксиапатиту, який складає мінеральну компоненту зубної емалі (до 99% масової частки емалі). Високі властивості ЕПР-дозиметричної методики, розробленої та втіленої у Науковому центрі радіаційної медицини АМН України, було підтверджено у серії міжнародних інтеркалібрувань, що здійснювались протягом 1994–2004 років під егідою МАГАТЕ, де лабораторія НЦРМ демонструвала найкращі результати [15–18]. Метрологічні параметри ЕПР дозиметричного протоколу НЦРМ (поріг чутливості — 50 мГр, похибка±25 мГр при малих дозах або 10% при дозах вищих за 250 мГр) є найкращими серед усіх методів ретроспективної оцінки індивідуальних доз та подекуди перевищують точність рутинних методів дозиметричного моніторингу, що застосовувались під час ЛНА (зокрема — найбільш поширених групового та розрахунково-групового методів). Така перевага у точності і об'єктивності дозволяє використовувати ЕПР дозиметрію як ттак званий "золотий стандарт", тобто еталон, відносно якого можна перевіряти інші методи ретроспективної дозиметрії або існуючі дозові записи, отримані менш точними методами. У такій якості еталону або "золотого стандарту" ЕПР дозиметрію було використано, зокрема, для валідації нових розрахункових методів ретроспективної дозиметрії (ADR, SEAD, RADRUE), а також для ретроспективної оцінки невизначеності та систематичного зміщення офіційних дозових записів.

Основним фактором, що обмежує використання ЕПР дозиметрії, є недостатня доступність зразків для аналізу — зубів, видалених в УЛНА. Для подолання цього обмеження в Україні була створена та ефективно функціонує система збору зубів ліквідаторів, а зуби, що видаляються в УЛНА за медичними показаннями, збираються та зберігаються у Центральному банку біопроб дозиметричного призначення. Станом на кінець 2005 року зібрано і зберігається у Центральному банку біопроб 7544 зубів ліквідаторів, мережа збору зубів охоплює 7 областей України (Дніпропетровська, Запорізька, Полтавська, Харківська, Черкаська, Чернігівська, Київська), у зборі зубів беруть участь 314 лікарів-стоматологів з 167 лікувальних закладів стоматологічного профілю. Ця система не має аналогів у світі. На рис. 4.1 наведено динаміку збору зубів по Україні загалом та окремо по кожній з областей. Слід відзначити, що збір зубів здійснюється без жодних бюджетних витрат — лише за підтримки міжнародних проектів (зокрема — Франко-Німецької ініціативи "Чорнобиль" та Україно-американського проекту з дослідження лейкемії серед УЛНА). Очевидний з рис. 4.1 спад темпу збору зубів протягом останніх років пов'язаний із закінченням Франко-Німецької ініціативи і, відповідно, суттєвим зменшенням фінансування. Продовження функціонування унікальної мережі збору та збереження зубів вимагає уваги з боку держави, зокрема — необхідного фінансування.

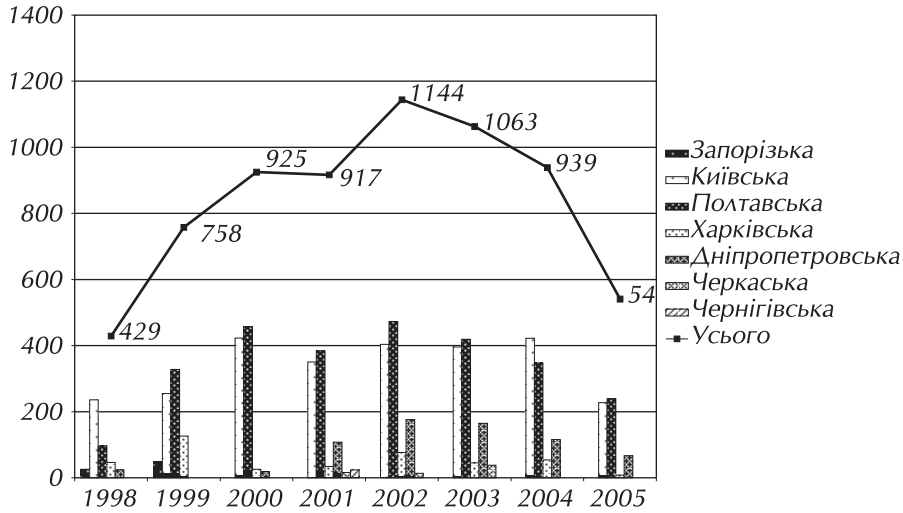


Рисунок 4.1 — Динаміка збору зубів УЛНА та наповнення центрального банку біопроб дозиметричного призначення

Іншим методом індивідуальної ретроспективної дозиметрії, який було розроблено останніми роками, і який успішно використовується для відновлення індивідуальних доз опромінення УЛНА є RADRUE (Realistic Analytical Dose Reconstruction and Uncertainty Analysis) — аналітично-розрахунковий метод спільно розроблений фахівцями Росії (Інститут біофізики), України (НЦРМ, ЧАЕС), США (Національний інститут раку) та Франції (Міжнародна агенція з вивчення раку). Визначальною рисою цього методу, який базується на опитуванні УЛНА, аналізі достовірності відповідей експертом-дозиметристом та використанні численних баз даних про радіаційну обстановку у місцях робіт з ЛНА, є те, що він може бути універсально застосований до будь-якого ліквідатора, зокрема до померлих осіб (через опитування колег та родичів). Метод RADRUE широко використовується для відновлення індивідуальних доз на все тіло та на червоний кістковий мозок суб'єктів (випадків і контролів) україно-американського дослідження лейкемій серед УЛНА. Всього методом RADRUE були реконструйовані дози для 572 УЛНА, зокрема — 78 суб'єктів, що померли (через опитування колег та родичів померлих УЛНА). З огляду на те, що до досліджуваної когорти були включені ліквідатори 1986–1990 років, що мають офіційний статус УЛНА та зареєстровані у Державному реєстрі України, діапазон доз склав від менше 0,001мГр до 3,3 Гр, середня арифметична доза (математичне сподівання) — 87 мГр, геометричне середнє — 12 мГр. Такий величезний діапазон доз відображає той факт, що когорта ліквідаторів є надзвичайно гетерогенною і включає, поруч із особами, що отримали великі дози опромінення у перші дні після аварії, також працівників побутового сектору або осіб, що відвідували 30-км зону під час короткотермінового відрядження. Дози опромінення окремих професійних категорій з числа УЛНА дещо відрізняються (табл. 4.1). Так, співробітники МВС (для яких було менше можливостей ефективно впливати на рівні опромінення) та професійні атомники (співробітники АЕС, робітники УБ-605) отримали відносно більші дози опромінення. Слід підкреслити, що остання група професійних атомників включає в себе також так званих ранніх ліквідаторів, тобто осіб з персоналу ЧАЕС, які зазнали дії опромінення на початковому етапі аварії, коли ще не було налагоджено ефективну систему радіаційного захисту та дозиметричного контролю. Очевидно, що найбільші дози опромінення отримали УЛНА, для яких не було застосовано ефективну систему радіаційного захисту та управління опроміненням, у першу чергу —

ранні ліквідатори (ті, що брали участь у ЛНА протягом квітня-травня 1986 року) та окремі категорії працівників, що здійснювали роботу за індивідуальними завданнями, здебільшого поза сферою уваги служб дозиметричного контролю.

Динаміка доз опромінення військових ліквідаторів по роках (табл. 4.1) адекватно відображає еволюцію радіаційної обстановки у 30-км зоні та поступове зниження дозових лімітів протягом 1987–1988 років. Слід також відзначити, що, в середньому, дози опромінення військових ліквідаторів суттєво нижчі за офіційно зареєстровані та усталені в суспільній свідомості значення. Цей висновок добре узгоджується із результатами незалежного аналізу офіційних дозових записів та міркуваннями якісного характеру відносно особливостей дозиметричного моніторингу військових контингентів під час ЛНА.

Таблиця 4.1 — Результати реконструкції індивідуальних доз методом RADRUE для окремих професійних категорій учасників ліквідації наслідків аварії

Категорія	Чисельність	Середня доза (мГр)	Медіанна доза (мГр)	Геометричне стандартне відхилення
Військові (загалом)	220	71	50	2,1
Окремо по роках участі у ЛНА				
1986	109	91	70	1,87
1987	49	76	44	2,36
1988	42	30	19	2,36
1989	17	36	19	2,27
1990	3	57	24	2,89
Професійні атомники	17	173	135	1,88
Співробітники МВС	27	203	173	1,86
Відряджені	340	70	48	1,95
Водії	213	64	41	1,99

Окремою науково-практичною проблемою є визначення доз опромінення кришталика ока в УЛНА, зокрема оцінка індивідуальних доз бета-опромінення. Суть проблеми полягає в тому, що під час ЛНА дози бета-опромінення не контролювались (через обмеження наявної матеріально-технічної та методичної бази), у той час, як у чорнобильській суміші радіонуклідів були рясно представлені жорсткі бета-випромінювачі (^{144}Ce/Pr, ^{106}Ru/Rh, ^{90}Sr/Y), які могли формувати суттєві дози дистанційного бета-опромінення. Значущість проблеми дистанційного бета-опромінення кришталика ока було відзначено ще Д.П.Осановим та співавт. [19, 20], які відзначали, що за певних умов бета-дози опромінення кришталика ока ліквідаторів можуть на порядок перевищувати відповідні дози гамма-опромінення, однак методи оцінки доз цими авторами мали певні вади, які не дозволяли точно оцінити індивідуальні дози опромінення кришталика ліквідаторів. Масштабне дослідження [21] з реконструкції індивідуальних доз бета-опромінення кришталика ока 8 607 учасників Україно-американського окулярного чорнобильського дослідження (UACOS) було проведено спеціалістами НЦРМ спільно з Інститутом медицини праці АМН України (головним виконавцем проекту UACOS). Для оцінки доз опромінення кришталика було розроблено дозиметричну модель, яка враховувала час, що минув після аварії та, відповідно, зміни у нуклідному складі чорнобильської суміші, особливості опромінення, які визначалися через опитування ліквідаторів — характер робіт, характеристики робочих місць, використання захисних окулярів. Крім того, порівняно із роботами Д.П. Осанова та співавт., було використано більш адекватну модель опромінення (фантом, що враховує анатомічні особливості розташування кришталика, опромінення від

горизонтальних та вертикальних поверхонь із різною текстурою) та більш прийнятний спосіб розрахунку доз дистанційного бета-опромінення методом Монте-Карло. Хоча кінцевою метою була оцінка сумарних доз на кришталик, цікавим є також співвідношення між дозами гамма та бета опромінення (рис. 4.2). Було встановлено, що приблизно для 32% суб'єктів дослідження дози бета-опромінення були вищі за відповідні гамма дози (тобто, сумарна доза опромінення кришталика у більш ніж два рази вища за оцінку лише гамма-дози), у той час, як для близько 53% суб'єктів дози бета опромінення не перевищують половини відповідної дози гамма опромінення. Параметри сумарних доз (бета + гамма) опромінення кришталика ока у окремих груп ліквідаторів — суб'єктів дослідження наведені в табл. 4.2. З таблиці видно, що найбільші дози опромінення отримали так звані ранні ліквідатори, тобто особи з числа персоналу ЧАЕС та інших підрозділів, що були задіяні в ЛНА у перші дні та тижні після аварії. Варто звернути увагу, що із врахуванням характеру опромінення (дози бета- та гамма-опромінення, див. рис. 4.2) та характеристики когорти (УЛНА 1986-1987 рр.) дози найбільш чисельної групи суб'єктів дослідження — військових ліквідаторів — добре узгоджуються із результатами реконструкції доз методом RADRUE (табл. 4.1, військові ліквідатори 1986–1987 рр.).

Іншою оригінальною особливістю дозиметричного забезпечення окулярного проекту є поєднане використання різноманітних методів дозиметрії, які були уніфіковані через калібрування відносно єдиного еталону ("золотого стандарту"). Так для оцінки індивідуальних доз гамма-опромінення були використані високоякісні дані індивідуального дозиметричного моніторингу (персонал Управління Будівництва № 605), результати розрахунково-аналітичної дозової реконструкції (АДР), офіційні дозові записи (ОДЗ) військових ліквідаторів.

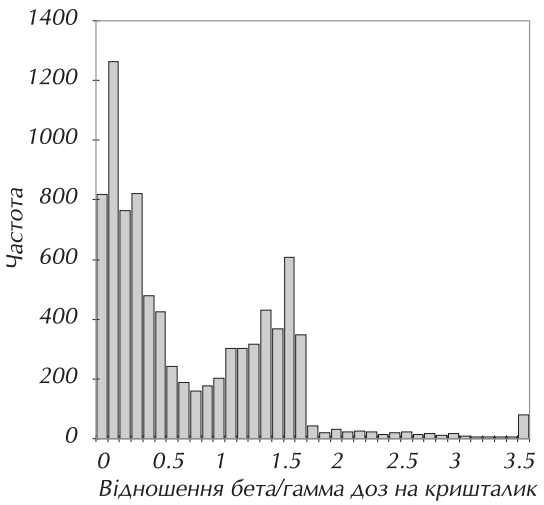


Рисунок 4.2 — Розподіл відношення дози бета-опромінення до дози гамма-опромінення для 8 607 суб'єктів Україно-американського окулярного чорнобильського дослідження (UACOS)

Дозові оцінки з незалежних джерел були калібровані відносно ЕПР дозиметрії по емалі зубів, як найбільш точного та достовірного методу ретроспективної дозиметрії. Таке калібрування обумовило внесення корекції у первинні оцінки доз. Так, виявилось, що офіційні дозові записи військових ліквідаторів приблизно у два рази завищують дійсні рівні опромінення цієї категорії УЛНА. Для корекції первинних ОДЗ та врахування невизначеності доз необхідно було первинну ОДЗ помножити на коригуючий розподіл логнормального типу з наступними параметрами: геометричне середнє — 0,5, геометричне стандартне відхилення — 2,2. Такі параметри коригуючого розподілу відображають велике систематичне зміщення зареєстрованих доз, а також значну невизначеність даних дозиметричного контролю військових ліквідаторів під час ЛНА.

Унікальні дані про індивідуальні дози опромінення кришталика ока УЛНА дозволили досягти мети окулярного дослідження та провести аналіз ризиків виникнення катаракти під впливом іонізуючого випромінювання.

Таблиця 4.2 — Характеристики опромінення кришталика ока окремих груп ліквідаторів-учасників Україно-американського окулярного чорнобильського дослідження (UACOS)

Група ліквідаторів	Метод дозиметрії	Кількість осіб у досліджуваній когорті	Параметри розподілів доз на кришталик ока (бета + гамма), мГр: Медіана (5% та 95% процентілі)
Працівники УБ-605	Індивідуальний дозиметричний контроль ТЛД дозиметрами	410	16 (2, 235)
Представники різних груп	ЕПР дозиметрія по емалі зубів	104	94 (19, 426)
Ранні ліквідатори	Аналітична дозова реконструкція (АДР)	712	502 (142, 1143)
Відряджені до 30-км зони	АДР	126	16 (1, 242)
Військові ліквідатори	Офіційні дозові записи (ОДЗ), отримані груповим та розрахунково-груповим методом	7 255	121 (30, 287)
Загалом		8 607	123 (15, 480)

Серйозну увагу було приділено оцінці якості та достовірності існуючих дозових записів про рівні опромінення УЛНА. Ці намагання здійснювались за кількох напрямками.

1. Збір та уніфікація всіх наявних баз даних про індивідуальні дози та відповідних паперових архівів.
2. Вивчення практики радіаційного захисту та дозиметричного контролю різних контингентів УЛНА, зокрема організаційних та нормативних аспектів.
3. Дослідження достовірності дозиметричних записів статистичними методами.
4. Ретроспективна оцінка невизначеності дозиметричних даних ДРУ через порівняння офіційних дозових записів із результатами референтної ЕПР дозиметрії.

У напрямку збору наявної дозиметричної інформації при фінансуванні з боку Національного інституту раку (США) було придбано всі електронні бази даних результатів дозиметричного контролю під час ЛНА. На жаль, ця інформація, зібрана зусиллями російських колег з Інституту біофізики (Москва), виявилася мало придатною для практичного використання через брак надійних ідентифікаторів для зв'язування записів у дозиметричних базах даних із даними ДРУ [23].

Вартим уваги досягненням стало переведення дозиметричних даних Військового архіву МО України в електронну базу даних. Результатом цієї роботи, здійсненої спільно фахівцями військового архіву, військово-медичної академії та НЦРМ, стала база даних, що містить понад 45 тис. записів про українських військовослужбовців (кадрових та запасу), таких, що включають терміни участі в ЛНА, номер підрозділу та індивідуальну дозу за період ЛНА. Дуже повчальним виявилось співставлення даних архіву МО із ОДЗ державного реєстру України. Виявилось, що дози військових ліквідаторів, які зареєстровані у ДРУ, практично співпадають із даними, що містяться у військовому архіві. Крім того, ступінь перекриття масивів даних ДРУ і військового архіву виявився досить високою — практично всі записи, що містяться у військовому архіві знаходять своє відображення у ДРУ. Такий висновок дозволяє підтвердити високу значущість даних ДРУ як джерела дозиметричної інформації для військових ліквідаторів, які становлять близько 90% осіб, із зареєстрованими дозами у ДРУ.

Вивчення нормативної бази і практики радіаційного захисту та дозиметричного контролю під час ЛНА, яке було виконане у рамках Франко-Німецької ініціативи "Чорнобиль",

дозволило краще оцінити якість, достовірність та повноту дозиметричних даних про УЛНА. Було встановлено, що з точки зору якості та ступеня охоплення контингентів дозиметричним контролем, можна умовно виділити п'ять періодів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 — Періоди дозиметричного супроводу робіт із ліквідації наслідків аварії

Період	Часовий інтервал	Характеристика
Доаварійний	1978-26.04.1986	Нормальне функціонування дозиметричної служби ЧАЕС у відповідності з НРБ-76
Початковий	26.04.1986–біля 10.05.1986	Неспроможність дозиметричної служби ЧАЕС, використання підходів воєнного часу при дозиметричному контролі військ
Проміжний	біля 10.05.1986–01.06.1986	Паралельне функціонування дозиметричних служб ЧАЕС та у військах, впровадження єдиного ліміту опромінення (250 мГр), організація УБ-605 із власною дозиметричною службою
Основний	червен–жовтень 1986	Функціонування дозиметричних служб ЧАЕС, УБ-605 та підрозділів МО на основі різних підходів
Рутинний	після листопаду 1986	Паралельне функціонування дозиметричних служб ЧАЕС, УБ-605, ВО "Комбінат" та підрозділів МО. Поступове повернення до нормальної експлуатації, зниження дозових лімітів (1987-1988)

Якщо під час доаварійного періоду служба дозиметрії та радіаційної безпеки задовільно впоралася зі своїми завданнями, раптова аварія показала повну неспроможність штатної дозиметрії ефективно визначати індивідуальні дози працюючих і забезпечувати необхідний рівень радіаційної безпеки персоналу в аварійних умовах. Слід відзначити, що період розгубленості було швидко подолано і, починаючи з другої декади травня 1986 року, лад у дозиметричному супроводі аварійних робіт почав поступово встановлюватись та з початку червня (близько місяця після аварії) було закладено підвалини ефективного радіаційного захисту і дозиметричного контролю основних контингентів, залучених до подолання наслідків аварії.

Було встановлено, що якість дозиметричних даних (результатів дозиметричного моніторингу) суттєво залежить від того, якою службою або відомством здійснювався радіаційний захист УЛНА та дозиметричний контроль. Під час ЛНА (1986-1990 роки) у 30-км зоні діяли чотири великі незалежні дозиметричні служби (табл. 4.4) та кілька менших самостійних служб (АН УРСР, АМН СРСР, Комплексна експедиція ІАЕ тощо). Ці дозиметричні служби почали роботу за різний час після аварії, охоплювали різні контингенти і, головне, практикували кардинально різні підходи до оцінки індивідуальних доз УЛНА. Через те, повнота, якість та надійність їхніх дозиметричних даних суттєво відрізняються (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 — Основні дозиметричні служби, що здійснювали дозиметричний контроль учасників ліквідації наслідків аварії

№ пп	Служба	Відомча належність	Період роботи	Охоплення ліквідаторів	Якість даних
1.	Служба дозиметричного контролю ЧАЕС	Міністерство енергетики та електрифікації СРСР, починаючи з липня 1986 р. – Міністерство атомної енергії СРСР	травень 1986 – по сьогодні	персонал ЧАЕС та тимчасово прикріплений до ЧАЕС персонал	задовільна-висока (залежно від періоду після аварії)
2.	Підрозділи МО	Міністерство оборони СРСР	травень 1986 – кінець 1990	(військові ліквідатори)	низька

Закінчення табл 4.3

№ пп	Служба	Відомча належність	Період роботи	Охоплення ліквідаторів	Якість даних
3.	Відділ дозиметричного контролю УБ-605	Міністерство середнього машинобудування СРСР	червень 1986 – 1987	цивільні та військові будівельники УБ-605	висока
4.	Управління дозиметричного контролю ВО "Комбінат" та його наступники	Міністерство атомної енергії СРСР	листопад 1986–по сьогодні	цивільний персонал, що працював у 30-км зони за межами проммайданчику ЧАЕС	задовільна

Найкращим чином був організований дозиметричний контроль співробітників Управління Будівництвом №605 МСМ СРСР, спеціалізованої будівельної організації створеної для зведення саркофагу ("Об'єкта "Укриття"). Результатом цієї зразкової роботи стало 100% охоплення якісним ТЛД індивідуальним контролем більше 20 тисяч співробітників УБ-605, здебільшого відряджених з підприємств МСМ, розташованих на території Росії.

Дозиметричний контроль, що здійснювався службою радіаційної безпеки ЧАЕС, характеризується провалом у перші тижні після аварії (коли штатні дозиметричні засоби виявилися непридатними для вимірювання високих рівнів доз) та поступовим відновленням високоякісного дозиметричного контролю, яке завершилося лише у червні–липні 1986 року. Негативним наслідком такого провалу штатного дозиметричного контролю ЧАЕС стало те, що дози ранніх ліквідаторів — очевидно найвищі серед усіх УЛНА — лишилися невідомими. Внаслідок цього, повнота дозиметричних даних персоналу ЧАЕС була недостатньою (в тому числі — у сенсі покриття всього періоду участі в ЛНА дозиметричними даними для кожного з ліквідаторів), чим була обумовлена потреба в реконструкції індивідуальних доз. Всього протягом 1986–1996 рр. розрахунковим методом АДР було оцінено 1600 індивідуальних доз співробітників ЧАЕС та осіб, тимчасово приписаних до станції. Починаючи з липня 1986 р. дозиметричний контроль і реєстрація індивідуальних доз здійснювались на ЧАЕС належним чином і ця дозиметрична інформація характеризується високою якістю і повнотою.

Дозиметричний контроль цивільного персоналу (постійного та тимчасово відрядженого), що працював у 30-км зоні, через організаційні негаразди практично не здійснювався протягом 1986 та частини 1987 року доти, доки цю функцію на себе поступово не перебрало УДК ВО "Комбінат" / НВО "Прип'ять". Таким чином, дози цього контингенту, особливо у 1986-1987 роках, характеризуються недостатньою повнотою і не завжди високою якістю.

Найбільшим контингентом УЛНА є військові ліквідатори — кадрові військовослужбовці, солдати строкової служби (на початковому етапі) та, найбільше, особи, тимчасово викликані до лав армії з запасу. Важливість цієї категорії УЛНА тим більша, що близько 95% ОДЗ у Державному реєстрі України належать саме військовим ліквідаторам (рис. 4.3). Таке становище із забезпеченістю військових ліквідаторів ОДЗ є наслідком як 100% охоплення цього контингенту дозиметричним контролем, так і особливостями внесення дозиметричної інформації до ДРУ — через довідки про дозу (у випадку військовослужбовців — вкладинки до військового білету), які були на руках у всіх військових але у дуже небагатьох цивільних ліквідаторів. Водночас, поруч із зразковим охопленням, дозиметрія військових ліквідаторів відрізнялася найнижчою точністю індивідуальних доз через грубість і неточність методів оцінки доз. Для військових ліквідаторів здебільшого використовувались груповий (один дозиметр на групу) та розрахунково-груповий (коли доза всім членам групи заздалегідь розраховувалась на підставі даних про дозиметричну обстановку та плановий час роботи) методи дозиметрії. Під час ретроспективної оцінки точності й зміщення дозових оцінок

військових ліквідаторів було встановлено, що, в середньому, оцінені цими методами дози удвічі перевищують реальний рівень опромінення, а геометричне стандартне відхилення (невизначеність) є дуже високим і становить приблизно 2,2. Показовим є також те, що не знайшло підтвердження розповсюджене тлумачення аномального розподілу індивідуальних доз військових ліквідаторів (рис. 4.4) як свідчення фальсифікації дозиметричної інформації задля приведення звітності про рівні опромінення військовослужбовців у відповідність до діючих лімітів доз (250,100 або 50 мЗв). Статистичними методами було показано, що можливий внесок недостовірних (фальсифікованих) дозових записів не перевищує 10% від загальної кількості, а нетипова форма розподілу (збіднена ліва частина та різкий обрив при дозах вище ліміту) відповідає досить незвичайній практиці управління дозами, коли особи, що отримали гранично допустиму дозу звільнялися з лав збройних сил, а їм на заміну рекрутувалися нові резервісти. Більш детальне дослідження особливостей формування доз військових ліквідаторів, було здійснено на навчальній вибірці з 22 909 військових ліквідаторів [24]. З використанням навчальної вибірки вивчалась динаміка рівнів доз опромінення військовослужбовців основних (частини хімічних і інженерних військ та військ Цивільної оборони) частин ЛНА і було показало правомірність таких припущень.

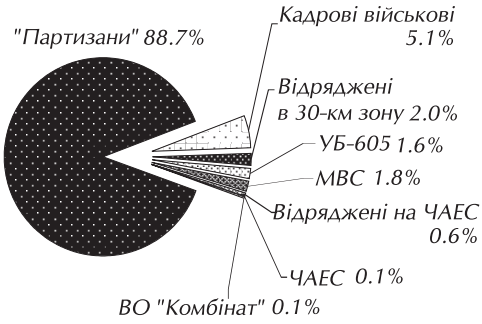


Рисунок 4.3 — Розподіл ліквідаторів, яких включено у ДРУ за відомчою належністю (за даними опитування)

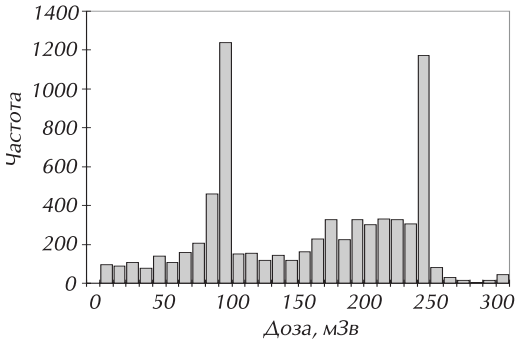


Рисунок 4.4 — Розподіл індивідуальних доз військових резервістів (так званих "партизанів") 1986-1987 р.

В цілому ж, дозиметричний контроль, що здійснювався для різних груп ліквідаторів та система радіаційного захисту контингентів, залучених доз робіт з подолання наслідків аварії на ЧАЕС, дозволили дотриматися діючих нормативів та лімітів доз опромінення. Масове переопромінення УЛНА було характерним лише для початкового етапу аварії і стосувалося досить обмеженої групи т.з. ранніх ліквідаторів. У подальшому (починаючи з кінця травня 1986 року) був забезпечений адекватний радіаційний захист багатотисячних контингентів, а випадки перевищення встановлених дозових лімітів (250 мЗв у 1986 році та диференційовані ліміти 100 та 50 мЗв у подальші роки) були поодинокими і, як правило, відбувалися у встановлених діючими на той час НРБ-76 випадках.

Висновки

1. Найбільші індивідуальні дози опромінення отримали так звні ранні ліквідатори, тобто особи, що брали участь у роботах з ЛНА протягом квітня-травня 1986 року, коли була недостатньо розвідана радіаційна обстановка та були відсутні адекватні засоби дозиметричного контролю.
2. Дози ліквідаторів більш пізніх періодів (починаючи з червня 1986 року) здебільшого знаходяться у відповідності до встановлених на той час дозових лімітів. Система

протирадіаційного захисту, впроваджена під час ЛНА, в основному, виконала свої функції і забезпечила неперевищення допустимих доз опромінення.

3. Якість і повнота дозиметричної інформації суттєво відрізняються для різних груп ліквідаторів, обумовлюючи потребу в критичному підході до застосування існуючих дозових записів, ретроспективній оцінці індивідуальних доз та перегляді й корекції наявних дозиметричних даних.
4. Дози військових ліквідаторів не характеризуються сильною фальсифікацією, однак є зміщеними (у бік завищення реального опромінення) і неточними (мають велику невизначеність).
5. Вивчення медичних наслідків аварії на ЧАЕС серед когорти ліквідаторів вимагає широкого застосування ретроспективної дозиметрії для визначення індивідуальних доз суб'єктів досліджень.
6. Розроблені за останні роки методи ретроспективної дозиметрії, зокрема інструментальний метод ЕПР дозиметрії по емалі зубів та аналітично-розрахунковий метод RADRUE, дозволяють ефективно здійснювати дозиметричний супровід постчорнобильських епідеміологічних досліджень.
7. Бета-опромінення давало значний внесок у дози опромінення кришталика ока ліквідаторів. Врахування цього фактора необхідне при оцінці ризику виникнення катаракти в УЛНА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87 и Основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучений ОСП-72/87/ Минздрав СССР: Введ. 26.05.1987. — М.: Энергоатомиздат, 1988. — 160 с.
2. Общие принципы радиационного контроля облучения лиц, работающих с источниками ионизирующих облучений: Публикация 35 МКРЗ: Доклад комитета 4-й Междунар. комиссии по радиологической защите. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1985. — 54 с.
3. ICRP Publication 75: General Principles for the Radiation Protection of Workers // Annals of the ICRP. — 1997. — Vol. 27, № 1. — 60 p.
4. Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов / *В.А. Питкевич, В.К. Иванов, А.Ф. Цыб и др.* // Радиация и риск: Бюл. РГ МДР. — 1995. — Спец. вып. 2. — С. 3–44.
5. Exposure levels for persons involved in recovery operations after the Chernobyl accident. Statistical analysis based on the data of the Russian National dosimetric Registry (RNMDR) / *V.A. Pitkevich, V.K. Ivanov, A.F. Tsyb et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 1997. — Vol. 36, №3. — P. 149–160.
6. *Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.А.* Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: Галанис, 1999. — 312 с.
7. *Осанов Д.П., Гимадова Т.И., Крючков В.П.* Проблемы дозиметрии при оценке радиационного воздействия на персонал, участников восстановительных работ и население в связи с Чернобыльской катастрофой // Чернобыльская катастрофа: причины и последствия (экспертное заключение). — Минск: МС СЭНМ УРВ, 1993. — Ч. 1. — С. 123–155.
8. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии 1986–1987 гг. и верификация дозиметрический данных / *Л.А.Ильин, В.П. Крючков, Д.П. Осанов и др.* // Радиац. биол. Радиоэкол. — 1995. — Т. 35, № 6. — С. 803–828.
9. *Дьяченко А.А., Грабовой И.Д., Ильин Л.Н.* Чернобыль: Катастрофа. Подвиг. Уроки и выводы. - М.: Интер-Весы, 1996. — 784 с.
10. Ретроспективная дозиметрия участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / *Ильичев С.В., Кочетков О.А., Крючков В.П. и др./ Под ред. В.П. Крючкова, А.В. Носовского* — К.: Седа-Стиль, 1996. — 234 с.
11. *Крючков В.П., Осанов Д.П., Павлов Д.П.* Методика ретроспективной оценки доз внешнего гамма- и бета-излучений участников ЛПА на ЧАЭС. — Методические указания. — М.: ИБФ МЗ РФ, 1992. — 99 с.
12. Показатели облучаемости персонала ЧАЭС за 1986 г. / *В.Н. Васильченко, А.В.Носовский, С.В. Ильичев и др.*// Радиационная и экологическая безопасность предприятий ядерного цикла: Сб.науч. статей Украинского ядерного общества. — Одесса, 1995. — № 1. — С. 5–11.

13. *Ильин Л.А.* Опыт работы по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в решении современных проблем радиационной защиты // Мед. аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Матер. науч. конф. 11–13 мая 1988 г. — К., 1988. — С. 31–42.
14. *Belovodsky L.F., Panfilov A.P.* Facility "Ukrytie" and Restoration of Unit 3 of the Chernobyl Nuclear Power Station // One decade after Chernobyl: Summing up the Ensuring Radiation Safety During Construction of the accident: Proc. IAEA Conf. — Vienna (Austria): IAEA. — 1997. — Vol. 1. — P. 574–590.
15. *Пяткин Е.К., Нугис В.Ю., Чирков А.А.* Оценка поглощенной дозы по результатам цитогенетических исследований культур лимфоцитов у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология. — 1989. — Т. 34, №6. — С. 52–57.
16. *Chumak V., Sholom S., Pasalskaya L.*, Application of high precision EPR dosimetry with teeth for reconstruction of doses to Chernobyl population. // Radiat. Prot. Dosim. — 1999. — Vol. 84, № 1–4. — P. 515–520.
17. *Chumak V. V., Krjuchkov V., Bakhanova E., Musijachenko N.* Dosimetric monitoring at time of Chernobyl clean-up: a retrospective view // Proc. of the 10th Int. Congr. of the Internat. Radiation Protection Association. — Hiroshima, 2000. — P. 371
18. *Sholom S. V., Chumak V. V.* Decomposition of spectra in EPR dosimetry using the matrix method. // Radiat. Meas. — 2003. — Vol. 37. — P. 365–370.
19. High precision EPR dosimetry as a reference tool for validation of other techniques/ *V.V. Chumak, S. Sholom, E. Bakhanova et al.* // App. Rad. Isot. — 2005. — Vol. 62. — P. 141–146.
20. *Osanov D., Krjuchkov V., Shaks A. I.* Determination of beta-radiation doses received by personnel inVved in the mitigation of the Chernobyl accident // The Chernobyl Papers.– Washington: Res. Enterprises, D.C., 1993. — P. 313–346.
21. *Osanov D.P.* The evaluation of the irradiation levels of the skin, eye lenses and gonads for Chernobyl liquidators // Radiat. Prot. Dosim. — 1997. — Vol. 74. — P. 235–238.
22. Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposures / *V.V. Chumak, B.V. Worgul, Y.I. Kundiyev et al.* // Rad. Res. — 2007. — Vol. 167, № 2, — P. 233–243.
23. Дозиметрия ликвидаторов через 14 лет после Чернобыльской аварии: проблемы и достижения / *В.В.Чумак, Е.В.Баханова, С.В.Шолом и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2000. — № 1–2. — С. 26–25.
24. *Скалецький Ю.М.* Бази даних доз випромінювання та біодозиметричних показників і проблем верифікації та реконструкції доз випромінювання військових ліквідаторів // Theoretical and Applied Aspects of Program Systems Development: Abstracts of Int. Conf., Kyiv, 5–8 October 2004. — K, 2004. — P. 237–239.

(В.В.Чумак, О.В.Баханова, С.В.Шолом, Л.Ф.Пасальська)

4.2. ДОЗИ ОПРОМІНЕННЯ ВІЙСЬКОВИХ ЛІКВІДАТОРІВ

Оцінка доз, отриманих військовими ліквідаторами, є вельми важливою науково-практичною проблемою. З одного боку, військові ліквідатори порівняно з іншими категоріями потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи є найбільш забезпеченою дозовими записами когортою [1], і зрозуміле бажання прийняти як директивну вказівку рішення 49 сесії Наукового комітету ООН з дії атомної радіації від 2000 року про те, що існуючі дозиметричні дані чорнобильських контингентів є фактичними [2]. Однак переважання групового і особливо розрахунково-групового методів дозиметричного контролю у військових частинах, залучених до ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, з похибками оцінки дози на рівні 250% і 500% відповідно, ставить під сумнів якість дозових записів, отриманих таким шляхом [3, 4].

Незважаючи на те, що пройшло майже 20 років після аварії на ЧАЕС, і на значні зусилля фахівців, проблеми реконструкції та верифікації доз опромінення військових ліквідаторів залишаються все ще актуальними.

Проведений нами аналіз показав, що такий стан справ зумовлений ігноруванням особливостей організації роботи і дозиметричного контролю у військових частинах з ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (частини ЛНА), аналізом недостатньо коректних баз

даних, а також відсутністю обґрунтованої інформації про співвідношення між величинами офіційно зареєстрованих і фактичних дозових навантажень цього контингенту.

Зважаючи на це, нами була відтворена еволюція формування нормативної та методичної бази і організаційних засад системи дозиметричного контролю у Чорнобильському угрупованні військ і показані настійливі спроби командування Збройних Сил максимально стандартизувати та об'єктивізувати контроль за дозами опромінення ліквідаторів в умовах відсутності необхідних технічних засобів індивідуального дозиметричного контролю [5, 6]. При цьому основна увага приділялась контролю зовнішнього опромінення. Контроль внутрішнього опромінення у частинах ЛНА обмежувався експертизою продуктів харчування і води на вміст радіоактивних речовин, для чого було розгорнуто відповідні підрозділи хімічної, медичної і ветеринарної служб [7]. Прямі вимірювання радіоактивності військових ліквідаторів носили спорадичний характер, не кажучи вже про спроби радіохімічного аналізу їх екскретів. Тому кількість даних щодо внутрішнього опромінення цієї когорти ліквідаторів вкрай обмежена. Середні ефективні дози за рахунок внутрішнього опромінення військових ліквідаторів, навіть у перші післяаварійні дні, були на порядок менші доз зовнішнього опромінення [8, 9].

Детальний аналіз показав, що існуючі бази даних [3, 10] за співвідношенням ліквідаторів з різних родів військ — хімічних, інженерних, військ Цивільної оборони, загальновійськових частин (надалі — основні частини ЛНА) і частин тилового та технічного забезпечення (надалі — тилові частини ЛНА), а також за часткою військовослужбовців окремих років участі у ліквідації наслідків аварії не відповідають генеральній вибірці [7] і є причиною вкрай суперечливих висновків, зокрема щодо ступеня фальсифікації доз опромінення військових ліквідаторів [3, 11].

Саме через обмеженість об'єктивної вихідної інформації достатньо реальний за задумом метод рангової класифікації для реконструкції доз опромінення військових ліквідаторів [12] не може вважатись варіантом вибору у вирішенні цієї проблеми. Викликає сумнів [1] також можливість практичного використання розрахунково–аналітичних методів для реконструкції дозових навантажень цього контингенту осіб через труднощі відновлення професійних маршрутів військових ліквідаторів.

Пропозиції [4] ширше використовувати для підвищення якості дозиметричної інформації військових ліквідаторів архівні матеріали частин і підрозділів Збройних Сил, залучених до ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, поки що не отримали належної підтримки.

Саме із врахуванням кількісних і якісних характеристик Чорнобильського угруповання військ з використанням первинних матеріалів частин ЛНА (накази командування щодо аналізу стану протирадіаційного захисту військовослужбовців, журнали обліку доз опромінення та радіаційної обстановки в місцях проведення робіт і дислокації частин, накази командирів частин про виїзди на роботи, про звільнення військовослужбовців і таке інше) нами була сформована первинна вибірка на 60 000 ліквідаторів, а згодом і навчальна вибірка на 22 909 ліквідаторів [13].

Із аналізу первинних матеріалів видно, що в журналах обліку доз опромінення частин ЛНА практично відсутні значення доз, у виді цілих чисел, а переважають записи з двоматрьома знаками після коми — на рівні санти- і мілірентгенів [14,15]. Однак при внесенні даних про дози військових ліквідаторів до військових квитків чи анкет, які направлялись у регістри, значення доз заокруглювались до цілих величин. Крім того, рентгени як одиниці експозиційної дози автоматично, без перерахунків, замінювались на одиниці еквівалентної дози — бери (саме експозиційні дози військових ліквідаторів контролювались розрахунково-груповим методом). Виявилось також, що добові дози вносились до журналів обліку доз

опромінення не формально, виходячи з установленої добової дози (2 Р — у перші післяаварійні місяці і 1 Р — у подальшому), а відповідно до потужності дози гамма-випромінювання в місцях проведення робіт і часу виконання робіт. Реально добові дози коливались від мілірентген до десятків рентген (рис. 4.5).

Аналіз сформованої нами навчальної вибірки показав, що в основних частинах ЛНА розподіл доз опромінення дійсно мав нетиповий характер, з максимумом значень у правій частині діаграми (рис. 4.6). Однак це наслідок не тотальної фальсифікації записів, а активного управління дозами військових ліквідаторів через регулювання кількості виїздів на радіаційно небезпечні роботи та тривалості перебування на навчальних зборах (так офіційно зазначалась участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС). З покращанням радіаційної обстановки навіть при тенденції до зменшення індивідуальних доз опромінення кількість виїздів на радіаційно небезпечні роботи та тривалість перебування військовослужбовців на навчальних зборах зростали (рис. 4.7).

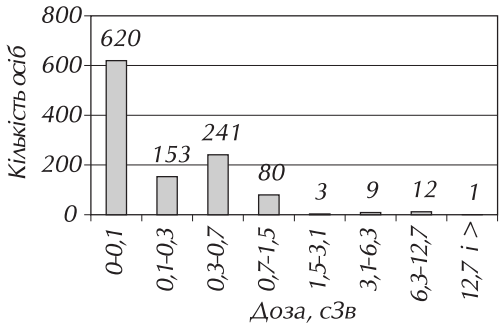


Рисунок 4.5 — Характер розподілу індивідуальних добових доз опромінення військових ліквідаторів за 28.05.1987 (*n* — 1119 чол.)

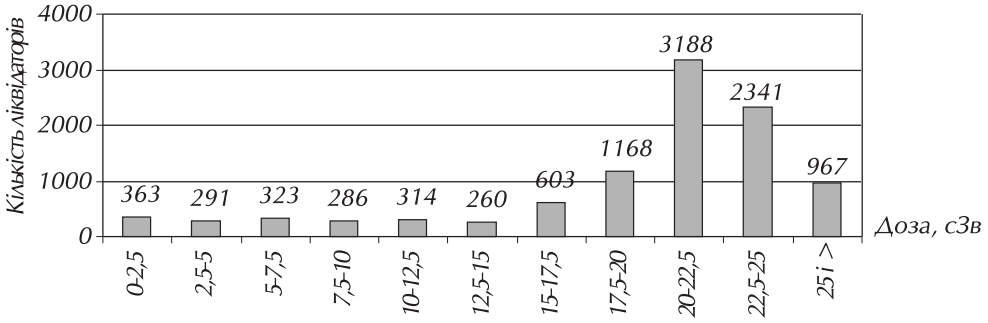


Рисунок 4.6 — Розподіл доз опромінення військовослужбовців основних частин ЛНА у період з 22.06.1986 до 21.06.1987 року (*n* — 9685 чол.)

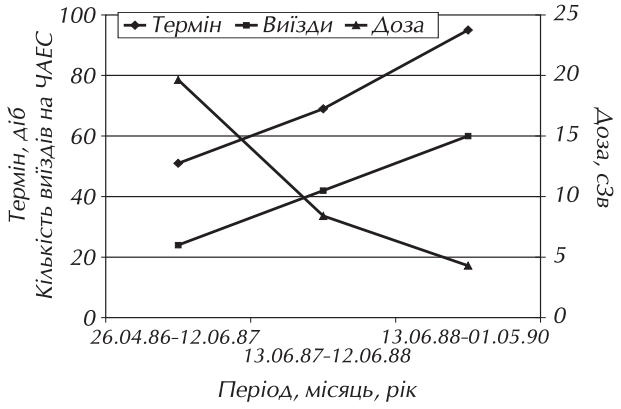


Рисунок 4.7 — Співвідношення між дозами опромінення військових ліквідаторів, термінами перебування на навчальних зборах і кількістю виїздів на радіаційно небезпечні об'єкти (n — 1000 чол.)

Прагнення військових ліквідаторів до завищення доз опромінення були обумовлені можливостями дострокового звільнення з навчальних зборів або отримання значної грошової винагороди у зв'язку з досягненням дозової межі — 25 Р [16, 17].

Однак усі дозові записи на рівні 25 Р і вище теж не слід вважати фальсифікованими, адже такі дози були результатом складної радіаційної обстановки в районі аварійної ЧАЕС, розпоряджень щодо максимального використання військовослужбовців на дозоємких ремонтно-відновлювальних і дезактиваційних роботах та труднощів із своєчасною заміною ліквідаторів з дозами, близькими до граничних [18].

Випадки значного переопромінення військових ліквідаторів (максимум — 122 Р) з перших днів участі Збройних Сил у ліквідації аварії на ЧАЕС теж реєструвались у журналах обліку доз опромінення [19].

Розподіл доз опромінення військовослужбовців тилових частин ЛНА (рис. 4.8) і підрозділів забезпечення основних частин ЛНА (рис. 4.9), які виконували свої обов'язки у досить сприятливих радіаційно-гігієнічних умовах, був близький до логарифмічно нормального. Дози опромінення військовослужбовців основних частин ЛНА у середньому були у два і більше разів вищими, ніж у військовослужбовців тилових частин ЛНА, що слід враховувати при реконструкції їх доз опромінення.

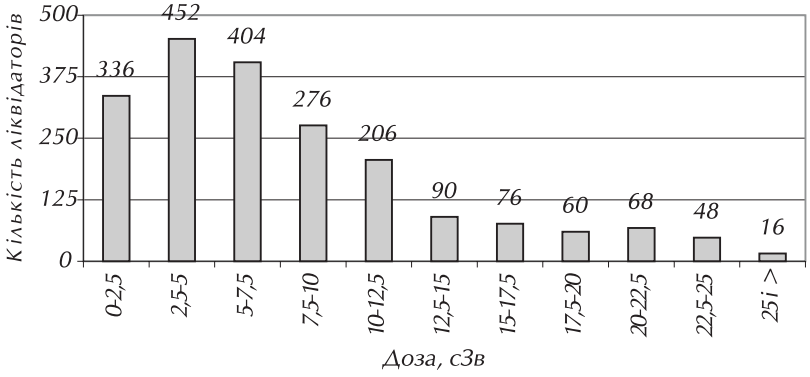


Рисунок 4.8 — Розподіл доз опромінення військовослужбовців тилових частин ЛНА у період з 22.06.1986 до 19.05.1987 року (n — 2032 чол.)

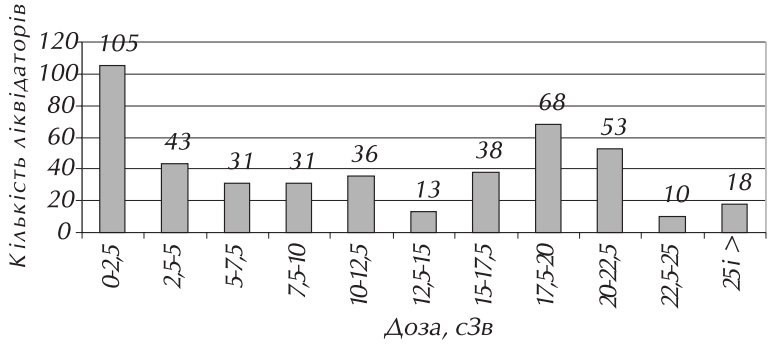


Рисунок 4.9 — Розподіл доз опромінення військовослужбовців тилових підрозділів основних частин ЛНА у період з 22.06.1986 до 21.06.1987 року (n — 436 чол.)

Таким чином, дози зовнішнього опромінення військових ліквідаторів в основному добре корелюють з радіаційно-гігієнічними умовами роботи, кількістю виїздів на радіаційно

небезпечні об'єкти і термінами перебування на навчальних зборах, що свідчить про неформальний підхід до організації дозиметричного контролю у частинах ЛНА.

Наступне важливе завдання на шляху до верифікації доз опромінення - це встановлення відповідності офіційно зареєстрованих і фактично отриманих доз опромінення військових ліквідаторів, тобто пошук систематичної похибки оцінки дози розрахунково-груповим методом [4].

Знову ж таки аналіз первинних документів дозволив нам встановити об'єктивні та суб'єктивні чинники, що сприяли завищенню дози розрахунково-груповим методом щонайменше удвічі [17]. По-перше, це слід враховувати при оцінці фактичних доз опромінення. А по-друге, це значить, що ігнорування питань організації індивідуального дозиметричного контролю під час ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС призвело до збільшення контингенту військових ліквідаторів у два рази (за досить консервативними оцінками), що спричинило згодом значні соціально-політичні та економічні проблеми у зв'язку з необхідністю належного соціального захисту цього контингенту [9].

Окремі автори вважають [20], що у 5–10% ліквідаторів дози опромінення могли бути значно вищими, ніж офіційно зареєстровані. Однак вибіркове цитогенетичне обстеження більше 100 військовослужбовців, які виконували найбільш небезпечні в радіаційному відношенні роботи на проммайданчику ЧАЕС у 1986 році, таких випадків не виявило [21].

Висновки:

1. Дозиметричний контроль у Чорнобильському угрупованні військ був організований відповідно до наявних можливостей. Офіційно зареєстровані дози опромінення військових ліквідаторів в основному пропорційні радіаційній обстановці в місцях проведення робіт, кількості виїздів на радіаційно небезпечні об'єкти і термінам перебування на навчальних зборах.
2. Сумарні дози опромінення військовослужбовців тилових частин ЛНА і підрозділів забезпечення основних частин ЛНА, які здійснювали свою діяльність у відносно сприятливих умовах, мають розподіл близький до логарифмічно нормального і значно нижчі ніж у військовослужбовців основних частин ЛНА.
3. Нетиповий характер розподілу сумарних доз опромінення військовослужбовців основних частин ЛНА — наслідок жорсткого управління дозовими навантаженнями цього контингенту ліквідаторів.
4. Офіційно зареєстровані дози опромінення військових ліквідаторів щонайменше удвічі перевищують реально отримані.
5. Інші питання, що все ще виникають щодо якості дозиметричних записів і об'єктивності дозиметричного контролю у частинах ЛНА, значною мірою можуть бути спрощені шляхом вивчення первинних документів і аналізом коректних баз даних цього контингенту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дозиметрия ликвидаторов через 14 лет после Чернобыльской аварии: проблемы и достижения / *В.В.Чумак, Е.В.Баханова, С.В.Шолом и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2000. — № 1–2. — С. 26–25.
2. *Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.Н.* Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: Галанис, 1999. — 312 с.
3. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986–1987 гг. и верификация дозиметрических данных / *Л.А. Ильин, В.П. Крючков, Д.П. Осанов и др.* // Радиац. биол. Радиоэкол. — 1995. — Т. 35, № 6. — С. 803–828.
4. *Чумак В.В.* Ретроспективна оцінка доз зовнішнього гамма-опромінення як радіаційно-гігієнічного фактора у гострий період великої комунальної аварії (на прикладі аварії на Чорнобильській

АЕС). — Автореферат дис. ... д.б.н. 14.02.01 — гігієна / Інститут медицини праці АМН України. — К., 2001. — 38 с.
5. Досвід нормативного забезпечення протирадіаційного захисту військовослужбовців при ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *Ю.М.Скалецький, О.І.Насвіт, В.М.Шкурупій, А.О.Вальков* // П'ятнадцять років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання: Тез. доп. міжнар. конф. — К., 2001. — С. 3–113.
6. Dosimetry of Chernobyl clean-up-workers / *V.Chumak, E. Bakhanova, L. Pasalskaya, et al.*; Project Coordinator Dr. D.Bazyka. — French-German Initiative for Chernobyl-Project N°3 — 3.7.1 — Final report. — Kiev, 2004. — 160 p.
7. Участие Вооруженных Сил в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (уроки и выводы) / *С.А. Богданов, О.П. Козырев, В.В. Коробушин и др.* — М., 1995. –111 с.
8. Анализ дозовой нагрузки военнослужащих — ликвидаторов аварии на ЧАЭС / *Ю.Н. Скалецкий, А.И. Москалец, В.И. Чобан, О.С. Бондарук* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 288–289.
9. *Скалецький Ю.М.* Оцінка колективної ефективної дози опромінення військовослужбовців — учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // Військова медицина України. — 2005. — №4 — С. 43–48.
10. Тигиенический анализ доз облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по данным Всеармейского регистра) / *Н.Н. Шантырь, Н.К. Романович, Н.В. Макарова и др.* // Военно-мед. журнал. — 1995. — № 3. — С. 58–63.
11. К вопросу о лучевых нагрузках на участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, занесенных в Российский государственный медико-дозиметрический регистр / *В.А. Питкевич, В.К. Иванов, С.Ю. Чехин, А.Ф. Цыб* // Радиац. биол. Радиоэкол. - 1996. — Т. 36, Вып. 15. — С. 747–757.
12. Использование метода ранговой классификации для реконструкции индивидуальных доз внешнего облучения ликвидаторов аварии на ЧАЭС / *И.И. Шантырь, Н.В. Макарова, О.М. Астафьев, Н.А. Мухина* // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2002. — Т. 47, № 5. — С. 69–77.
13. *Скалецький Ю.М.* Бази даних доз випромінювання та біодозиметричних показників і проблем верифікації та реконструкції доз випромінювання військових ліквідаторів // International Conference Theoretical and Applied Aspects of Program Systems Development: Abstracts (5–8 Octobers 2004, Kyiv, Ukraine). — K., 2004. — P. 237–239.
14. Журнал учета доз облучения личного состава батальона санитарной обработки (в/ч 55064). — ОГА МОУ, 1987. — Фонд 2506. — Оп. 1631. — Д. 3. — С. 197.
15. Журнал учета доз радиоактивного облучения личного состав частей обеспечения оперативной группы (в/ч 33835). — ОГА МОУ, 1986. — Фонд 2508. — Оп. 1736. — Д. 3. — С. 104 — 110.
16. Распоряжение Совета Министров СССР от 17 мая 1986 года. — М., 1986. — 1 с. — Секретно; Рассекречено 24.05.1991.
17. *Скалецький Ю.М.* Співвідношення між фактичними і офіційно зареєстрованими дозами військових ліквідаторів // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: Збірник наукових праць. — К., 2005. — Вип. 11. — С. 150-156.
18. О состоянии медицинского обеспечения военнослужащих, принимающих участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Приказ командира воинской части 06407 от 29.01.1990 г. № 5 — Центральный архив МО РФ. — 1990. –Ф.101053. Оп.3. Д. 26. — С. 228–232.
19. Випадки переопромінення у значних дозах як критерій оцінки системи протирадіаційного захисту військових ліквідаторів // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: Матер. XIV з'їзду гігієністів України / *За ред. Ю.І.Кундієва, А.М.Сердюка, Є.Г.Гончарука, О.В.Лапушенко.* — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. — Том ІІ. — С. 472–475.
20. *Гуськова А.К.* Опыт оценки состояния здоровья лиц, вовлеченных в аварийную ситуацию // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья: Библиотека журнала "Медицинская радиология и радиационная безопасность". — М., 1995. — С. 92–97.
21. Результаты цитогенетического обследования лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на чернобыльской АЭС / *В.Г. Зайнулин, П.А. Бородкин, С.И. Черняк и др.* // Радиобиол. — 1992. — Т. 32, № 5. — С. 568–572.

(Ю.М.Скалецький, В.В.Чумак)

4.3 МОНІТОРИНГ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ДОЗ ОПРОМІНЕННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІЧИЛЬНИКІВ ВИПРОМІНЮВАННЯ ЛЮДИНИ

Аварія на ЧАЕС призвела до радіоактивного опромінення мешканців 12 областей України. Радіаційному контролю підлягають більш як 3 млн. мешканців цих територій. Відомо, що внесок внутрішнього опромінення у сумарну еквівалентну дозу може досягати 30–90%, що, у свою чергу, на 91–96% обумовлено радіонуклідом ^{137}Cs. Оскільки період напіврозпаду і напівочищення ґрунту і продуктів харчування від радіоцезію складає десятки років, то тривалий моніторинг внутрішнього опромінення населення прямими інструментальними методами безсумнівно є першорядною задачею.

Проблеми, пов'язані з вирішенням цієї задачі з початку аварії і до нинішнього моменту, відносилися, насамперед, до апаратурно-метрологічного, методичного, кадрового, фінансового забезпечення моніторингу як у якісному, так і кількісному відношенні.

У післяаварійні роки проводяться масові виміри рівнів внутрішнього опромінення населення, що постраждало від аварії на ЧАЕС, лічильниками випромінювання людини (ЛВЛ).

Система моніторингу лічильників випромінювання людини Наукового центру радіаційної медицини

За період з 1987 року у відділі дозиметрії НЦРМ на основі розробленої концепції науково обґрунтовано, створено та впроваджено апаратурно-метрологічний та інформаційно-методичний комплекс, який забезпечує своєчасний і у потрібному обсязі моніторинг населення при радіаційних аваріях прямими методами.

Цей комплекс реалізовано як **двоступеневу** систему моніторингу доз внутрішнього опромінення з використанням ЛВЛ різних класів, що призначені як для поточного масового скринінгу населення, так і для поглибленого моніторингу критичних груп, вирішення експертних і метрологічних завдань. На рис. 4.10 представлено створену, вдосконалену і функціонуючу схему системи моніторингу [1, 2, 7].

Представлений комплекс вимірювальних ЛВЛ різних класів складає апаратурне забезпечення для виконання:

- масового моніторингу: населення постраждалих районів (портативні і пересувні ЛВЛ); пацієнтів радіаційного реєстру НЦРМ (комплекс стаціонарних ЛВЛ); пацієнтів радіаційного реєстру НЦРМ (комплекс стаціонарних ЛВЛ);
- поглибленого моніторингу критичних груп населення за допомогою експертного ЛВЛ, який має високу чутливість та універсальність по відношенню до видів випромінювання радіонуклідів та їх розподілу в організмі.

Для проведення масового моніторингу населення районів, постраждалих від аварії на ЧАЕС, використовуються портативні та пересувні ЛВЛ (на базі автобуса ЛАЗ-42021 та автомобіля УАЗ).

Через недостатню кількість ЛВЛ на ранньому етапі аварії у 1986–1988 рр. широке застосування знайшли портативні енергоселективні ЛВЛ, виготовлені в НЦРМ на основі NaI(Tl) — детекторів ∅63х63 мм, МДА становить 700–1500 Бк на організм, пропускна здатність — 200–400 осіб за 12 годин. Використання геометрії "сидячи, зігнувшись" при вимірюванні портативними лічильниками випромінювання людини обґрунтовано експериментально, шляхом виміру на ЛВЛ скануючого типу характеристик тимчасової динаміки розподілу радіоцезію в організмі волонтерів при однократному його надходженні. Так, через 5 годин після одноразового надходження радіоцезію в організм, відхилення результатів вимірів активності у прийнятій геометрії складають близько 30%, а через 24 години —похибки вимірів стають незначними.

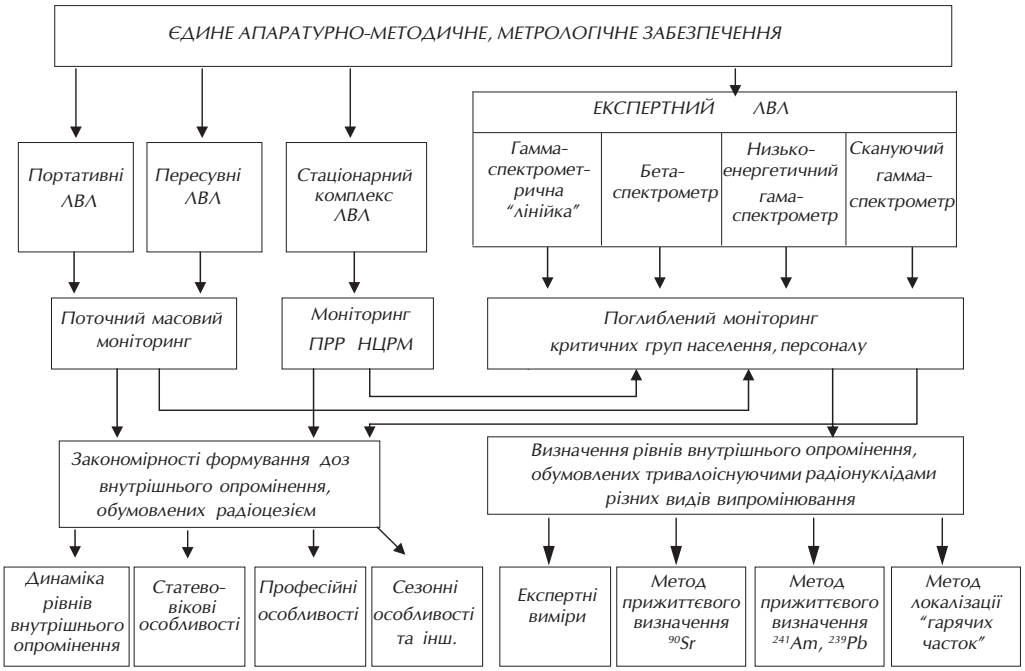


Рисунок 4.10 — Схема системи моніторингу НЦРМ

У методичному плані при використанні портативних ЛВЛ виникла проблема обліку ефектів екранування при виконанні вимірів без застосування засобів захисту від фонового гамма-випромінювання забруднених територій. Коефіцієнт екранування (Ke) залежить від конституції тіла людини та енергетичних характеристик гамма–випромінювання. Значення коефіцієнтів екранування задовільно описуються виразом з використанням у якості змінної тільки маси (m):

$$K_e = 0,5 + e^{-0,25\cdot\sqrt{m}}. \quad (1)$$

Застосування портативних ЛВЛ на основі розробленого в НЦРМ методичного забезпечення дозволило створити відносно недорогі вимірювальні установки. Вимірювання такими ЛВЛ виконуються без застосування спеціальних засобів захисту від зовнішнього фонового гамма-випромінювання. Вони дозволили провести масові виміри за місцем проживання на першому етапі аварії.

Для забезпечення більш високої чутливості, пропускної здатності та якості вимірювань в НЦРМ в 1993 році було створено пересувну радіаційно-дозиметричну лабораторію (ПРДЛ) на базі автобуса ЛАЗ-42021 з розробленим пакетом прикладних програм, що використовується як єдиний вимірювальний засіб для масового контролю внутрішнього опромінення населення. В салоні автобуса встановлено двомісний ЛВЛ (рис. 4.11, 4.12 та табл. 4.5) з тіньовим захистом, що забезпечує високу чутливість вимірювання. Конструктивно — це два вимірювальні крісла (тіньовий захист від фонового випромінювання), розділені захисним екраном. В одному ЛВЛ реєстрація імпульсів проводиться за допомогою двох сцинтиляційних NaI(Tl) — детекторів (∅75х75 мм) зі спини, в другому — один такий детектор до живота. Детектори першого вимірювального крісла вмонтовані в спинку і реєстрація гамма-випромінювання

відбувається в напрямку зі спини обстежуваного. Така геометрія забезпечує максимальну ефективність реєстрації завдяки мінімальному віддаленню детекторів від джерела випромінювання (пацієнта). Обрана геометрія дозволяє надійно зафіксувати детектори без застосування механізмів переміщення, що особливо важливо для мобільного ЛВЛ. Детектор другого крісла розташований попереду для виміру в геометрії "сидячи, зігнувшись", яка є оптимальною з погляду чутливості при ізотропному розподілі радіонуклідів в організмі. Така геометрія найбільш придатна для вимірювань дітей. Передбачені також два тироїдних детектори для вимірювання радіойоду у щитоподібній залозі.

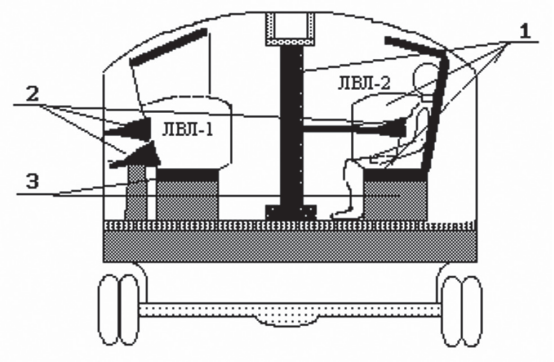


Рисунок 4.11 — Компонування ПРДЛ у розрізі в площині ЛВЛ-1,2
1 — екрани із свинцю, 2 — детектори, 3 — вимірювальні крісла

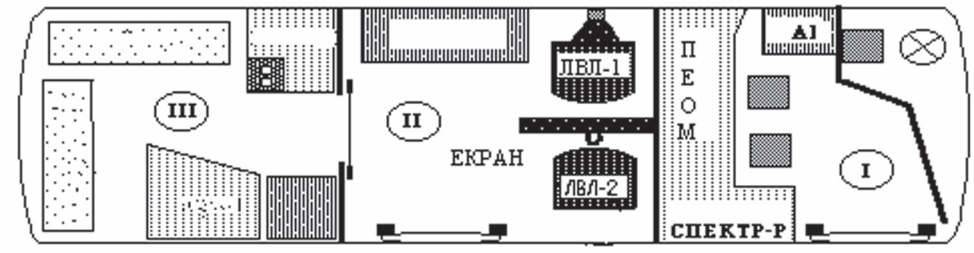


Рисунок 4.12 — Компонування ПРДЛ у плані (в салоні автобуса ЛАЗ-42021)
I — відсік ПЕОМ і гама-спектрометра, II — відсік ЛВЛ, III — відсік життєзабезпечення

Таблиця 4.5 — Основні технічні параметри ПРДЛ НЦРМ

Маса свинцевого захисту, т	1,2
Запас ходу, км	550
Кратність послаблення захисту по ^{137}Cs першого крісла — / — другого крісла	5,0 4,0
МДА першого крісла по ^{137}Cs, при t = 3 хв, Бк МДА другого крісла — / — МДА тироїдних детекторів по ^{131}I, при t = 3 хв, Бк	185 160 50
Кількість каналів аналізатора імпульсів Розміри детекторів NaI (Tl): 3 головних детектори, мм 2 тироїдних, мм Тип ПЕОМ Пропускна здатність за 12 год, осіб	8192 75×75 50×50 IBM До 400
Час вимірювання двох чол. одночасно, хв	3–10
Екіпаж, осіб	4

Пересувна лабораторія має три відсіки. Відсік ЛВЛ розташований у середині салону. У передній частині (відсік I) розміщені гамма-спектрометричні й електронно-обчислювальні прилади, а також обладнані два місця — для операторів ЛВЛ і гама-спектрометра проб.

Багаторічна експлуатація пересувних радіологічних лабораторій показала їхню високу ефективність, дозволила виконати намічені плани досліджень і саме завдяки їм вдалося виявити несподіване збільшення доз внутрішнього опромінення з 1992–1993 рр. на самому ранньому етапі. Наявність таких лабораторій дає можливість у найкоротший термін одержувати достовірну інформацію в умовах радіаційної аварії.

У 1998 році парк ЛВЛ НЦРМ поповнився ще однією ПРДЛ на базі автомобіля УАЗ (виробництво ІНЕКО, м. Київ), яка, безумовно, має більшу прохідність та витривалість у районах поліського бездоріжжя, але значно (у 2–3 рази) поступається у пропускній здатності, та у чутливості вимірювання. В автомобілі встановлено ЛВЛ типу "Скриннер-3М" — це вимірювальне крісло з встановленим у нього зі спини детектором NaI (Tl) ∅150×100 мм з обмеженим захистом.

Паралельно в НЦРМ створено та удосконалено комплекс стаціонарних ЛВЛ. Дослідження техніко-дозиметричних характеристик цих ЛВЛ, що використовують різні геометрії вимірів, дозволили провести їх модернізацію (розташування детектора впритул до тіла) з метою підвищення чутливості вимірювань, що дозволяє одержувати достовірні дані при високій пропускній здатності. Такі ЛВЛ використовуються в якості експертних і каліброваних систем, для радіологічного контролю пацієнтів реєстру НЦРМ. Це чотириканальна автоматизована спектрометрична система на основі багатоканального амплітудного аналізатора імпульсів з сцинтиляційними NaI(Tl) — блоками детектування:

- вимірювальні канали "A" і "B" — двомісна система детекторів "SUPER-GEMINI" (Франція), що включає тіньовий захист з двома колімованими NaI(Tl) — детекторами (∅76×76 мм),
- вимірювальний канал "C" — ЛВЛ "POSITRONIKA" (Голландія), що дозволяє виконувати вимірювання в геометрії "сидячи зі спини" з колімованим NaI(Tl) — детектором (210×140×70 мм),
- вимірювальний канал "D" — ЛВЛ "Скриннер-3М", основою якого є детектуюча система на основі NaI (Tl) — детектора (∅150×100 мм).

Основні технічні характеристики стаціонарної системи ЛВЛ приведені у табл. 4.6.

Таблиця 4.6 — Основні технічні характеристики стаціонарної системи ЛВЛ

Детектор	Експозиція, хв	Фон, імп.хв-1	МДА*, кБк	Продуктивність, люд.год-1
"A", "B" "Super-Gemini"	3÷15	140	0,3	20÷30
"C" "Positronika"	3÷15	650	0,1	10÷15
"D" "Скриннер",	3÷15	1180	0,4	10÷15

Примітка. * — значення МДА для експозиції 3 хв.

Для поглибленого моніторингу критичних груп населення у Науковому центрі радіаційної медицини додатково до існуючої системи масового моніторингу доз внутрішнього опромінення створено лічильник випромінювання людини експертного класу, який дає можливість на якісно новому рівні проводити високоточні багатопрофільні дослідження [1]. А також вирішувати проблеми:

- прижиттєвого вимірювання наднизьких рівнів вмісту ^{137}Cs (20 Бк/організм за 10 хвилин вимірювання), ^{60}Co, ^{40}K та інших радіонуклідів,
- проведення ЛВЛ-вимірювань з метою метрології та експертизи випадків інкорпорації в організмі суміші альфа-, бета-, гамма- радіонуклідів,
- виявлення та локалізації "гарячих часток",
- поглибленого вивчення процесів метаболізму.

Експертний лічильник випромінювання людини (ЕЛВЛ) зроблено у вигляді низькофонової захисної камери (рис. 4.13), в якій розміщено систему детекторів.

Захисна камера виготовлена з литих оброблених блоків радіаційно-чистої сталі товщиною 200 мм. Маса сягає 44 т. Проби металу проходили обов'язковий ретельний гамма-спектрометричний контроль. Камера забезпечує зниження радіаційного фону у вікні ^{137}Cs — 75,5 раз. Це дає змогу досягти надвисокої чутливості — на рівні двох десятків Бк по ^{137}Cs, і 100 Бк по ^{40}K за 10 хвилин вимірювання.

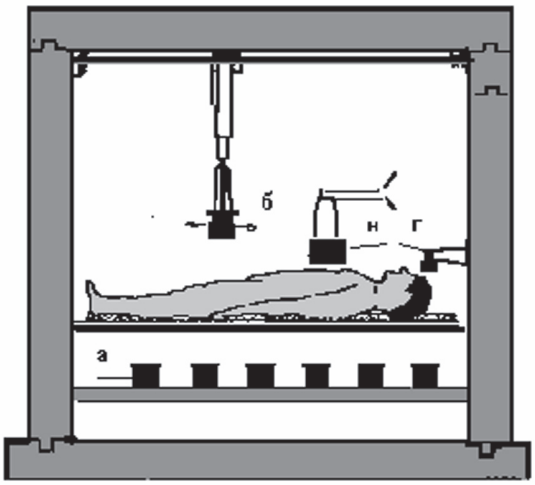


Рисунок 4.13 — Схема системи детектування експертного низькофонового ЛВЛ НЦРМ
а) "лінійка" з 6 великооб'ємних низькофонових блоків детектування, виготовлених на основі монокристалів NaJ(Tl) ∅150×100 мм; б) скануючий пристрій з блоком детектуванням на основі монокристалу NaJ(Tl) ∅63×63 мм; в) спектрометр низькоенергетичного гамма-випромінювання на основі фосвіч-детекторів; г) бета-лічильник, основу якого складають детектори, виготовлені з полістиролу ∅40×8 мм та ∅49х2 мм.

В систему детектування ЕЛВЛ входить гамма-спектрометрична "лінійка" з 6 великоб'ємнимих низькофонових блоків детектування, спектрометр низькоенергетичного гамма-випромінювання, що складається з двох фосвіч-детекторів для визначення трансуранових елементів (ТУЕ) по супроводжуючому низькоенергетичному випромінюванню. Існує також вимірювальний канал для реєстрації бета-випромінювачів. Над "лінійкою" знаходиться скануюча система, яка дозволяє визначити локалізацію радіонуклідів в організмі людини.

Таблиця 4.6 — Основні технічні параметри експертного ЛВЛ НЦРМ

Маса сталевого захисту, т	44.0
Габарити, м	2,4х2,2х2,0
Переріз квадратних брусів (товщина стіни), мм Кратність ослаблення захисту по ^{137}Cs, разів	200,0 76
Кратність ослаблення захисту від 0 до 2,0 МеВ, разів	83
Детектори: а) "лінійка" з 6 блоків, розподільча здатність по ^{137}Cs,% МДА при t =10 хв, Бк	9,5 20
б)"сканер" сцинтиляційного детектора, розподільча здатність по ^{137}Cs,% МДА при t =10 хв, Бк в) легеневі фосвічі, ефективність по ^{241}Am,% ефективність по ^{239}Pu,% МДА для ^{241}Am, при t =30 хв, Бк МДА для ^{239}Pu, при t =30 хв, Бк г) бета-детектори, розподільча здатність по E =0,624 МеВ,% МДА для випромінювання з E=2,25 МеВ при t =60 хв, Бк	6,5 51 4,6 14,4 25-60 1000 15,5 600
Час вимірювання однієї людини, хв	5-60

Калібрування ЛВЛ

У ситуації, яка склалася після аварії на ЧАЕС, проблема метрологічного забезпечення дозиметрії внутрішнього опромінення виявилася однією з найбільш складних. Це обумовлено різким зростанням кількості і різновидів ЛВЛ для широкого використання. Відсутність засобів калібрування ЛВЛ (повірених фантомів тіла людини) приводила до істотних похибок результатів вимірювань. Оскільки потерпілим від радіаційного впливу виявилося і дитяче населення, вперше були створені оригінальні квазиантропоморфні гомогенні насипні фантоми, що імітують 6 вікових груп (0–1–5–10–15 річні та дорослі, вагою 3,5–10–18–30–54–70 кг), для калібрування всіх систем ЛВЛ у будь-яких геометріях.

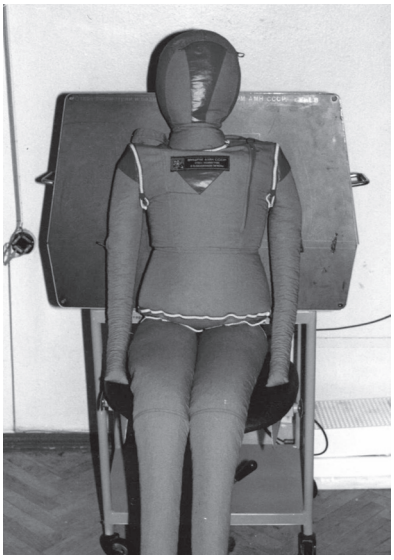


Рисунок 4.14 — Фантом дитини

Конструкція насипного фантома захищена авторським правом (патенти 1991 та 1998 рр.) [5]. Фантом зроблено з міцної тканинної оболонки, що заповнена висушеним насінням гороху з відомим вмістом радіонуклідів. Розміри оболонок відповідають середнім антропометричним даним стандартної європейської людини (рис. 4.14).

На протязі 1988–2002 рр. проводились інтерспівставлення виготовлених фантомів з зарубіжними аналогами. В табл. 4.8 наведені основні фізико-дозиметричні характеристики фантома та результати інтерспівставлення з фантомами, якими користуються провідні інститути світу.

Другий етап інтерспівставлення проведено шляхом виміру закордонних фантомів (Японія, Канада) дорослого і дитячих на стаціонарному і мобільному ЛВЛ НЦРМ у м. Києві у 1992–1997 році, і фантома Буша (МОЗ Канади) у 2002 р.

Таблиця 4.8 — Основні фізико-дозиметричні характеристики фантома та результати інтерспівставлення з провідними інститутами світу (I етап зіставлення)

	НЦРМ	МАГАТЕ	ARC (Австрія)	JAERI (Японія)	NIRS (Японія)
Дата вимірювання	29.01.92	14.12.90	14.12.90	11.07.89	12.07.89
Концентрація ^{137}Cs, Бк·кг$^{-1}$	571	569	573	610	614
Похибка інтерспівставлення (%)	-	-15	18	3	3

ЛВЛ НЦРМ стаціонарного, мобільного і портативного виконання були відкалібровані за допомогою власних насипних фантомів. Результати співставлення представлені в табл. 4.9.

Таблиця 4.9 — Відносні похибки вимірювань вмісту ^{137}Cs у фантомах (Японія), отримані на II етапі інтерспівставлення на ЛВЛ НЦРМ

Найменування організації	Тип ЛВЛ НЦРМ	Вік фантому	Відносна похибка вимірювання,%
МЗ (Канада)	стаціонарний	дорослий	+ 7
NIRS (Японія)	стаціонарний	дорослий	+ 4
JAERI (Японія)	стаціонарний	дорослий	+ 10
	-/-	11 років	- 9
	-/-	3 роки	+ 2
	мобільний	11 років	+ 1
	-/-	3 роки	+ 4

Тривала експлуатація запропонованих фантомів [9, 13] тіла людини з насипним радіоактивним наповнювачем виявила високу ефективність використаного методу:

- фантом добре моделює форму тіла людини різних вікових груп,
- фантом безпечний під час транспортування,
- співвідношення радіоізотопів цезію відповідає "чорнобильському",
- фантом придатний для калібрування лічильників випромінювання людини, що застосовують різні геометрії,
- виробництво фантома не потребує суттєвих економічних затрат.

Для оцінки методичних похибок вимірювань, викликаних неоднорідністю розподілу радіонуклідів, перш за все необхідно вивчити динаміку розподілу радіонуклідів цезію, що одноразово перорально надійшли в організм людини.

Результати підтверджують можливість застосування для калібрування фантомів з рівномірним розподілом радіоцезію в усьому об'ємі і це не призводить до суттєвих похибок вимірювань уже через 5 годин, тим більш — через 24 години з моменту надходження радіоцезію в організм людини.

Результати моніторингу внутрішнього опромінення мешканців РЗТ на пізньому етапі аварії на ЧАЕС

Для проведення масового моніторингу в НЦРМ використовується стаціонарний комплекс ЛВЛ та пересувні ЛВЛ на базі потужного дизельного пасажирського автобуса ЛАЗ-42021, та ЛВЛ типу "Скриннер-3М" на базі автомобіля УАЗ (виробництво ІНЕКО, м. Київ). Такими ж ЛВЛ типу "Скриннер-3М" та пересувними лабораторіями на базі автомобіля УАЗ забезпечені державні медичні установи, що виконують роботи по визначенню доз внутрішнього опромінення населення РЗТ за програмою МНС "Дозиметрична паспортизація НП України". Таким чином, створена і функціонує єдина мережа ЛВЛ України, представлена на рис. 4.15. Спеціалістами НЦРМ здійснюється методичний супровід цих робіт, калібрування ЛВЛ та звірка фантомами НЦРМ для єдності вимірів, а також збір, обробка та верифікація результатів вимірів [6, 8].

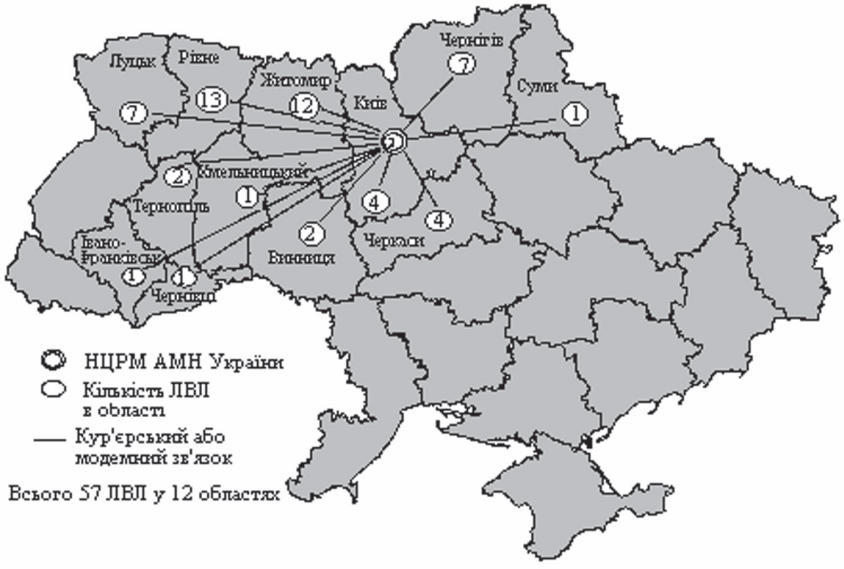


Рисунок 4.15 — Єдина мережа ЛВЛ України

За період з 1986 р. НЦРМ виконано близько 700 тис. вимірів у більш як 1000 населених пунктах України, що проводилися з максимально можливим охопленням усіх груп населення за професійними і гендерно-віковими ознаками при забезпеченні репрезентативності вибірок.

З метою забезпечення умов для повноцінного використання масивів дозиметричних даних, що накопичуються під час масових вимірювань рівнів внутрішнього опромінення населення, утворено дозиметричний реєстр, що надає змогу за допомогою сучасних засобів електронно-обчислювальної техніки та відповідного програмного забезпечення накопичувати, зберігати, виконувати різноманітну обробку та забезпечувати ефективний доступ до дозиметричної інформації. Це дало змогу виконати аналіз основних факторів, що мають вплив на формування індивідуальних доз внутрішнього опромінення населення. Аналіз результатів вимірювань з 1986 р. підтвердив підвищення (на 30–80%) річних доз внутрішнього опромінення населення у 1992–1995 рр., що обумовлено, насамперед, вимушеним вживанням місцевих продуктів, як наслідок непроведення контрзаходів.

При цьому дози внутрішнього опромінення за 1996–1997 рр. зрівнялися з такими за 1988–1989 рр. Слід зазначити деяку стабілізацію у відношенні доз внутрішнього опромінення від радіоцезію, починаючи з 1998–2004 рр. практично в усіх регіонах, що постраждали від аварії на ЧАЕС [11, 12].

Аналіз динаміки доз дозволив вивчити закономірності формування доз внутрішнього опромінення в залежності від радіаційного фактора, статі, віку і професії. При цьому на загальному відносно благополучному тлі виявилися населені пункти з прийнятними середніми і медіанними значеннями, але аномально високими рівнями опромінення у частини жителів, що не відповідають місцевій радіоекологічній обстановці — з затягнутим праворуч логарифмічно-нормальним розподілом (рис. 4.16).

В цілому, середні значення доз в останні роки варіювали в діапазоні 0,02 мЗв · рік$^{-1}$ (м. Київ) — 2,2 мЗв · рік$^{-1}$ (с. Рагівка, Київська обл.) при логнормальному характері розподілу.

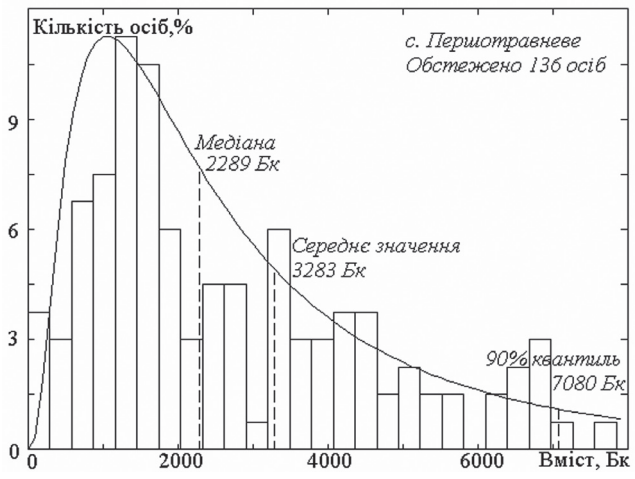


Рисунок 4.16 — Статистичний розподіл вмісту інкорпорованого радіоцезію у дорослих мешканців смт. Першотравневе Овруцького району у 2003 році

Слід зазначити високі і майже незмінні рівні опромінення в Рівненській області за рахунок аномально високого переходу радіоцезію в продукти харчування. Дози в ряді НП перевищують — 1 мЗв · рік$^{-1}$, у тому числі, й у дітей. Це обумовлено практичним згортанням контрзаходів і вживанням продуктів як місцевого виробництва, так і лісового походження.

На підставі викладеного можна зробити узагальнення: всі обстежені ЛВЛ населені пункти можна умовно розділити на 3 групи:

1 група НП — дози внутрішнього опромінення значно нижчі контрольних і припустимих рівнів — до 90% від загального числа НП і проведення ЛВЛ моніторингу в них недоцільно.

2 група НП — динаміка доз нестійка і рівні їх коливаються до 1,5–3 разів протягом 1–2 років біля величини 0,5–1 мЗв · рік$^{-1}$, періодично то перевищуючи цю величину, то

стаючи нижче. Число таких населених пунктів постійно змінюється і складає близько 10% від обстежених.

3 група НП — середні по НП дози з моменту аварії чи протягом останніх років, як правило, вище 1 мЗв • рік$^{-1}$ тільки по складовій внутрішнього опромінення. Таких НП у різні роки — до 20–30.

Результати вимірювання за допомогою ЛВЛ свідчать, що і донині серед обстежених населених пунктів є такі, де спостерігається значна кількість осіб (у тому числі й діти), у яких значення річних доз внутрішнього опромінення від радіоцезію перевищують встановлений НРБУ-97 ліміт річної дози опромінення для населення 1 мЗв • рік$^{-1}$.

Особливу увагу в останні роки привертають населені пункти з аномально високими дозами внутрішнього опромінення (тобто ті НП, де дози внутрішнього опромінення значно вищі від очікуваних, розрахункових). На рис. 4.17, 4.18 представлено динаміку доз внутрішнього опромінення в таких НП окремо для дорослого населення та для дітей — с. Рагівка Поліського району Київської області відноситься до 4-ї зони, дози внутрішнього опромінення мешканців цього населеного пункту є в останні роки чи не найвищими в Україні, і перевищують дози опромінення мешканців населених пунктів 2 зони, с. Мотійки Народицького району Житомирської області — 3 зони.

Обстеження показали, що 25% мешканців с. Рагівка і 8% мешканців с. Мотійки з усіх обстежених мають дози внутрішнього опромінення, що перевищують 1мЗв, причому дітей з них відповідно 6% і 3%. Максимально зареєстрований вміст радіоцезію по населеному пункту с. Рагівка становить 377 кБк, що формує річну дозу внутрішнього опромінення 13 мЗв. У 2001 році у с. Рагівка виявлено сім'ю з річними дозами внутрішнього опромінення: 8,6 мЗв — батько (1969 р. нар.), 12,8 мЗв — мати (1979 р. нар.), 11,9 мЗв — дитина (1999 р. нар.). Максимальні зареєстровані річні дози внутрішнього опромінення в с. Мотійки 5,1 мЗв для дорослих, 1,4 мЗв для дітей.

Тривожна ситуація складається у відселених раніше НП. Таких, наприклад, як с. Христинівка Народицького району. З кожним роком число мешканців тут збільшується, люди повертаються на старі місця проживання. У 2001 році нами обстежено 35 мешканців цього НП. Зареєстровано середньорічні дози внутрішнього опромінення 1,3 мЗв для дорослих, 1,2 мЗв для дітей, максимальні — 5,1 мЗв для дорослих, 1,4 мЗв для дітей. 26% дорослих і 11% дітей перевищили рівень 1 мЗв/рік [4, 14, 15].

Це райони, які потребують нашої особливої уваги, роботи з населенням.

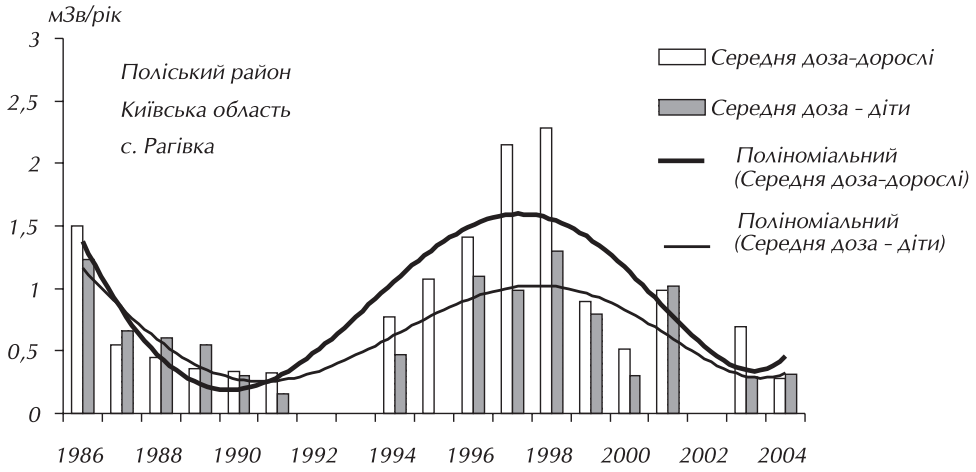


Рисунок 4.17 — Динаміка доз внутрішнього опромінення від радіоцезію у мешкаців с. Рагівка Поліського району Київської області



Рисунок 4.18 — Динаміка доз внутрішнього опромінення від радіоцезію у мешканців с. Мотійки Народицького району Житомирської області

Діти є окремою критичною групою. По-перше, незважаючи на більш низькі концентрації радіонуклідів, що реєструються в дитячому організмі (у порівнянні з дорослим населенням тієї ж місцевості), річні дози внутрішнього опромінення дітей можуть бути вищими, ніж у дорослих. По-друге, при розгляді поняття"доза за життя" діти більш схильні до ризику перевищити встановлені дозові межі опромінення.

За період з 1986 року база даних НЦРМ щодо доз внутрішнього опромінення від радіоцезію нараховує близько 300 тисяч вимірів дітей. У початкові роки аварії дози внутрішнього опромінення у дорослих перевищували дитячі в 1,2–1,8 рази. Це пояснювалось більш вимогливим відношенням до дитячого раціону.

На жаль, на даному етапі аварії (1999–2004 рр.) зареєстровано відсутність різниці (у межах похибки вимірювання) як середніх так і медіанних значень доз внутрішнього опромінення у дітей і дорослих в обстежених населених пунктах (м. Київ, м. Боярка, м. Овруч, с. Рагівка, с. Христинівка), що свідчить про звикання населенням до умов проживання на радіаційно забруднених територіях та нехтування радіаційно-гігієнічними правилами (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 — Порівняння дози внутрішнього опромінення у дорослих та дітей в обстежених населених пунктах України в 2001 році

Населений пункт	Значення дози внутрішнього опромінення, мЗв·рік$^{-1}$		
		дорослі	діти
м. Київ	середнє	0,022	0,023
	медіанне	0,012	0,015
м. Боярка	середнє	0,014	0,016
	медіанне	0,014	0,015
м. Овруч	середнє	0,070	0,065
	медіанне	0,049	0,049
с. Рагівка (Поліський район)	середнє	1,287	1,233
	медіанне	0,535	0,890
с. Христинівка (Народицький район)	середнє	0,976	1,022
	медіанне	0,471	0,415

Така ж ситуація зареєстрована у трьох з 4 обстежених населених пунктів Овруцького району у 2003 році, дози внутрішнього опромінення у дітей зрівнялися з дозами у дорослих, а в деяких навіть перевищили їх (табл. 4.12). І лише у смт. Першотравневе середнє значення дози внутрішнього опромінення дітей майже вдвічі менше, від значення дози для дорослих, і медіанне значення на 25% менше від медіанного значення дози для дорослих.

Таблиця 4.12 — Порівняння дози внутрішнього опромінення у дорослих та дітей в обстежених населених пунктах Овруцького району у 2003 році

Населений пункт	Значення дози внутрішнього опромінення, мЗв ·рік$^{-1}$		
		дорослі	діти
м. Овруч	середнє	0,044	0,041
	медіанне	0,031	0,035
смт. Першотравневе	середнє	0,100	0,059
	медіанне	0,072	0,054
с. Тхорин	середнє	0,081	0,081
	медіанне	0,070	0,071
с. Острів (Зарічнянський)	середнє	0,030	0,026
	медіанне	0,011	0,022

Анкетне опитування мешканців сіл Червона Зірка, Рагівка (Поліський район), Христинівка та Мотійки (Народицький район) у 2002–2003 рр. дозволило провести кореляційний аналіз між дозами внутрішнього опромінення від ^{137}Cs і рівнем річного споживання деяких видів місцевих продуктів дикої природи та молока, який в цілому для всіх респондентів показав, що між цими показниками дійсно існує залежність. Найвищий рівень зв'язку виявлено між дозами внутрішнього опромінення від ^{137}Cs та рівнем споживання молока з особистих господарств — r = 0,605; а між дозами і рівнями споживання грибів та ягід з місцевих лісів, коефіцієнти кореляції становлять, відповідно, 0,455 і 0,381. Таким чином, до основних джерел формування доз внутрішнього опромінення від ^{137}Cs у цих НП належать такі продукти харчування, як гриби і ягоди з місцевих лісів та молоко із особистих господарств. Тому саме до цих продуктів харчування слід відноситися з особливою увагою.

Таке становище потребує інтенсивного проведення профілактичних заходів, спрямованих на зниження доз внутрішнього опромінення, у першу чергу, звичайно, забезпечення спроможності населення (при особливій увазі до дітей) користуватися привозними "чистими" продуктами харчування, а також проведення інформаційного забезпечення населення щодо правил радіаційної гігієни, особливостей харчування мешканців радіаційно забруднених територій.

Дослідження на експертному ЛВЛ

Створення та впровадження у роботу у 1995 р. експертного високочутливого до всіх видів випромінювання ЛВЛ з високою селективністю і розподільчою здатністю поставило перед науковцями завдання створення нових способів визначення інкорпорованих радіонуклідів [1].

У випадку радіаційних аварій (насамперед Чорнобильської) і експлуатації ядерних об'єктів має місце змішане накопичення радіоізотопів у організмі при різних шляхах надходження радіоізотопів цезію: "харчовому" — з продуктами харчування й інгаляційному - з повітрям при диханні, а так само при поверхневому забрудненні шкіряних покровів. Визначення вмісту радіоізотопів цезію в легенях має принципово важливе значення при оцінці доз внутрішнього опромінення, так як допустимі рівні вмісту розчинних радіоізотопів цезію для

всього тіла і нерозчинних радіоізотопів цезію інгаляційного надходження тільки для легень відрізняються в десятки разів.

Було розроблено нову методику для якісного і кількісного визначення нерівномірно розподіленого (локального) вмісту радіоізотопів цезію ($^{137,134}Cs$) та інших в окремих органах людини, наприклад легенях, на фоні рівномірно розподілених по всьому організму тих же радіоізотопів цезію (на запропонований метод отримано патент України від 15.07.2002р. № 47695), яка дозволяє визначення вмісту радіоізотопів цезію в легенях людини при інгаляційному надходженні — нерозчинної форми, на фоні рівномірно розподілених радіоізотопів цезію "харчового" надходження — розчинної форми [3, 10].

Поставлена технічна задача вирішується за рахунок того, що вимірюють інтенсивність фотонного випромінювання інкорпорованих радіоізотопів в імпульс/одиницю часу в окремих ділянках тіла, за енергетичним діапазоном ідентифікують радіоізотопи цезію і калію, визначають розмір інтенсивності випромінювання цезію в окремих ділянках тіла та за його інтенсивністю через калібрувальний коефіцієнт визначають кількість радіоізотопів цезію в легенях. Одночасно з визначенням інтенсивності випромінювання радіоізотопів цезію визначають інтенсивність випромінювання природного радіоізотопу калію та порівнюють відношення інтенсивностей радіоізотопів цезію і калію для кожної окремої ділянки тіла. Значення відношення інтенсивності калію до цезію рівне одиниці на кожній ділянці свідчить про наявність розчинної форми радіоізотопів цезію ("харчове" надходження), а значення відношення інтенсивності калію до цезію рівне одиниці на ділянці легень і менше одиниці на інших ділянках тіла свідчить про наявність нерозчинної форми радіоізотопів цезію "інгаляційного надходження".

Відомо, що після інгаляції і надходження з харчовими продуктами розчинні радіоізотопи протягом декількох діб внаслідок потрапляння в кров відповідно до властивої їм органотропності (розподіл в організмі), розподіляються по органах і тканинах, де можуть залишатися протягом тривалого часу.

Однак, нерозчинні радіоізотопи, які надходять інгаляційно, можуть залишатися, наприклад, у легенях протягом багатьох років і утворювати ділянки з дуже високою локальною дозою. Це призводить до збільшення вмісту радіоізотопів в області грудної клітки, тим самим, викликає аномалію розподілу радіоізотопів в організмі. Надходження в організм нерозчинних форм радіоізотопів шкодить здоров'ю значно більше, ніж розчинні радіоізотопи.

Таким чином, при інгаляційному надходженні радіоізотопів цезію в організм їх розчинна форма за короткий період часу рівномірно розподіляється переважно в м'язовій тканині (як і "харчовий" цезій, що надходить через шлунково-кишковий тракт), а аномально високі кількості радіоізотопів цезію в області грудної клітки свідчать про наявність нерозчинної форми в легенях.

В зв'язку з цим, визначення радіоізотопів цезію в легенях людини зводиться до проблем — необхідності ідентифікувати наявність нерозчинної форми радіоізотопів цезію в легенях на фоні розчинних радіоізотопів цезію у всьому тілі та зробити кількісну оцінку їх вмісту, що дозволяє оперативно оцінити ступінь радіаційного впливу на людину та, при необхідності, вчасно надавати медичну допомогу.

Запропонований метод ідентифікації нерозчинної форми радіоізотопів цезію в легенях базується на визначенні цезій-калієвого співвідношення в ділянках тіла людини з використанням ЛВЛ скануючого типу. Як відомо, завжди присутній в організмі природний радіоізотоп калію ^{40}K є біохімічним аналогом цезію і, відповідно, має аналогічну органотропність. Внаслідок цього, чисельне значення відношення кількості розчинної форми радіоізотопів цезію до кількості радіоізотопу калію у різних ділянках тіла зберігається постійним, а зміна цього співвідношення на користь радіоізотопів цезію в зоні грудної клітки (ділянка легень)

свідчить про наявність нерозчинної форми радіоізотопів цезію в легенях. Чисельні значення відношення інтенсивності випромінювання радіоізотопів цезію до інтенсивності випромінювання радіоізотопу калію, виміряні для кожної ділянки тіла, визначають аналітично і графічно. Приклад результату вимірів у графічному виді подані на рис. 4.19.

У випадку розбіжності кривих на ділянці в зоні легень (рис. 4.19) можна стверджувати про наявність радіоізотопів цезію не тільки "харчового" надходження (розчинної форми), розподілених по всьому організмі рівномірно, але й "інгаляційного" надходження (нерозчинної форми) у легенях.

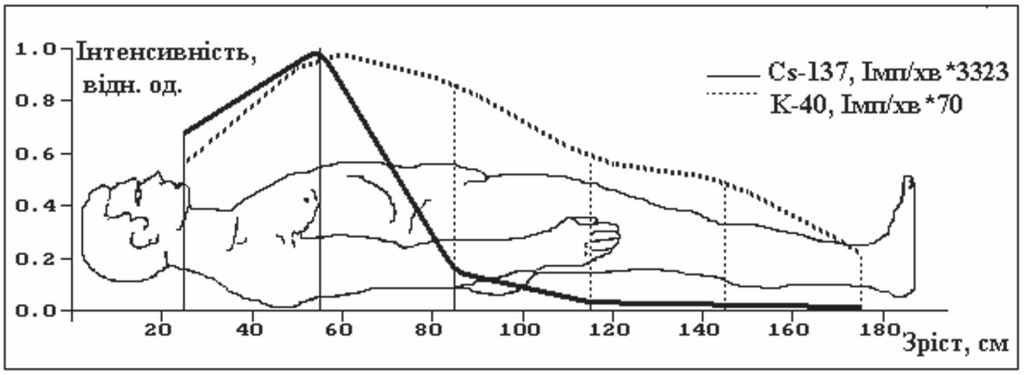


Рисунок 4.19 — Аномальний розподіл радіоцезію, спричинений "інгаляційним" надходженням

Висновок

Тривале безперервне проживання людини на території, що потрапила під вплив радіаційного забруднення, неминуче пов'язане з певною мірою ризику бути додатково опроміненою за рахунок, випадкового за характером, споживання продуктів харчування з більш високою концентрацією радіоактивних елементів по відношенню до середньорічного значення добового надходження в організм радіонуклідів, характерного для тієї чи іншої місцевості. Виходячи з різноманітності і відмінності рівнів значимості факторів, що впливають на процес формування доз, разом з іншими причинами, серед яких профілактичні заходи, спрямовані на зниження доз внутрішнього опромінення (контрзаходи), реальний розподіл чисельності населення за рівнями вмісту радіонуклідів в організмі носить випадковий характер і по своїй формі відповідає логарифмічно-нормальному закону розподілу, що підтверджується результатами численних досліджень.

За 20 років проведено близько 700 тис. власних вимірювань мешканців забруднених територій України на ЛВЛ. Аналіз доз внутрішнього опромінення населення при унікальності наслідків аварії на ЧАЕС, дозволив вивчити закономірності їх формування від радіаційного, професійного, статево-вікового, сезонного, соціально-економічного, психологічного, профілактичного та ін. факторів, виділити критичні групи населення, одержати реальну картину опромінення населення за весь післяаварійний період та виявити його особливості й аномалії. Особливу увагу в останні роки приділено дослідженню механізму формування аномальних рівнів опромінення дітей.

Обстеження мешканців населених пунктів України дозволило, з одного боку, з високою достовірністю оцінити колективні дози, з другого, — зосередити основні зусилля на уточненні цих доз у регіонах, де вони перевищують установлені межі.

Отримані дані про колективні та індивідуальні дози дозволяють приймати рішення про оперативні та довгострокові заходи щодо зниження шкоди здоров'ю населення та зведення ризику віддалених наслідків до мінімуму, дають можливість науково-обгрунтовано прогнозувати дози опромінення мешканців забруднених територій України, контролювати неперевищення меж допустимих річних та пожиттєвих доз, проводити щорічну дозиметричну паспортизацію населених пунктів, здійснювати епідеміологічні дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Литвинець Л.О., Перевозніков О.М., Першин А.О.* Експериментальний лічильник випромінювання людини // Надзвичайна ситуація. — 1998. — № 10. — С. 16–17.
2. Комплексний радіаційний моніторинг із застосуванням системи ЛВЛ / *О.М. Перевозніков, В.В. Василенко, Л.О. Литвинець та ін.* // Укр. ж. мед. техніки та технології. — 2000. — №3–4. — С. 38–42.
3. *Пикта В.А., Василенко В.В.* Способ определения локализации инкорпорированных радионуклидов в виде "горячих частиц" у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЕС // Int. J. Rad. Med.: 3rd Int. Conf. "Health effects of the Chernobyl accident: results of 15-year follow-up studies" — 2001. — Vol.3, № 1–2. — С. 267–268.
4. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97). — К., 1997. — 121 с.
5. Спосіб визначення вмісту цезію в легенях людини / *Перевозніков О.М., Литвинець Л.О.* — Пат. 47695 А України. МПК 7 G01T 1/161. — № 2001075312; Заявлено 25.07.2001; Опубл. 15.07.2002, Бюл. № 7. — 2 с.
6. Методические рекомендации по проведению измерений с использованием счетчиков излучения человека при дозиметрической паспортизации населенных пунктов Украины. — К., 1995. — 15 с.
7. Забезпечення індивідуального оперативного та поглибленого моніторингу внутрішнього опромінення мешканців України за допомогою багатофункціональної системи лічильників випромінювання людини: Звіт про НДР (заключн.) / Наук. центр радіац. медицини (НЦРМ АМН України); Керівник *О.М. Перевозніков.* — № ДР 0199U003151; Інв. N 261. — К., 2001. — 40 с.
8. Поточний моніторинг внутрішнього опромінення мешканців забруднених територій України від радіоцезію і радіостронцію та розробка контрзаходів з профілактики захворювань: Звіт про НДР (проміж.) / Наук. центр радіац. медицини (НЦРМ АМН України); Керівники *О.М. Перевозніков, В.Н. Корзун.* — № ДР 0102V005686; Інв. N 293. — К., 2002. — 32 с.
9. Единая методика калибровки СИЧ при измерениях инкорпорированного радиоцезия / *О.Н. Перевозников, В.В. Василенко, Л.А. Литвинец и др.* // Укр. метрологічний ж. — 2000. — Вип. 3. — С. 53–55.
10. *Моисеев А.А., Иванов В.И.* Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене М.: Энергоатомиздат, 1990. — 293 с.
11. Аномальні рівні вмісту цезію-137 і стронцію-90 в організмі жителів радіаційно забруднених територій України у віддалений період аварії на ЧАЕС / *О.М. Перевозніков, В.С. Рєпін, Н.Ф Рубель та ін.* // Довкілля та здоров'я. — 2002. — №3 (22). — С. 56–60.
12. Result of long-year monitoring of ^{137}Cs content in organism of residents of radioactive contaminated territories after the Chernobyl accident / *O.N. Perevoznikov, S.Yu Nechaev., N. Rubel' F., V.V. Vasilenko* // Int. J. Rad. Med. — 2002. — № 4 (1–4). — P. 120–126
13. Фантом людини / *Перевозніков О.М., Лихтарьов И.А., Літвинець Л.О., Ленивій Л.П.* (Україна). — Пат. 54408 України. МПК 7 G01T 1/161. — № 98073535; Заявлено 06.07.98; Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3. — 2 с.
14. *Перевозніков О.М., Яковлева Г.М., Василенко В.В.* Закономірності формування доз внутрішнього опромінення дітей - мешканців радіаційно забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС територій // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 41. — С. 263–269.
15. Вплив умов праці, довкілля та соціальних факторів на формування психологічного стану і типів індивідуальних адаптаційних реакцій у механізаторів / *В.А. Приліпко, В.А. Стежка, О.М. Перевозніков, Т.С. Чуй* // Гигиена труда. — 2004. — Вып. 4. — С. 11–36.

(О.М. Перевозніков, В.В. Василенко)

Розділ 5

СТОХАСТИЧНІ РАДІАЦІЙНІ ЕФЕКТИ

5.1. ЛЕЙКЕМІЯ

Вперше показано, що період трансформації передпатологічних станів кровотворної тканини в онкогематологічні захворювання характеризується персистуючими кількісними та якісними змінами окремих елементів периферичної крові та кісткового мозку у поєднанні з гіпоклітинністю кісткового мозку та значним розростанням в ньому фіброзної тканини. Вперше на етапах реалізації дизгемопоетичних станів виявлені порушення на рівні взаємозв'язку між функціонуванням клітин мікрооточення кісткового мозку, елементами гемопоетичної системи і фенотиповою характеристикою проліферуючих клонів на етапах формування мієлодиспластичного синдрому. Висока частота змін каріотипу у опромінених осіб (учасників ліквідації наслідків аварії) на фоні виснаження компенсаторних можливостей імунної системи призводить до поглиблення ступеню порушення мікрооточення кісткового мозку, функціонування гемопоетичних клітин-попередників, протоонкогенів, що на кінцевому етапі зумовлює розвиток злоякісних захворювань кровотворної системи — мієлодиспластичного синдрому (МДС) та лейкемії. При простеженні когорти учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) відмічено, що збільшення випадків хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ) починається з 1991 р. і продовжується до теперішнього часу, тобто на протязі останніх 15 років (рис. 5.1).

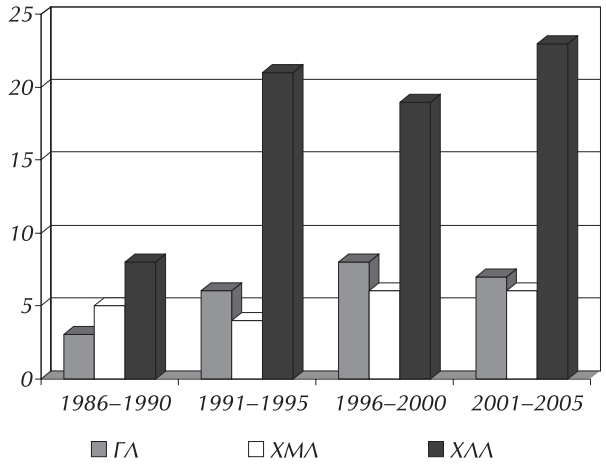


Рисунок 5.1 — Структура захворюваності на лейкемії УЛНА на ЧАЕС

Після аварії на ЧАЕС збільшилась доля дітей, які захворіли на гострі лейкемії (ГЛ), віком до 1 року та старших за 12 років (рис. 5.2).

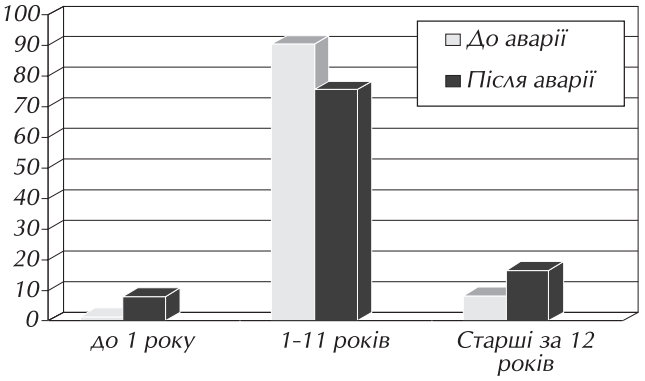


Рисунок 5.2 — Розподіл дітей різного віку з гострими лейкеміями до та після аварії на ЧАЕС

Встановлено, що розвиток малодиференційованих форм лімфоїдної та мієлоїдної лейкемій у дітей та дорослих супрово-

джується збільшенням фракції $p53^+$ клітин. Паралельне збільшення здатної до апоптозу Fas^+ фракції не супроводжується при цьому збільшенням завершеного апоптозу, що визначається за морфологічними ознаками фрагментації ДНК. Одноніткові розриви ДНК у дітей з лейкеміями, що зазнали впливу різних доз опромінення, були вищими в порівнянні із хворими на анемії. У дітей з гострими лейкеміями кількість розривів ДНК була більшою, ніж в осіб з хронічними лейкеміями. Одноніткові розриви ДНК не залежали від дози опромінення дітей з лейкеміями. Вміст ДНК у плазмі крові хворих на лімфобластні лейкемії був нижчим, а активність ДНК-ази — вищою у порівнянні з дітьми без патології. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ДНК та зворотний — між активністю ДНК-ази в плазмі й числом лейкоцитів та лімфоцитів. Визначено прямий кореляційний зв'язок між активністю ДНК-ази та застосуванням цитостатичних препаратів. Дослідження просторової організації і матричної активності хроматину ядер лімфоцитів у дорослих з гострими лейкеміями показали наявність трьох фракцій хроматину: S1, S2 та осад ядер. Рівень гідролізу ДНК хроматину не залежав від концентрації ДНК-ази. За відсотковим вмістом фракція хроматину S1 є найбільш вагомою. Результати інфрачервоної спектроскопії показали, що у хворих з хронічною лімфоїдною лейкемією спостерігається вірогідно більший вміст дигідрофосфату кальцію в сечі в порівнянні з особами контрольної групи, що обумовлено зміною мінеральної фази кісткової тканини та прогресивним розвитком остеопорозу.

Результати оцінки мінеральної фази кісткової тканини за складом неорганічних речовин у сечі хворих на лейкемії, що розвинулись у віддалений період після аварії, свідчать про підвищену екскрецію дигідрофосфату та дигідрофосфату тетрагідрату кальцію. У дітей з гострими лімфобластними лейкеміями виявлено значне підвищення аспарагінової і глутамінової кислот в сироватці крові на фоні дефіциту гліцину, проліну, аргініну, треоніну, аланіну, цистину, валіну, ізолейцину і лейцину (рис. 5.3).

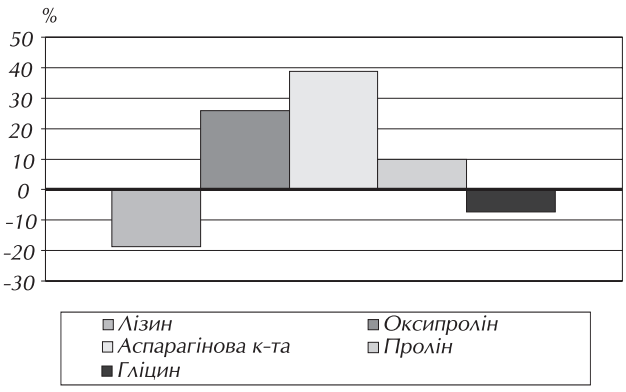


Рисунок 5.3 — Дисбаланс в амінокислотному складі молекули колагену кісток, що відображує зміни в деяких стадіях постсинтетичної модифікації білку

Рівень метилювання внутрішнього залишку цитозину в послідовності CCA/TGG після рестрикції EcoRII і MvaI у хворих на онкогематологічні захворювання був значно нижчий, ніж в послідовності CCGG, одноніткові розриви ДНК були вищими, ніж в осіб групи порівняння. Розвиток малодиференційованих форм лейкемії у хворих супроводжувався збільшенням фракції $p53^+$ клітин. Встановлено взаємозв'язок між мінеральною, органічною фазами кісткової тканини, перебудовами ДНК і розвитком лейкемій та споріднених захворювань у постраждалих у віддалений період після аварії. Отримані дані дають змогу своєчасно застосовувати лікувально-профілактичні заходи у хворих зі змінами опорно-рухового апарату. В подальшому визнано за доцільне вивчення структури позаклітинного матриксу кісткової тканини у хворих на онкогематологічну патологію, які зазнали дії іонізуючого випромінювання.

Визначені особливості молекули колагену кісток у хворих на гострі радіоасоційовані лейкемії у вигляді більшої її довжини за рахунок внутрішньомолекулярних вставок та змін в амінокислотному складі в порівнянні з результатами досліджень у здорових дітей (рис. 5.4).

Встановлено також кількісні зміни у складі амінокислот сироватки крові у дітей, хворих на лейкемії. В колагені кістки I типу в гострій фазі лейкемії збільшується гідрофобність молекули. Отримані дані свідчать про порушення в органічному матриксі кісткової тканини та гемопоетичному мікрооточенні. Порушення кристалічної структури гідроксиапатиту кісток у хворих проявляються підвищеною екскрецією дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію з сечею (рис. 5.5).

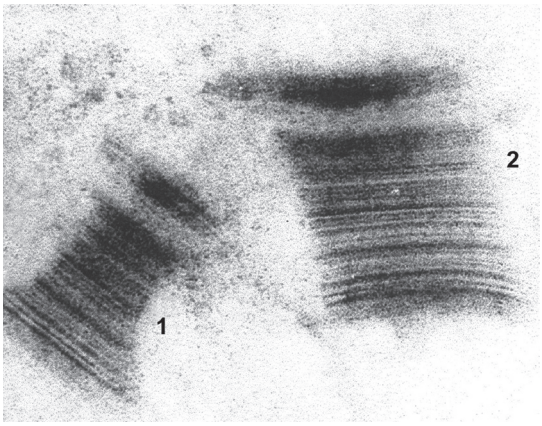


Рисунок 5.4 — Ультраструктурні перебудови в молекулах колагену кісток у дітей з гострими лейкеміями (2) за рахунок внутрішньомолекулярних вставок та змін SLS-кришталітів, які набувають спіральної структури (1 — контроль)

Визначені зміни з боку гормональної регуляції кісткових структур у дітей з лейкеміями в залежності від періоду захворювання, а саме: в ініціальний період гострої лейкемії рівень кортизолу був знижений у третини хворих, в період ремісії при дефіциті кальцію в сироватці крові рівень паратгормону підвищувався в порівнянні з величинами в гострій фазі хвороби, що супроводжувалось зниженням щільності кісткової тканини.

Культуральні дослідження показали, що зміни процесів диференціювання та проліферації гранулоцитарно-моноцитарних клітин-попередників супроводжувались порушеннями співвідношень між проліферуючими і визріваючими гранулоцитами зі зсувом вліво, а у хворих на мієлодиспластичний синдром вони поглиблюються й можуть бути важливим прогностичним критерієм захворювання. У дітей, хворих на рефрактерну анемію, рівень сироваткового заліза вищий, а вміст феритину нижчий, ніж у хворих на лейкемію, що свідчить про підвищення рівня сироваткового заліза на етапах формування рефрактерної анемії з подальшим збільшенням феритину при трансформації мієлодиспластичного синдрому в лейкемію.

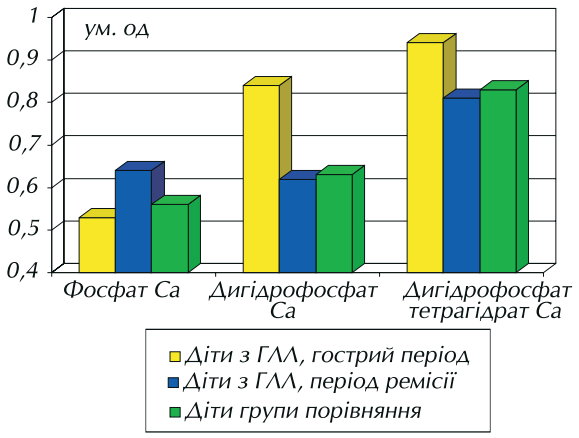
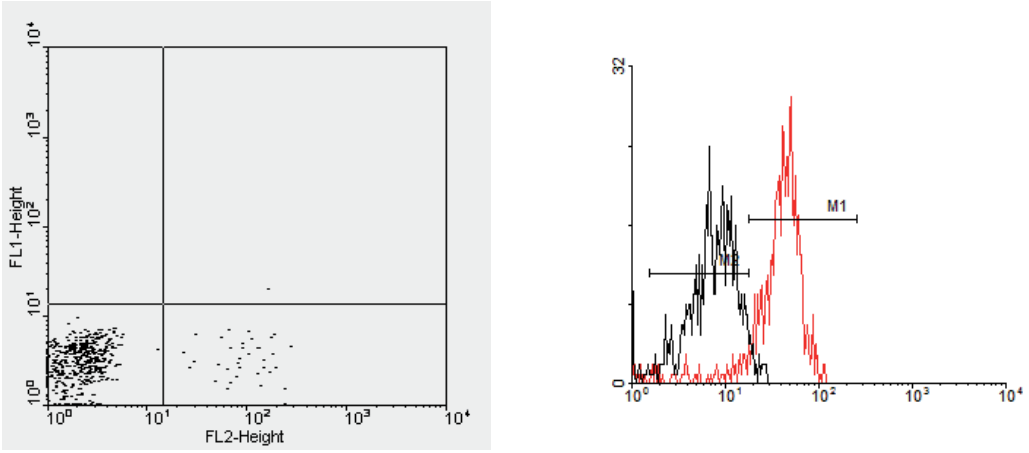


Рисунок 5.5 — Дисбаланс вмісту фосфатів кальцію в сечі хворих на лейкемії

Результати цитогенетичних обстежень свідчать про відповідність темпів соматичного хромосомного мутагенезу в обстежених групах спонтанному рівню, характерному для останнього десятиріччя; ідентичність екологічного мутагенного радіаційного впливу та, можливо, модифікуючої дії хімічних чинників; можливість трансмісивної хромосомної нестабільності. В НЦРМ з 2003 р. впроваджено нові методології оцінки дозових навантажень за допомогою флюоресцентної *in situ* гібридизації метафазних хромосом з ДНК-зондами (FISH-WCP-1, 2, 4). Створено лабораторію та впроваджується методика одночасного визначення декількох

хромосомних ушкоджень за допомогою багатокольорового флюоресцентного аналізу (multi-FISH), що дасть змогу підвищити ефективність діагностики онкогематологічних захворювань та спадкової патології.

В НЦРМ АМН України з 2000 р. впроваджено молекулярно-генетичні дослідження експресії основних генів, асоційованих з розвитком лейкемії (*BCL-2*, *BAX*, *BCR-ABL*, *PRAME* та ін.) (рис. 5.6). Це дозволяє проводити діагностику злоякісних захворювань кровотворної системи з використанням найбільш сучасних міжнародних класифікацій.



а **б**

Рисунок 5.6 — Клітинно-молекулярні зміни в імунній системі після радіаційного ураження, досліджені методом лазерної проточної цитометрії з моноклональними антитілами
а — підвищений вміст $CD34^{+}117^{+}90^{+}$ стовбурових клітин; *б* — підвищена експресія Bcl-2 (регіон М1) при зниженій експресії р53 (регіон М2)

Проведеними дослідженнями встановлено зв'язок радіаційно-асоційованих хромосомних порушень зі змінами експресії біологічно-активних протеїнів, що ініціюють злоякісну трансформацію та знижують ефективність стандартних схем хіміотерапії новоутворень. У хворих на мієлодиспластичний синдром (МДС) встановлено підвищену частоту структурних аберацій хромосоми 3 (3q26) і структурних та числових аберацій хромосоми 7 (7q26-q32).

Встановлено, що радіаційно-асоційована гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) відрізняється від спонтанної експресією молекул апоптозу. Лейкемічні клітини у пацієнтів, які зазнали дії іонізуючого випромінювання, частіше експресують антиапоптозний онкопротеїн Bcl-2 і рідше — проапоптозний рецептор Fas. Порушення шляхів реалізації апоптозу, який індуковано дією цитоститиків, може бути значним фактором формування медикаментозної резистентності при радіаційно-асоційованій чи радіаційно-індукованій лейкемії.

Встановлено, що лейкемічні клітини у пацієнтів з лейкемією, які зазнали дії іонізуючого випромінювання при аварії на ЧАЕС, частіше є Р-глікопротеїн позитивними. Р-глікопротеїн являє собою трансмембранний білок, що кодується геном *MDR1,* розташованим на довгому плечі 7-ї хромосоми. Р-глікопротеїн виводить речовини із клітини в міжклітинне середовище проти градієнту концентрації за рахунок енергії гідролізу АТФ, привносить пухлинній клітині стійкість до цитостатичних препаратів, та підвищує поріг ініціації апоптозу. Встановлено, що гіперекспресія Р-глікопротеїну у постраждалих асоціюється

з резистентністю лейкемічного клону до цитостатичної терапії. Р-глікопротеїн негативність, в разі неадекватності супровідної терапії при лікуванні ГМЛ, не втілюється в перевагу у загальному виживанні перед Р-глікопротеїн позитивними хворими через підвищену ранню летальність.

Молекулярні дослідження у хворих з МДС та гострою лейкемією виявили крапкову мутацію гену p53.

В результаті виконаних досліджень встановлено, що у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію, що розвинулася після мієлодиспластичного синдрому, переважали геморагічний та осалгічний синдроми. Частота виявлення цитогенетичних аномалій лімфоцитів периферичної крові сягала 35%, кісткового мозку — 58%. Хромосомні аберації при МДС недиференційованого типу не відрізнялись від інших варіантів МДС та гострої лейкемії. Для рефрактерної анемії характерними були як типові для МДС, так і ті, що зустрічаються рідко. Зростання частоти структурних порушень 3-ї хромосоми (транслокації, делеції) в сегменті 3q26 є підтвердженням вторинного характеру МДС (16% пацієнтів). Крапкову мутацію p53 виявляли у трьох із семи пацієнтів з МДС та в одному випадку ГМЛ, змін експресії білка BCL-2 виявлено не було. При МДС встановлено порушення експресії диференційних антигенів імунокомпетентних клітин, знижену кількість комітованих В-лімфоцитів. Високу експресію CD34 та CD13 антигену у поєднанні з моноцитарним антигеном CD14 виявляли при трансформації МДС в ГМЛ. У пацієнтів з МДС встановлено взаємозв'язок між показниками імунної системи, змінами каріотипу та морфологічними характеристиками гемопоезу. У пацієнтів, що потерпіли від гострої променевої хвороби, та учасників ліквідації наслідків аварії 1986 р. з імунодепресіями визначено порушення диференціації примітивних клітин-попередників з підвищеним виходом їх у периферичну кров (рис. 5.7) і зниженим рівнем експресії CD123w антигену (рецептор IL-3).

Встановлено, що серед гострих лейкемій, що виникли в когорті учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії, підвищена частота прогностично несприятливих варіантів, асоційованих зі специфічною генетичною аномалією і появою атипового білка BCR/ABL з молекулярною масою 190 кДа.

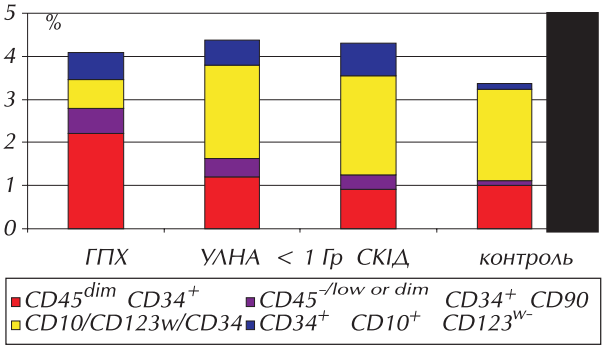


Рисунок 5.7 — Субпопуляції CD34+ ранніх гемопоетичних попередників в популяції мононуклеарів переферичної крові при радіаційних ураженнях

Вперше було проведене дослідження аномалій та реаранжувань гену *AML1* в учасників ліквідації наслідків аварії, хворих на мієлоїдну лейкемію та мієлодиспластичний синдром, в порівнянні з непостраждалим населенням. Показано, що транслокація генів *AML1* і *ETO* зустрічається при радіаційно асоційованих ГМЛ істотно рідше, чим при спонтанних. *AML1/ETO* транслокація виявлена: в 9 з 29 випадків спонтанної ГМЛ; в 1 з 24 випадків радіаційно-асоційованої ГМЛ (рис. 5.8).

Встановлено значення мутацій в локусі *AML1/ETO* в трансформації мієлодиспластичного синдрому в лейкемію. При секвенуванні гена *AML1* встановлено значення його крапкової мутації у вигляді повтору 6 нуклеотидів для розвитку мієлодиспластичного синдрому після гострої променевої хвороби (рис. 5.9).

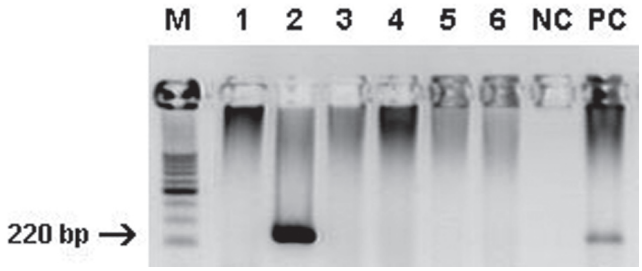


Рисунок 5.8 — Результати молекулярно-генетичних досліджень ГМЛ. Електрофореграма

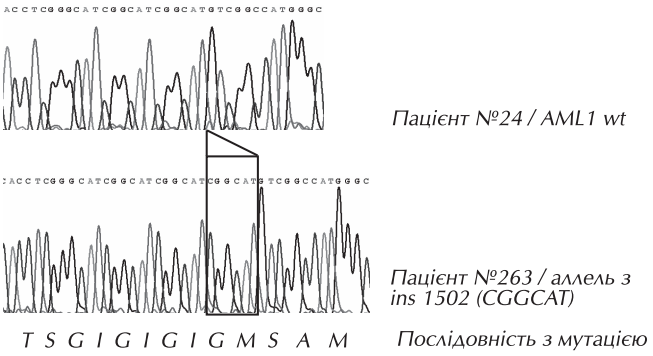


Рисунок 5.9 — Результати аналізу частини геномної послідовності гену AML1 у здорової особи (верхня гістограма) в порівнянні з геномом хворого на мієлодиспластичний синдром, що розвинувся після гострої променевої хвороби. Верхня гістограма показує очікувану гомозиготну послідовність "дикого" типу, нижня гістограма — дуплікація гексануклеотидної послідовності CGGCAT в екзоні 8 гену *AML1*. Позиціонування інсерції в нуклеотиді 1502 встановлено за відомою послідовністю для "дикого" типу (Genebank NM_001754)

Точкова мутація гену *AML1* є перспективним окремим кандидатом на роль радіаційного сліду в розвитку лейкемічного процесу. Виявлені й інші аномалії (рис. 5.10 *див. кольорову вклейку*).

Розроблено та впроваджено запатентовану технологію імуногенетичного визначення радіочутливості за антигенами HLA. Впроваджено технології молекулярно-генетичного типування локусів антигенів HLA.

Проведено визначення ролі генетичних систем крові та деяких молекулярно-генетичних маркерів пухлинних клонів в комплексній оцінці ефективності трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин у хворих на лейкемії, лімфоми та солідні пухлини. У хворих на множинну мієлому та лімфогранулематоз найбільш поширеною була група крові О (I), а серед гістосумісності I і II класів алелі — Cw *0202/03/05 та — Cw *0602-07, в локусі В — HLA— B*0702-09. Серед антигенів II класу вірогідно підвищена частота алелей HLA-DRB1*010101-0202/04/08; HLA-DRB1*110101-0104/03-0602/08/10-15; HLA-DQA1*0201. При аналізі клінічного перебігу захворювання та відповіді на заплановану терапію в даній групі хворих встановлено, що наявність гаплотипу HLA-A*24, B*07 у генотипі хворих була пов'язана з несприятливим клінічним перебігом. Встановлено, що наявність складного каріотипу 48,XY,+6,+10 у хворого з ГМЛ пов'язана з агресивним перебігом захворювання та резистентністю до стандартної терапії. Експресія химерного гену *MLL/AF9*, який формується внаслідок транслокації t(9;11), у хворого на вторинну ГМЛ, розцінена як фактор несприятливого прогнозу. У випадку ХМЛ відсутність відповіді на стандартну хіміотерапію та швидке прогресування захворювання з переходом в фазу акселерації встановлено на фоні складного каріотипу. Виявлені цитогенетичні та молекулярно-генетичні особливості гострих та хронічних лейкемій були основою для визначення подальшої тактики лікування в тому числі і з застосуванням алогенної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові. Онкогематологічні захворювання корелювали із дерматогліфічними параметрами у хворих: закінченням головної долонної лінії А на одній або обох долонях у 2-му полі, наявністю складного візерунка на дистальній фаланзі III пальця однієї або обох рук і розміром гребеневої щільності понад 26. Сприятливий прогноз у пацієнтів асоціювався з наявністю в дерматогліфікограмі ульнарної петлі

на 4 пальці обох рук, наявністю складного візерунка на тенарі правої долоні та величиною гребневої щільності менш 28; несприятливий — з наявністю трьох долонних трирадіусів на правій долоні та складним візерунком на мізинцях обох рук.

На базі узагальнення параметрів та алгоритмів механізмів регулювання еритроцитарної, тромбоцитарної, лімфоїдної та мієлоїдної ланок системи регуляції кровотворення у хворих на лейкемії, мієлодиспластичні синдроми, тромбоцитопенії та нейропенії, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи створені математичні моделі механізмів формування процесів, пов'язаних з порушенням системи регуляції кровотворення і виконано математичне моделювання, що дозволило підвищити ефективність загальної терапії осіб, які постраждали. внаслідок Чорнобильської катастрофи.

(В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, І.С. Дягіль, С.В. Клименко, І.А. Крячок, Д.А.Базика, І.В. Дмитренко, Ж.А. Мішаріна, О.В. Кучер)

5.2. УЗАГАЛЬНЕННЯ 20-РІЧНОГО ДОСВІДУ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВИХ ОНКОЛОГІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ В УКРАЇНІ

Огляд поточного стану дослідження проблеми

Зростання ризику розвитку злоякісних новоутворень є підтвердженим ефектом впливу іонізуючого випромінювання на організм людини, досліджений, переважно, в популяціях, які зазнали впливу високих доз опромінення протягом короткого проміжку часу. Основним джерелом доказів такого ефекту опромінення є досвід моніторингу стану здоров'я жертв трагічних подій у Японії: бомбардування цивільних міст у серпні 1945 р. [1], а також свідків ядерних випробувань та осіб, експонованих до радіаційного чинника в процесі медичних діагностичних та терапевтичних процедур. Згідно з проведеними дослідженнями та оцінками, величина ризику фатального раку оцінюється у 10–12% на 1 Гр [2].

Радіаційна експозиція внаслідок аварії на ЧАЕС не може бути повністю прирівняною до перелічених вище випадків опромінення через те, що вона значно відрізняється за інтенсивністю дози опромінення, переважно, в діапазоні низьких і середніх, були отримані за тривалий термін. У зв'язку з цим, ризик фатального раку внаслідок Чорнобильської аварії оцінюється вдвічі меншим, біля 5% на 1 Гр [3]. Як і в інших опромінених когортах, ефект опромінення має бути відтермінованим і його прояв може спостерігатись через декілька декад після експозиції. Наведені аргументи свідчать про значні труднощі в оцінці канцерогенних ефектів Чорнобильської аварії. Для їх надійного обґрунтування необхідно мати можливість оцінки дозових навантажень до радіаційного чинника та моніторингу злоякісних пухлин в основних групах населення, які зазнали радіаційного впливу. Це стосується УЛНА на ЧАЕС, особливо тих, які брали участь в аварійних роботах у 1986–1987 рр., евакуйованих із м. Прип'ять та 30-км зони довкола станції, та населення, яке і понині проживає на найбільш забруднених радіонуклідами територіях.

Як вказано у статистично-аналітичному довіднику [4], станом на 01.01.2006 р. чисельність постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС в Україні сягала 2594 тис. осіб. Серед них

УЛНА — 308,7 тис., евакуйованих — 77,7 тис., жителів забруднених радіонуклідами територій — 480,8 тис.

Слід зазначити, що УЛНА, порівняно з іншими категоріями постраждалих, отримали найбільш істотні дози опромінення. Згідно з Національною доповіддю [5], дози основної маси УЛНА 1986 р. оцінюються на рівні 100-200 мЗв, а УЛНА 1987 р. — 50–100 мЗв. Такі оцінки, в цілому, відповідають даним національних реєстрів України, Білорусі та Російської Федерації [6], а також ревізованим висновкам, які базувалися переважно на даних про характер робіт, що виконувались, з урахуванням часу та місця їх проведення [7]. Оцінкам дозового навантаження на УЛНА, як базисному показнику для аналізу медичних ефектів, пов'язаних з Чорнобильською катастрофою, і досі приділяється значна увага в дослідженнях науковців України та Російської Федерації [8–10].

Щодо інших груп постраждалих, привертають до себе увагу евакуйовані з м. Прип'яті та 30-км зони. Згідно з Національною доповіддю [5], середня ефективна доза зовнішнього опромінення у них оцінюється у 10–30 мЗв. Ця доза має бути подвоєна за рахунок внутрішнього опромінення. Середня доза опромінення щитоподібної залози коливається в залежності від віку та статі в межах 184–857 мГр.

За даними аналізу бази даних клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) при НЦРМ АМН України, середня доза зовнішнього опромінення усього тіла евакуйованих складає 0,0597 Гр, діапазон коливань — від 0,001 до 0,325 Гр [11].

Узагальнення даних, наведених у Національній доповіді [5] щодо доз зовнішнього та внутрішнього опромінення населення районів загальнодозиметричної паспортизації, засвідчує, що впродовж 1986–2005 рр. середньоарифметична доза мешканців постраждалих районів Житомирської та Київської областей склала 22,4 мЗв. Найвищі середні дози сумарного опромінення (зовнішнього та внутрішнього) визначаються в Народицькому (45,8 мЗв), Поліському (37,3 мЗв), Лугинському (23,3 мЗв), Овруцькому (22,1 мЗв) районах. На територіях із рівнем випадання ^{137}Cs > 555 кБк /м^2 ця доза може зрости до 50 мЗв.

Середня доза на щитоподібну залозу внаслідок опромінення ^{131}I в найбільш постраждалих районах коливається в залежності від віку на момент аварії від 187 до 221 мЗв.

Величина оцінок можливих стохастичних наслідків радіаційного опромінення різних груп населення впродовж тривалого часу поступово змінюється в напрямку збільшення у зв'язку з накопиченням нових знань про радіаційні ефекти. Слід зазначити при цьому, що базовою когортою, яка є еталоном для оцінок радіаційних ризиків, слугують мешканці Хіросими та Нагасакі, які пережили атомне бомбардування у 1945 р., так звані хібакуся.

Спостереження за хібакуся, згідно з програмою LSS (Life Span Study — спостереження впродовж життя), свідчать, що суттєве зростання захворюваності на різні форми злоякісних пухлин значно відрізняється: на лейкемію це зростання стало очевидним у 1950 р. (тобто через 5 років після експозиції), на рак щитоподібної залози — у 1955 р. (тобто через 10 років), на рак молочної залози та легенів — у 1965 р. (через 20 років), а також на рак шлунку, ободової кишки та множинну мієлому — у 1975 р. (через 30 років) [12, 13].

Крім того, дослідження жертв атомного бомбардування має на меті кількісну оцінку ризиків канцерогенних ефектів радіаційної експозиції у людській популяції. Вперше вичерпний звіт про захворюваність на рак у когорті LSS був опублікований у 1994 році [14–17]. До цього існували публікації тільки про смертність. У цьому звіті наводились дані за 1958–1987 рр. Після того Pierce та Preston [18] дали оцінку захворюваності до 1994 р., приділяючи особливу увагу субкогорті 50 000 постраждалих, у яких доза опромінення оцінювалась меншою за 0,5 Гр. Метою цього дослідження була оцінка ризику раку при малих дозах опромінення. Нарешті, в останніх публікаціях Preston D.L. та співавт. [19, 20] наводяться дані щодо захворюваності на солідні раки впродовж 1958–1998 рр. Аналіз базується на 17 448 зареєстрованих випадків

раку в когорті 105 427 хібакуся, у яких були оцінені індивідуальні дози опромінення. Встановлено, що після експозиції у 30-річному віці у осіб, які досягли 70 років, захворюваність на солідні раки зросла на 35% на Гр (90-відсотковий довірчий інтервал 28–43%) у чоловіків та 58% на Гр (43–69%) у жінок. Статистично достовірне радіаційно асоційоване зростання ризику спостерігається для більшості форм, включаючи рак порожнини рота, стравоходу, шлунку, ободової кишки, печінки, легенів, шкіри (за винятком меланоми), молочної залози, яєчників, сечового міхура, нервової системи та щитоподібної залози. Підвищення ризику раку підшлункової залози, простати та нирки не є достовірним, але співпадає із тенденціями для усіх форм солідних раків. Оцінки ризиків раку прямої кишки, жовчного міхура та тіла матки на одиницю дози опромінення вказують на відсутність статистично значущої різниці у порівнянні з неекспонованою субкогортою.

Незважаючи на обмеженість даних, існує статистично значуще радіаційно-асоційоване зростання ризику у тих, хто були опромінені у підлітковому віці та у молодих дорослих. Таким чином, 40-річне спостереження в когорті LSS дало змогу зробити висновки щодо радіаційних ризиків, специфічних за віком і статтю, як усіх солідних раків в цілому, так і окремих їх форм. Важливість цього дослідження полягає в тому, що воно є основою для прогнозних оцінок у випадках надлишкового опромінення та для розробки програм радіаційної профілактики.

Слід підкреслити, що зазначені вище дослідження мають ту особливість, що в них вивчаються наслідки при високому дозовому навантаженні. На відміну від цього, для постраждалих унаслідок Чорнобильської катастрофи характерні, значною мірою, низькі дози опромінення. Тому отримані висновки можуть бути актуальними також в групах населення, професійно пов'язаних з іонізуючим випромінюванням, і в галузі радіаційної гігієни.

Узагальнення даних щодо рівня та основних тенденцій динаміки захворюваності на злоякісні пухлини впродовж 20-річного періоду після аварії на ЧАЕС має не тільки практичний, але й теоретичний інтерес. Такі дослідження виконуються в трьох найбільш постраждалих країнах — Україні, Білорусі, Росії.

Слід зазначити, що більшість досліджень, присвячених медичним наслідкам аварії на ЧАЕС, відносяться до категорій так званого екологічного типу, в яких інформація про дози та їх вплив на здоров'я можлива тільки на груповому або популяційному рівні. В роботах [21–23] приводяться дані про результати досліджень захворюваності на злоякісні новоутворення основних груп постраждалих — ліквідаторів 1986–1987 рр. (когорта понад 100 тис. чоловік), евакуйованих (понад 50 тис. чоловік), мешканців найбільш забруднених радіонуклідами територій (біля 200 тис. чоловік). Серед цих категорій постраждалих рівень захворюваності на усі форми раку перевищив національні показники тільки в УЛНА 1986–1987 рр., тоді як у евакуйованих та мешканців забруднених територій він був нижчим.

Разом з тим, надзвичайно важливими є аналітичні дослідження, які передбачають отримання інформації на індивідуальному рівні (когортні дослідження та дослідження випадок-контроль), що дає змогу оцінити дозозалежний ризик для здоров'я, пов'язаний з Чорнобильською аварією.

Щодо окремих форм злоякісних новоутворень, то найбільшу увагу викликав рак щитоподібної залози завдяки його драматичному зростанню через 4 роки після аварії у наймолодших групах населення — дітей. Це зростання вперше зафіксовано нами у 1990 р. у дітей, які проживали в трьох районах, межуючих з Чорнобилем (Народицькому, Овруцькому, Поліському). Було зареєстровано 3 випадки раку щитоподібної залози у дітей. До цього часу випадків цієї патології у дітей за весь період спостереження (з 1980 р.) не реєструвалось [24, 25]. Подібна ситуація спостерігалась і в Білорусі та Росії [26–28]. Базуючись на довгочасному спостереженні популяції, експонованої до зовнішнього опромінення [29], очікують, що

зумовлений Чорнобильською аварією рак щитоподібної залози буде реєструватись багато років, хоча величини ризику не можуть бути чітко окреслені.

Екологічне дослідження [30] в трьох найбільш контамінованих радіойодом областях північної України впродовж 1990–2001 рр. серед дітей та підлітків у віці 1 — 18 років на момент аварії дозволило розрахувати базові показники радіаційного ризику раку щитоподібної залози: надлишковий відносний ризик (ERR) на 1 Гр — 8,0 (95% довірчий інтервал 4,6–11,0) та надлишковий абсолютний ризик (EAR) на 10.000 людино-грей — 1,5 (95% довірчий інтервал 1,2–1,9). Ці оцінки схожі з тими, які отримано в розрахунках, що об'єднують матеріали семи незалежних досліджень [29].

У противагу зростанню раку щитоподібної залози в осіб, опромінених у дитячому та підлітковому віці, ефект експозиції на дорослих залишається не зовсім ясним. У дослідженні [31], присвяченому оцінці ризику раку щитоподібної залози у дорослих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях Брянської області, не було виявлено залежності доза-відповідь. У протилежність цьому, дослідження [22, 23, 32], проведене у рамках Франко-Німецької ініціативи на теренах 3 областей України — Житомирської, Київської, Чернігівської, і присвячене дослідженню частоти раку щитоподібної залози у підлітків та дорослих на територіях з різним рівнем опадів ^{131}I, встановило таку залежність. Визначений ефект експозиції до радіойоду мав тенденцію до зростання із плином часу. Такі важливі висновки надала можливість зробити достатня статистична потужність дослідження.

В когортах ліквідаторів Естонії та Латвії не було виявлено асоціації поміж дозами зовнішнього опромінення та раком щитоподібної залози [33]. В когорті російських ліквідаторів [34] встановлений надлишковий відносний ризик раку щитоподібної залози, рівний 5,31 (0,04–10,58), атрибутивний ризик — 84%. Але в наступній роботі цього автора [35] робиться висновок, що дослідження не дає підстав для висновків, що зовнішнє опромінення, отримане ліквідаторами Росії, є фактором ризику в індукції раку щитоподібної залози.

Лейкемія (за винятком хронічної лімфоїдної лейкемії) пов'язується з експозицією до іонізуючої радіації різних популяцій, включаючи тих, хто переніс атомне бомбардування Хіросіми та Нагасакі, осіб, яким призначалась радіотерапія, а також групи населення, експоновані у зв'язку зі своєю професійною діяльністю в медицині та ядерній промисловості [36]. Зростання ризику лейкемії фіксується, починаючи з 2–5 років після експозиції, та надлишковий відносний ризик на одиницю дози (особливо у дітей) є одним з найбільших у порівнянні із іншими радіаційно індукованими раками [36, 37]. Захворюваність на лейкемію та смертність від неї часто розглядається як "маркер" радіаційного ризику в експонованій популяції. У зв'язку з цим певний інтерес викликає дослідження дитячої лейкемії опромінених in utero внаслідок Чорнобильської аварії. У Греції [38] відмічено підвищений ризик лейкемій у дітей, які на момент аварії перебували у стані внутрішньоутробного розвитку. Однак цей висновок не підтверджений результатами подібних досліджень у Німеччині [39] та Білорусі [40]. У зв'язку з тим, що дослідження мають низьку статистичну потужність та оцінки експозиції є вельми приблизними, асоціації поміж експозицією in utero та лейкемією є недостатньо очевидними.

Декілька екологічних досліджень присвячені вивченню зв'язку поміж експозицією до іонізуючої радіації внаслідок Чорнобильської аварії та ризиком лейкемії. До них відносяться Європейське дослідження дитячої лейкемії-лімфоми (ECLIS) [41, 42], національні дослідження в Білорусі [43, 44] та Росії [34, 45]. В ECLIS не виявлено радіаційно зумовленого зростання лейкемій у Європі у перші п'ять років після аварії. Національні дослідження в Білорусі та Росії також не виявили зростання захворюваності на дитячу лейкемію. Слід зазначити, що ні одне з перелічених досліджень не є достатньо чутливим, щоб виявити незначні зміни у захворюваності на рідкі хвороби, якими є дитяча лейкемія. Також є певні застереження до методоло-

гічних підходів, які можуть обмежувати інтерпретацію отриманих результатів. У цьому сенсі показовими є результати двох досліджень дитячої лейкемії, які були виконані за методом випадок-контроль [46, 47]. У першому дослідженні в Україні була виявлена суттєва асоціація поміж дозою опромінення на кістковий мозок та ризиком лейкемії, хоча результати важко інтерпретувати через проблеми у відборі та порівнянні з контролем. У другому дослідженні у Білорусі та Росії не було виявлено статистично значущого зростання цієї патології.

Таким чином, можна зробити висновок, що існуюча інформація не є вичерпною і підстав для остаточних висновків щодо можливого зростання дитячої лейкемії, як наслідку Чорнобильської аварії, недостатньо.

Результати досліджень, що проводяться як серед мешканців забруднених радіонуклідами територій, так і УЛНА, відносно ризику лейкемій у дорослих, не є достатньо переконливими. Дослідження ризику лейкемій у мешканців найбільш забруднених радіонуклідами територій по своїй природі є екологічними і в цілому свідчать про зростання захворюваності на лейкемію із плином часу, не пов'язане із рівнем забруднення радіонуклідами [25, 48, 49]. Дослідження невеликих когорт ліквідаторів у Естонії та Латвії надає незначну інформацію щодо ризиків [33, 50–52], в той же час явне зростання захворюваності на лейкемію великої української когорти [53] не пов'язане з аналізом дозової залежності. Приблизно про двократне зростання ризику повідомляється у великій когорті ліквідаторів Росії із дозами опромінення поміж 150 та 300 мЗв [54]. Оцінки доз у перелічених дослідженнях не є достатньо чітко визначеними. Напевно, що поточні дослідження в Україні ліквідаторів методом випадок-контроль з індивідуальною оцінкою доз нададуть можливість отримати додаткову інформацію про величини можливого зростання ризику лейкемій [55].

Хоча іонізуюче випромінювання викликає зростання ризику злоякісних пухлин багатьох локалізацій, дані досліджень щодо розвитку раків чорнобильского походження (окрім раку щитоподібної залози) є дуже обмеженими [56]. Не було виявлено статистично значущого зростання захворюваності на солідні раки в когорті 55 тис. російських УЛНА [10,35] та мешканців забруднених територій Калузької області Росії [49].

Аналіз захворюваності на рак жіночої молочної залози свідчить про зростання цієї патології серед жінок-ліквідаторів України у порівнянні з загальною популяцією [22, 23, 57]. Зростання частоти цієї патології із плином часу також відмічено в Могилевській області Білорусі [58]. Більш докладне екологічне дослідження було виконане для опису територіальних та часових трендів захворюваності на рак молочної залози в Білорусі та Україні [59]. Значне зростання ризику спостерігалось впродовж 1997–2001 рр. у районах з найвищими рівнями доз опромінення у порівнянні із менш експонованими. Зважаючи на важливість вивчення цієї форми раку для проблем охорони здоров'я, поточні дослідження потребують подальшого продовження.

Зростання частоти інших форм раку, включаючи пухлини сечового міхура та нирки, також знаходять відображення в публікаціях, присвячених наслідкам аварії на ЧАЕС [56]. У зв'язку з різними обмеженнями, включаючи мале число випадків та контролів, неадекватну інформацію щодо доз та епідеміологічних методів, а також відсутність інформації про інші загальні фактори ризику для цих хвороб, важко оцінити наукову цінність таких знахідок.

Слід також зазначити вельми обмежену кількість публікацій щодо аналізу стану здоров'я евакуйованих з м.Прип'ять та 30-км зони.

Таким чином, дослідження можливих онкологічних ефектів, спричинених Чорнобильською катастрофою, не дійшли остаточних висновків і тому, на сьогоднішній день, не втрачають своєї актуальності.

Нижче узагальнюється досвід двадцятирічного моніторингу та приводяться дані результатів дослідження частоти раку в основних групах постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали та методи

Дослідження було започатковане з метою вивчення можливого зростання частоти злоякісних новоутворень після радіаційного опромінення значної частини української популяції внаслідок аварії на ЧАЕС. Програма та об'єм дослідження зображені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 — Програма та об'єм дослідження захворюваності на злоякісні новоутворення в групах населення України, яке постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС

Групи постраждалого населення	Період спостереження	Чисельність досліджуваної когорти	Дози опромінення	Кількість зареєстрованих випадків раку
Мешканці забруднених радіонуклідами територій — Лугинський, Народицький, Овруцький райони Житомирської обл., Бородянський, Іванківський, Поліський, Чорнобильський (1981–1985 рр.) райони Київської обл.	1980–2005	1986 р. — 360,7 тис., включаючи 74,4 тис. дітей 2005 р. — 197,2 тис., з них — 31,3 тис. дітей	Середня ефективна доза зовнішнього і внутрішнього опромінення — 17,4 мЗв Середня доза на щитоподібну залозу 187–221 мЗв	20505
Евакуйовані з м. Прип'яті та 30-км зони	1990–2005	1990 р. — 50,2 тис. 2005 р. — 53,8 тис.	Середня ефективна доза зовнішнього опромінення — 10-30 мЗв Середня доза на щитоподібну залозу 184,4-857,5 мЗв	2359
Учасники ліквідації аварії 1986-1987 рр. участі (Дніпропетровська, Донецька, Київська, Луганська, Харківська обл. та м. Київ)	1990–2005	1994 р. — 84,6 тис. 2005 р. — 117,1 тис.	Середня ефективна доза зовнішнього опромінення 50-200 мЗв	5795

Для вивчення частоти та динаміки злоякісних пухлин у жителів найбільш забруднених радіонуклідами територій у 1987 р. був заснований локальний канцер-реєстр, на базі якого проводиться ретроспективний з 1980 р. та поточний збір інформації про усі випадки злоякісних новоутворень у Народицькому, Лугинському, Овруцькому районах Житомирської області, Бородянському, Іванківському, Поліському районах Київської області. Крім того, зібрана інформація про усі випадки злоякісних пухлин у колишньому Чорнобильському районі за 1981–1985 рр. і ці дані включені у загальну базу даних. З 1989 р., з моменту створення Національного канцер-реєстру, проводиться взаємообмін інформацією із цією установою про випадки раку на забруднених територіях.

Процедура збору інформації полягає в отриманні усіх медичних документів, включаючи екстрені повідомлення про нові випадки злоякісних пухлин та свідоцтв про смерть від усіх медичних закладів, де ставились ці діагнози та проводилось лікування онкологічних хворих. Усі документи зіставлялись для вилучення дублікатів, після чого була створена остаточна база даних. З 1980 р. було зареєстровано 20 505 нових випадків злоякісних пухлин.

Чисельність населення у перелічених районах на момент аварії на ЧАЕС склала 360,7 тис., включаючи 74,4 тис. дітей у віці 0–14 років. У 2005 р. населення шести районів без Чорно-

бильського, який в даний час не є населеним, складає 197,2 тис чол., включаючи 31,2 тис. дітей.

Були розраховані щорічні повікові та стандартизовані показники (за прямим методом стандартизації) впродовж 1980-2005 р., які порівнювались із відповідними даними по Україні в цілому та Житомирській і Київській областях, до яких належать райони, що вивчаються. За стандарт прийнята повікова структура населення СРСР на момент перепису 1979 р.

Для вивчення захворюваності на рак УЛНА 1986–1987 рр. та евакуйованих використані дані Державного реєстру України постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Отримані дані про випадки злоякісних новоутворень були зіставлені із даними Національного канцер-реєстру, що дало змогу виключити усі випадки, які не мали достатньої верифікації діагнозу, та дублікати. За період 1994–2005 рр. зареєстровано 5795 нових випадків в УЛНА та 2359 — у евакуйованих.

Проаналізовані дані про УЛНА 1986–1987 рр., які проживають у Дніпропетровській, Донецькій, Київській, Луганській, Харківській областях та м.Києві із загальною кількістю у 2005 р. 117,1 тис. чоловік та евакуйованих із м.Прип'яти та 30 км зони і розселених по усій території України із загальною кількістю у 2005 р. 53,8 тис. чоловік. Для аналізу показників захворюваності цих двох груп постраждалого населення був використаний непрямий метод стандартизації. Для розрахунку стандартизованих співвідношень захворюваності (SIR) за стандарт прийняті повікові показники захворюваності населення України у 1998 р.

Результати

Перш за все, слід оцінити загальну демографічну та епідеміологічну ситуацію в Україні відносно частоти та динаміки злоякісних пухлин (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 — Середня тривалість життя (у роках) чоловіків та жінок України та країн Західної Європи

	Чоловіки		Жінки	
	Україна	країни Західної Європи	Україна	країни Західної Європи
1990*	65,6	72,8	74,9	79,4
2001*	63,0	75,2	73,8	81,4
2006**	60,5	78,0	72,5	83,0

* В.С. Стешенко, 2004; ** І.О. Курило, 2007

На відміну від країн Західної Європи, де середня тривалість життя постійно зростає, в Україні впродовж 1990–2006 рр. спостерігалось зменшення цього показника на 7,8% у чоловіків та 3,2% у жінок.

Таким чином, серед жителів України (особливо чоловіків) у зв'язку зі скороченням середньої тривалості життя можна очікувати зменшення кількості випадків раку, оскільки ймовірність дожити до того віку, у якому ризик захворювання на цю патологію найбільш високий, у пересічного громадянина зменшується.

У зв'язку з зазначеним, великий інтерес являє аналіз часових динамічних моделей захворюваності в Україні на усі форми раку та окремих його форм.

Динамічні моделі впродовж 30-річного періоду відображені в табл. 5.3. Впадає в очі постійне зростання частоти усіх форм злоякісних пухлин у жіночого населення впродовж періоду спостереження. тоді як у чоловіків це зростання спостерігається до 1992 року, після чого має місце від'ємний тренд, тобто зменшення показників. Причиною цієї ситуації навряд чи можуть бути якісь успіхи у профілактиці раку. Скоріше за все, це зумовлено скороченням середньої тривалості життя, особливо вираженої у чоловічій субпопуляції.

Таблиця 5.3 — Динамічні моделі захворюваності на злоякісні новоутворення чоловічого та жіночого населення України у 1976-2005 рр. (коефіцієнти регресії стандартизованих показників захворюваності)

Локалізація злоякісної пухлини	Чоловіки		Жінки	
	період спостереження	коефіцієнт регресії b ± m	період спостереження	коефіцієнт регресії b ± m
Усі злоякісні новоутворення	1976–1992	4,48 ± 0,31	1976–1991	1,97 ± 0,19
	1993–2005	–1,87 ± 0,23	1992–2005	0,91 ± 0,08
Ротова порожнина	1976–2005	0,27 ± 0,05	1976–2005	0,002 ± 0,003
Пряма кишка	1976–2005	0,22 ± 0,01	1976–2005	0,06 ± 0,01
Молочна залоза			1976–2005	0,62 ± 0,02
Предміхурова залоза	1989–2005	0,48 ± 0,03		
Щитоподібна залоза	1989–2005	0,03 ± 0,01	1989–2005	0,19 ± 0,01
Сечовий міхур	1989–2004	0,07 ± 0,04	1989–2004	0,03 ± 0,004
Нирка	1989–2004	0,27 ± 0,02	1989–2004	0,13 ± 0,01
Стравохід	1976–1992	0,21 ± 0,01		
	1993–2005	–0,12 ± 0,01		
Гортань	1976–1992	0,28 ± 0,03		
	1993–2005	–0,16 ± 0,02		
Трахея, бронхи, легені	1976–1992	1,49 ± 0,12	1976–1991	0,11 ± 0,01
	1993–2005	–1,70 ± 0,10	1993–2005	–0,18 ± 0,01
Губа	1976–2005	–0,31 ± 0,01	1976–2005	–0,07 ± 0,04
Шлунок	1976–2005	–0,66 ± 0,02	1976–2005	–0,30 ± 0,01
Шкіра	1982–2005	0,05 ± 0,04	1982–2005	0,03 ± 0,03
Шийка матки			1976–1991	–0,40 ± 0,03
			1992–2005	0,13 ± 0,02
Лімфатична та кровотворна тканина	1976–1990	0,31 ± 0,02	1976–1990	0,19 ± 0,01
	1991–2005	–0,01 ± 0,03	1991–2005	0,06 ± 0,02

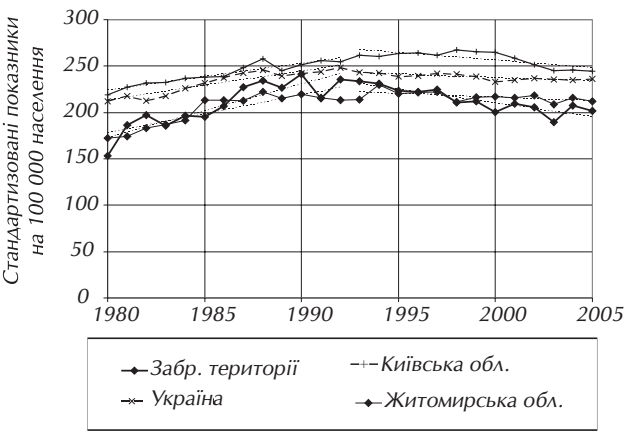


Рисунок 5.11 — Захворюваність на злоякісні новоутворення (МКХ-9 140-208) населення України, Київської, Житомирської областей і найбільш забруднених радіонуклідами територій в період 1980–2005 рр.

Коефіцієнти регресії b±SE(b): 1980–1992 рр. Україна — 3,17±0,35, Київська обл. — 2,90±0,33; Житомирська обл. — 4,08±0,66; забруднені території — 5,74±0,92

1993–2005 рр. Україна — (–0,68)±0,15, Київська обл. — (–1,63)±0,42; Житомирська обл. — (–0,81)±0,34; забруднені території — (–2,96)±0,47

Серед окремих форм злоякісних пухлин звертає на себе увагу постійно зростаюча тенденція захворюваності на рак ротової порожнини, прямої кишки, жіночої молочної залози, передміхурової залози, сечового міхура, нирки, щитоподібної залози.

Серед інших окремих форм — раку стравоходу, гортані, трахеї, бронхів, легенів — зростання показників мало місце до 1992 року, після чого спостерігається їх зменшення. Поряд з цим, зменшення рівня захворюваності впродовж всього періоду спостереження спостерігалось щодо раку губи, шлунку.

Практично мало змінювались показники захворюваності на рак шкіри. Інша ситуація склалась щодо раку шийки матки — до 1991 р. спостерігалось істотне зменшення частоти цієї патології, а з 1992 р., навпаки, — зростання.

Після характеристики загальної ситуації в Україні найбільш доречним є аналіз особливостей частоти злоякісних пухлин в групах населення, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Захворюваність на злоякісні новоутворення населення, яке проживає на найбільш забруднених радіонуклідами територіях, у порівнянні з аналогічними показниками населення України в цілому, а також Житомирської та Київської областей представлена на рис. 5.11. Впродовж 1980–2005 рр. частота раку на забруднених територіях була нижчою аніж в Україні в цілому, Київській та Житомирській областях.

Часові тренди захворюваності були подібні на всіх порівнюваних територіях: щорічні показники захворюваності на злоякісні новоутворення являють собою поступово зростаючий тренд до початку 90-х років. Починаючи з 1992 р. спостерігається зниження показників. Такі часові зміни характерні для України в цілому, найбільш забруднених радіонуклідами районів та областей, часткою яких є згадані райони. Не відмічено статистично значущої різниці поміж коефіцієнтами регресії порівнювальних територій. Причинами зниження рівня захворюваності, можливо, є скорочення середньої тривалості життя, про що вже згадувалось.

Таблиця 5.4 — Стандартизовані співвідношення захворюваності (SIR) на усі форми раку (МКХ-IX, 140-208) в різних групах Української популяції, які зазнали впливу Чорнобильської аварії

Група, та період спостереження	Число випадків захворювань		SIR (%)	95% довірчий інтервал
	зареєстроване	очікуване		
Жителі забруднених радіонуклідами територій				
1990-2005	11887	13971	85,1	83,5–86,6
УЛНА 1986-1987 рр.				
1990-2005	5795	5196,6	111,5	108,6–114,4
Евакуйовані з м.Прип'ті та 30 км зони				
1990-2005	2359	2803,7	84,1	80,7–87,5

Порівняння стандартизованих співвідношень захворюваності (SIR) у різних групах постраждалого внаслідок аварії населення України (табл. 5.4) свідчить про відсутність статистично значущого перевищення національних показників як серед евакуйованих, так і у жителів найбільш забруднених радіонуклідами територій. Разом з тим, у групі УЛНА 1986-1987 рр. спостерігається достовірне зростання показників.

Більш ніж через 20 років після аварії на ЧАЕС великий інтерес викликають окремі форми злоякісних пухлин, у генезі яких радіаційний чинник може відігравати істотну роль.

Показовими є результати дослідження захворюваності на лейкемію, яка може слугувати індикатором наявності онкогенного впливу іонізуючого випромінювання, серед населення забруднених територій. Дослідження виконувалось у рамках Франко-Німецької Чорнобильської ініціативи протягом 2001–2003 років [60] і проводилось серед населення Житомирської та Київської областей, у склад яких входять найбільш забруднені радіонуклідами території. Період спостереження охоплював 1980–1999 рр. За результатами дослідження ми дійшли

висновку про відсутність радіаційно зумовленого ексцесу захворюваності на лейкемію серед населення забруднених районів досліджуваних областей. Поступове зростання показників у післяаварійний період відповідає змінам у показниках серед населення України в цілому. Аналогічні результати були отримані дослідницькою групою під керівництвом чл.-кор. АМН України Бебешка В.Г. для населення забруднених територій Чернігівської та Сумської областей [61].

Значну увагу привертає лейкемія в групах УЛНА 1986–1987 рр., які отримали найбільш істотні дози опромінення.

У рамках проекту співробітництва України та Сполучних Штатів Америки в галузі мінімізації наслідків аварії на ЧАЕС ретельно вивчено ризики захворюваності на лейкемію в 110-тисячній когорті ліквідаторів. Попередні результати дослідження [5] свідчать про достовірне зростання частоти лейкемії. Відносний надлишковий ризик цієї патології на 1 Гр, згідно з попередніми результатами, становить 2,41 (95% довірчий інтервал коливається в межах 0,11–7,54), тобто отримані дані співпадають з такими, що були отримані в когорті хібакуся, що зазнали ядерного бомбардування в Хіросімі та Нагасакі). Уточнені результати дослідження, які очікуються в найближчий період, принесуть остаточні обгрунтовані узагальнення щодо проблеми лейкемії серед УЛНА на ЧАЕС.

Радіаційна природа драматичного зростання захворюваності на рак щитоподібної залози зараз не викликає сумніву (рис. 5.12). В Україні в цілому це зростання було вдвічі більшим, аніж очікуваний спонтанний рівень у чоловіків, та втричі більшим у жінок.

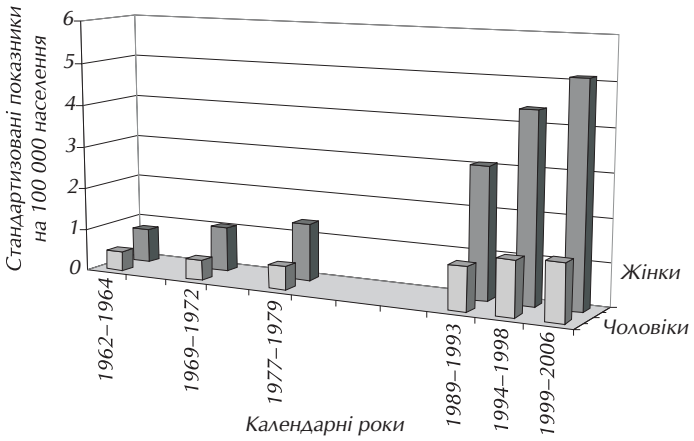


Рисунок 5.12 — Стандартизовані за віком середньорічні показники захворюваності на рак щитоподібної залози в Україні за окремі часові періоди (чоловіки та жінки)

Рис. 5.13 вказує на значне зростання частоти раку щитоподібної залози у м.Києві та в Київській області, куди було евакуйовано значну частину населення м.Прип'яті та 30 км зони.

Коефіцієнти регресії, які віддзеркалюють зростання показників, склали для України в цілому 0,12±0,01, Житомирської області 0,22±0,03, Київської області — 0,41±0,07, м. Києва — 0,52±0,05 та найбільш забруднених радіонуклідами територій — 0,41±0,06. Перші три випадки раку щитоподібної залози серед дітей, проживаючих на найбільш забруднених територіях, виявлено в 1990 р. [5]. До цього ця патологія у дітей у досліджуваному регіоні не реєструвалась.

З того часу зростання частоти раку щитоподібної залози відмічено не тільки у дітей, але й у підлітків та дорослих. Дослідження, проведене у рамках Франко-Німецької ініціативи [6, 7], у Житомирській, Київській, Чернігівській областях із загальною чисельністю населення біля 5 млн. впродовж 1990–1999 рр., де встановлено найбільш істотне випадання радіойоду, вперше показало залежність між рівнем випадання цього радіонукліду, та захворюваністю на рак щитоподібної залози (табл. 5.5).

Коефіцієнти регресії (b±SE(b)): Україна:0,12±0,01; Київська обл. — 0,41±0,07; м. Київ — 0,52±0,05; Житомирська обл. — 0,22±0,03; забруднені території — 0,38±0,06

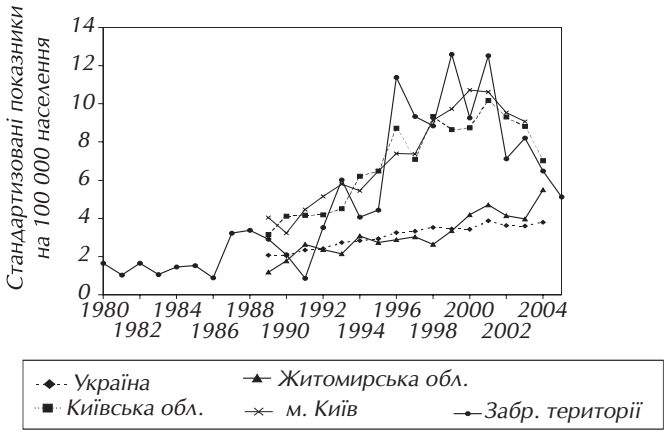


Рисунок 5.13 — Захворюваність на рак щитоподібної залози (МКХ-9 193) населення України, Київської, Житомирської областей і найбільш забруднених радіонуклідами територій в період 1980–2005 рр.

Таблиця 5.5 — Захворюваність на рак щитоподібної залози у 1991–1999 рр. дорослих та підлітків Житомирської, Київської та Чернігівської областей в залежності від рівня опадів радіойоду у 1986 р. (зрізані за віком стандартизовані показники TASR на 100 тис. жителів відповідної статі)

Стать	Показники TASR на територіях опадів 131I у кБк / м^2		
	≤100	100-200	≥200
Чоловіки	1,53 ± 0,17	2,20 ± 0,20	2,56 ± 0,25
Жінки	3,94 ± 0,26	10,36 ± 0,41	10,21 ± 0,46

Зрізані за віком стандартизовані показники захворюваності на територіях із рівнем забруднення до 100 кБк/м^2 склали 1,53 випадка на 100 000 чоловічого населення та 3,94 — на 100 000 жіночого населення. У протилежність цьому, було відмічено істотне зростання цих показників на територіях із рівнем забруднення ^{131}I 100–200 та понад 200 кБк/м^2. Це перевищення склало більш, ніж 2 на 100 000 чоловіків та 10 на 100 000 жінок. Ефект експозиції до радіойоду у вигляді появи надлишкових випадків раку щитоподібної залози має тенденцію до зростання із плином часу.

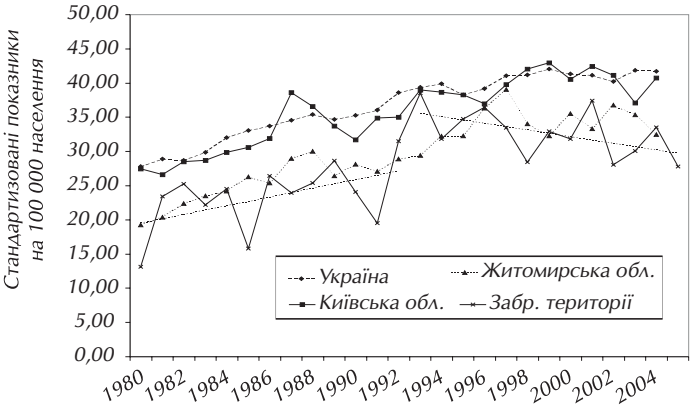
Порівняльний аналіз захворюваності на рак щитоподібної залози у різних групах постраждалого населення (табл. 5.6) показує найбільш значуще перевищення національного рівня впродовж 1994–2005 рр. в УЛНА 1986-1987 рр. — у 6,0 разів та евакуйованих — у 5,5 рази у 1990–2005 рр.

Таблиця 5.6 — Стандартизовані співвідношення захворюваності (SIR) на рак щитоподібної залози (МКХ-IX, 193) у різних групах Української популяції, які зазнали впливу Чорнобильської аварії

Група та період спостереження	Число випадків захворювань		SIR (%)	95% дов. інтервал
	зареєстроване	очікуване		
Жителі забруднених радіонуклідами територій				
1990–2005	266	160,2	166,0	146,1-186,0
УЛНА 1986–1987 рр.				
1994–2005	261	43,7	597,3	524,8-669,7
Евакуйовані з м. Прип'яті та 30 км зони				
1990–2005	199	36,3	547,9	471,8-624,0

У населення, яке проживає на найбільш забруднених радіонуклідами територіях, 1,7-разове статистично значуще перевищення зареєстроване впродовж 1990–2005 рр.

Щодо інших форм злоякісних новоутворень, привертає увагу рак жіночої молочної залози, який належить до радіочутливих форм злоякісних пухлин (рис. 5.14). На найбільш забруднених радіонуклідами територіях захворюваність на рак молочної залози характеризувалась помірним зростанням у 1980-1992 рр., хоча і нижчим від аналогічних в Україні в цілому, чи областях, до яких належать забруднені території (Житомирська, Київська).



Коефіцієнти регресії b±SE(b): Україна: 0,60±0,04; Київська обл. — 0,61±0,07; Житомирська обл. — 0,66±0,07; забруднені території — 1980–1992 рр. 0,64±0,33; 1993–2005 рр. (–0,49)±0,23; 1980–2005 рр. 0,56±0,13

Рисунок 5.14 — Захворюваність на рак жіночої молочної залози (МКХ-9 174) населення України, Київської, Житомирської областей і найбільш забруднених радіонуклідами територій в період 1980-2005 рр.

Щодо оцінки захворюваності на рак молочної залози в усіх групах постраждалого населення (табл. 5.7), то слід вказати, що достовірне перевищення національного рівня виявлено тільки для жінок УЛНА 1986–1987 рр. У 1994–2005 рр. SIR склав 154,2% (95% довірчий інтервал 132,0–176,4%).

Аналіз цих показників у жінок, проживаючих на найбільш забруднених радіонуклідами територіях, та евакуйованих свідчить про статистично значуще зростання частоти цієї патології. Разом з тим, показники захворюваності цих груп постраждалих були нижчими за національний рівень

Таблиця 5.7 — Стандартизовані співвідношення захворюваності (SIR) на рак жіночої молочної залози (МКХ-IX, 174) у різних групах Української популяції, які зазнали впливу Чорнобильської аварії

Група та період спостереження	Число випадків захворювань		SIR (%)	95% довірчий інтервал
	зареєстроване	очікуване		
Мешканки забруднених радіонуклідами територій				
1980–1991	626	1247,7	50,2	46,2–54,1
1992–2005	763	1081,2	70,6	65,6–75,6
УЛНА 1986–1987 рр.				
1994–1999	64	40,5	158,2	119,4–196,9
2000–2005	121	79,5	152,2	125,1–179,3
Евакуйовані з м. Прип'яті та 30 км зони				
1990–1997	72	122,4	58,8	45,3–72,4
1998–2005	145	157,9	91,9	76,9–106,8

Висновки

Вивчення захворюваності на злоякісні новоутворення основних груп населення, які зазнали дії чинників Чорнобильської аварії (УЛНА 1986–1987 рр., евакуйованих з м. Прип'ять та 30 км зони, а також населення, яке проживає на найбільш забруднених радіонуклідами територіях України), показало особливості трендових моделей частоти цієї патології. Показники захворюваності на усі форми раку перевищують національний рівень тільки в групі УЛНА 1986–1987 рр. Встановлено достовірне зростання частоти лейкемії в групі УЛНА.

Серед трьох основних груп визначено істотне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози, яке може бути пов'язане з опроміненням цього органу за рахунок випадінь радіойоду. Зростання частоти цієї патології зафіксовано не тільки у дітей, але й у підлітків та дорослих. Ефект експозиції до радіойоду у вигляді появи надлишкових випадків раку щитоподібної залози має тенденцію до зростання з плином часу.

Щодо раку жіночої молочної залози, то суттєве зростання її частоти спостерігається у жінок — учасниць ЛНА 1986–1987 рр., а також евакуйованих та мешканок найбільш забруднених радіонуклідами територій. Потрібен подальший моніторинг випадків злоякісних пухлин для встановлення впливу можливого скринінгового ефекту та покращення якості реєстрації випадків захворювань.

Невелика кількість окремих форм раку, а також заважаючі ефекти (confounding), міграція свідчать про необхідність проведення моніторингу не тільки на забруднених територіях, але й за їх межами, в місцях компактного проживання осіб, які були переміщенні за межі забруднення.

Вирішення цих питань може бути досягнуте за допомогою використання Державного реєстру України, а також лінкіджу по між цим реєстром і Національним та регіональними (обласними) канцер-реєстрами. Використання цієї інформації для оцінки ризику, потребує також отримання інформації про дози опромінення, що є обов'язковим для такого аналізу.

Оскільки латентний період різних радіаційно зумовлених форм злоякісних пухлин відрізняється, необхідно приділяти у майбутньому особливу увагу не тільки захворюванням на рак щитоподібної, молочної залоз, лейкеміям, але й злоякісним пухлинам легенів, шлунку, кишковика, яєчників, сечового міхура, нирок, множинній мієломі.

Особливу увагу слід приділяти групам населення, які зазнали радіаційного впливу на початку життя — *in utero*, дитячому (0–9 р.) та підлітковому (10–14) віці.

Для отримання обґрунтованих кількісних оцінок величини надлишку онкологічних захворювань у зв'язку з отриманою дозою опромінення необхідним є впровадження аналітичних підходів в епідеміологічні дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. The evaluation of risks from radiation / International Commission on Radiological Protection // Health Phys. — 1996. — Vol. 12. — P. 239–302.
2. *Sinclair W.* The international role of RERF // RERF Update. — 1996. — Vol. 8, № 1. — P. 6–8.
3. The Human Consequences of the Chornobyl Nuclear Accident. A strategy for Recovery / A Report Commissioned by UNDR and UNICEF with the support of UN-OCHA and WHO // 2002. — 75 p.
4. Стан здоров'я потерпілого населення України через 20 років після Чорнобильської катастрофи: Статистично-аналітичний довідник у двох частинах / *Під ред. Ю. Гайдаєва.* — К.: ТЕХМЕДЕКОЛ, 2007. — 177 с.
5. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атіка, 2006. — С. 72–74.
6. The Chernobyl disaster: cancer following the accident at the Chernobyl nuclear power plant / *M. Hatch, E. Ron, A. Bouville et al.* // Epidemiol. Rev. — 2005. — № 27. — P. 56–66.

7. The Chernobyl accident: Estimation of radiation doses received by the Baltic and Ukrainian clean-up workers / *A. Bouville, V.V. Chumak, P.D. Inskip et al.* // Radiat. Res. — 2006. — № 166. — P. 158–167.
8. Захворюваність, інвалідність та смертність від непухлинних хвороб в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС за період 1988 — 2003 рр. (епідеміологічне дослідження) / *В.М. Терещенко, В.О. Бузунов, В.А. Цуприков, Т.Є. Домашевська* // Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильської АЕС. 20 років по тому: Тез. доп. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 9–10 жовтня 2007 р. — Донецьк, 2007. — С. 41.
9. *Краснікова Л.И, Бузунов В.А.* Оценка влияния радиационного и нерадиационного факторов на развитие неопухолевой заболеваемости у участников ЛПА на ЧАЭС на основе углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга // Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. 20 лет спустя: Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф., Киев, 9–10 октября 2007 г. — Донецк, 2007. — С. 37.
10. *Иванов В.К., Горский А.И., Цыб А.Ф.* Оценка медицинских последствий аварии на ЧАЭС среди когорты ликвидаторов: солидные раки // Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильської АЕС. 20 років по тому: Тез. доп. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 9–10 жовтня 2007 р. — Донецьк, 2007. — С. 45.
11. *Краснікова Л.І., Бузунов В.О.* Оцінка впливу радіаційного та нерадіаційного факторів на розвиток непухлинної захворюваності дорослого евакуйованого населення на основі поглибленого клініко-епеміологічного моніторингу // Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильської АЕС. 20 років по тому: Тез. доп. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 9–10 жовтня 2007 р. — Донецьк, 2007. — С. 36.
12. A-Bomb Radiation Effects. Digest / *Eds. I. Shigematsu, C. Ito, N. Kamada et al.* — Harwood Academic Publishers, 1993. — 37 p.
13. Effects of A-Bomb Radiation on the Human Body // *Eds. I. Shigematsu, C. Ito, N. Kamada et al.* // Harwood Academic Publishers. 1995. — 419 p.
14. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I: Use of the tumor registries in Hiroshima and Nagasaki for incidence studies / *K. Mabuchi, M. Soda, E. Ron et al.* // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 137 (Suppl.). — S1–S16.
15. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958 — 1987 / *D.E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron et al.* // Radiat Res. — 1994. — Vol. 137 (Suppl.). — S17 — S67.
16. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III : Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950 — 1987 / *D.L. Preston, S.Kusumi, M. Tomonaga et al.* // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 137 (Suppl.). — S68–S97.
17. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality / *E. Ron, D.L. Preston, K. Mabuchi et al.*// Radiat. Res. — 1994.- Vol. 137 (Suppl.). — S98.
18. *Pierce D.A., Preston D.L.* Cancer Risks at Low Doses among A-bomb Survivors // RERF Update. — 2001. — Vol. 12, Issue 11. — P. 15–17.
19. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 / *D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka et al.* // Radiat. Res. — 2007. — Vol. 168. — P. 1–64.
20. Solid cancer incidence among atomic bomb survivors, 1958-1998 / *D.L. Preston, E. Ron, L. Tokuoka et al.* // RERF Update. — 2007. — Vol. 18. — P. 9–13.
21. Чорнобиль та рак. Онкоепідеміологічні аспекти проблеми / *С. Шалімов, А. Присяжнюк, В. Грищенко та ін.* // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, №1. — С. 98–109.
22. Twenty years after the Cernobyl accident: solid cancer incidence in various groups of the Ukrainian population / *A. Prysyazhnyuk, V. Gristchenko, Z. Fedorenko et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 43–51.
23. Solid cancer incidence in various groups of population affected due to the Chernobyl accident / *A. Prysyazhnyuk, V. Gristchenko, Z. Fedorenko et al.* // The health effects of the human victims of the Chernobyl catastrophe: Collection of scientific articles, 2006. — Greenpeace International, 2007. — P. 124.
24. Cancer in the Ukraine post-Chernobyl / *A. Prysyazhnyuk, O. Pyatak, V. Buzunov et al.* // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 23.
25. The time trends of cancer incidence in the most contaminated regions of the Ukraine before and after the Chernobyl accident / *A. Prysyazhnyuk, V. Gristchenko, V. Zakordonets et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 1995. — Vol. 34. — P. 3–6.
26. Thyroid cancer after Chernobyl (letter) / *V.S. Kazakov, E.P. Demidchik, L.N. Astakhova* // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 21.
27. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl (letter) / *V.A. Stsjazhko, A.F. Tsyb, N.D. Tronko et al.* // Br. Med. J. — 2005. — Vol. 310. — P. 801.
28. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Cernobyl accident / *P. Jacob et al.* // Radiat. Res. — 2006. — Vol. 165. — P. 1–8.

29. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / *E. Ron, J.H. Lubin, R.E. Shore et al.* // Radiat. Res. — 1995. — Vol. 141. — P. 259–277.
30. Post-Chornobyl thyroid cancer in Ukraine. Report 2: Risk analysis / *I. Likhtaryov, L. Kovgan, S. Vavilov et al.* // Radiat. Res. — 2006. — Vol. 166. — P. 375–386.
31. Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident / *V.K. Ivanov, A.I. Gorski, M.A. Maksioutov et al.* // Health Phys. — 2003. — Vol. 84. — P. 46–60.
32. Ризик розвитку раку щитоподібної залози у підлітків та дорослих, які проживають на територіях України з найбільшими інтегральними опадами радіойоду внаслідок аварії на ЧАЕС / *А.Є. Присяжнюк, А.Ю. Романенко, І.А. Кайро та ін.* // Соціальні ризики. — К., 2005. — Книга 2. — С. 207–219.
33. Cancer risk among Chernobyl clean-up workers in Estonia and Latvia, 1986-1998 / *M. Rahu, K. Rahu, A. Auvinen et. al.* // Int. J. Cancer. — 2006. — Vol. 119. — P. 162–168.
34. *Иванов В.К., Цыб А.Ф.* Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: Оценка радиационных рисков. — М., 2002. — 389 с.
35. Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia / *V. Ivanov, A. Tsyb, S. Ivanov, V. Pokrovsky.* — St.Petersburg: Nauka, 2004. — 387 p.
36. Health Effects of the Chernobyl accident and Special Health Care Programmes // UN Chernobyl Forum 2006. — Geneva.: WHO, 2006. — 211 p.
37. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Report, phase II. — Washington, DC: NRC, 2006. — 74 p.
38. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl / *E. Petridou, D. Lichopaulos, N. Dessypnes et al.* // Nature. — 1996. — Vol. 382. — P. 352–353.
39. Trends of infant leukemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident / *M. Steiner, W. Burkart, B. Grosche et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — Vol. 37. — P. 87–93.
40. Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident / *E.P. Ivanov, G.V. Tolochko, L.P. Shuvaeva et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — Vol. 37. — P. 53–55.
41. Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS) / *D.M. Parkin et al.* // Eur. J. Cancer. — 1993. — N 29 A. — P. 87–95.
42. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up / *D.M. Parkin. et al.* // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol. 73. — P. 1006–1012.
43. Child leukaemia after Chernobyl./ *E.P. Ivanov, G. Tolochko, V.S. Lazarev, L.P. Shuvaeva* // Nature. — 1993. — Vol. 365. — P. 702.
44. Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident: continued follow-up / *V.N. Gapanovich, R.F. Iaroshevich, L.P. Shuvaeva et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 2001. — Vol. 40. — P. 259–267.
45. Постчернобыльская заболеваемость лейкемией и раком щитовидной железы у детей и подростков Брянской области: оценка рисков / *В.К. Иванов, А.И. Горский, А.Ф. Цыб, С.Е. Хайт* // Вопр. онкологии. — 2003. — Т. 49. — С. 445–449.
46. Radiation-induced leukemia risk among those aged 0-20 at the time of the Chernobyl accident: a case-control study in the Ukraine / *A.G. Noshchenko, P.V. Zamostyan, O.Y. Bondar, V.D. Drozdo*va // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 99. — P. 609–618.
47. Childhood leukaemia in Belarus, Russia and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study / *S. Davis et al.* // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35 — P. 386–396.
48. Leukemia and lymphomas at population of Ukraine exposed to chronic low dose irradiation / *V.G. Bebeshko, E.M. Bruslova, V.I. Klimenko et al.* // Low doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control. — Vienna.: IAEA, 1997. — P. 871–878.
49. Cancer risks in the Kaluga oblast of the Russian Federation 10 years after the Chernobyl accident / *V.K. Ivanov, A.F. Tsyb, E.V. Nilova et al* // Radiat. Environ. Biophys. — 1997. — Vol. 36. — P. 161–167.
50. The Estonian study of Chernobyl clean up workers: II Incidence of cancer and mortality / *M. Rahu, M. Tekke, T. Veidemaum et al.* // Radiat. Res. — 1997. –Vol. 147. — P. 653–657.
51. Cancer Morbidity among the Emergency Workers of the Chernobyl Accident / *I.I. Shantyr et al.* // Int. Conf. on Low Doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control, Seville, Spain. — Vienna: IAEA, 1997. — P. 46.
52. *Tukov A., Dzagoeva L.G.* Morbidity of Atomic Industry Workers of Russia who Participated in the Work of Liquidating the Consequences of the Chernobyl Accident // Medical Aspects of Eliminating the Consequences of the Chernobyl Accident. — M., 1993. — P. 5–16.
53. Chernobyl NPP acident consequences cleaning up participants in Ukraine — health status epidemiologic study — main results / *V.A. Buzunov, N.I. Omelyanets, N.P. Strapko et al.* // 1st Int. Conf. of the European Commission, Belarus, the Russian Federation and the Ukraine on the Radiological Consequences of the Chernobyl Accident, Minsk, Belarus, March 1996. — Brussels: European Commission, 1996. — P. 871–878.

54. Elevated leukemia rates in Chernobyl accident liquidators (electronic letter) / *V. Ivanov, A. Tsyb, A. Gorski et al.* // Br. Med. J. — 2003. — Vol. 2 — P. 15–34.
55. Leukemia: results of a two year feasibility study / *A.Ye. Romanenko, G.W. Beebe, V.G. Bebeshko et al.* // Health effects of Chernobyl accident: Monograph in 4 parts. — K.: DIA 2003. — P. 38–53.
56. *Возіанов О.Ф.* Чорнобиль та медична наука // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 5–15.
57. Cancer incidence in Ukraine after the Chernobyl accident. / *A. Prysyazhnyuk, L. Gulak, V. Grystchenko, Z. Fedorenko* // Chernobyl: Message for the 21st century. — Tokyo, 2002. — P. 281–291.
58. Breast Cancer Rates Among Women in Belarus Prior to and Following the Chernobyl Catastrophe / *V.A. Ostapenko, K.L. Dainiak, Hunting* // 1st Int. Conf. of the European Commission, Belarus, the Russian Federation and the Ukraine on the Radiological Consequences of the Chernobyl Accident, Minsk, Belarus, March 1996. — Brussels: European Commission, 1996. — P. 28–36.
59. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident / *E. Pukkala, A. Kesmiene, S. Polyakov et al.* // Int. J. Cancer. — 2006. — Vol. 119. — P. 651–658.
60. Leukemia incidence in the Zhitomir and Kiev regions of the Ukraine / *Z.P. Fedorenko, A.Ye. Prysyazhnyuk, V.G. Grystchenko et al.* // http:// www.fgi.icc.gov.ua/eng/index.htm. — 58 p.
61. Leukemia incidence in Ukraine (Chernihiv and Sumy Regions)/ V.*G. Bebeshko, I.S. Dyagil, Ye.M. Bruslova et al.* // http:// www.fgi.icc.gov.ua/eng/index.htm. — 51 p.

(А.Є. Присяжнюк, А.Ю. Романенко, В.Г. Грищенко, З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, М.М. Фузік, Е.Л. Горох, Н.А. Гудзенко, Н.К. Троцюк, К.М. Сліпенюк, Ж.М. Поліщук)

5.3. РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ УКРАЇНИ, ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Створення реєстру випадків раку щитоподібної залози у дітей та підлітків України, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи

Вже через 4 роки після Чорнобильської катастрофи, а саме в 1990 році, в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (ІЕОР) було прооперовано 20 дітей та підлітків в віці 4–18 років з морфологічно підтвердженим діагнозом раку щитоподібної залози. Якщо взяти до уваги, що в усі попередні роки існування інституту злоякісні пухлини щитоподібної залози серед наведеної вікової групи виявлялися не частіше, ніж у 2–3 випадках, подібні показники свідчили про значне зростання захворюваності на тироїдний рак. Спроба провести порівняльний аналіз за даними офіційної статистики не дала позитивних результатів, так як необхідні статистичні показники були відсутні. Подібна ситуація свідчила про необхідність негайної організації збору інформації відносно частоти раку щитоподібної залози серед дітей та підлітків України як в дочорнобильські, так і, особливо, в післячорнобилькі роки. Для цього на початку 1992 р. в ІЕОР вперше в Україні було засновано клініко-морфологічний реєстр, куди почали заносити всі випадки раку щитоподібної залози у пацієнтів, вік яких на час аварії не перевищував 18 років. Створенню такого реєстру сприяв підготовлений за ініціативою інституту наказ МОЗ України №12 від 20.01.1992 р. "Про вдосконалення ендокринологічної допомоги дітям та дорослим з патологією щитоподібної залози", в якому офіційно були означені необхідність посиленної уваги до тироїдної патології після аварії на ЧАЕС та обов'язкове направлення дітей та підлітків з такою патологією для хірургічного лікування до клініки Інституту ендокринології та обміну речовин. Крім того, обласним та міським ендокринологічним та онкологічним диспансерам вмінювалося в обов'язок збирати та надавати ІЕОР повну інформацію про випадки раку щитоподібної залози серед вказаного вікового контингенту, а також надсилати гістологічні препарати

пухлин для додаткової експертизи якості патоморфологічної діагностики. Не зважаючи на те, що в повній мірі наведений наказ не виконувався, ІЕОР мав змогу отримувати необхідні дані, які сприяли створенню та підтримці реєстру.

Вказаний реєстр містить у спеціально розроблених індивідуальних формах дані про вік, стать, місце проживання хворого на час аварії на ЧАЕС та на час операції, тривалість захворювання, результати клінічних обстежень, характер оперативного втручання, відомості про дози опромінення щитоподібної залози, результати морфологічних досліджень пухлин. Для ведення реєстру проаналізовані статистичні звіти про захворюваність на тироїдний рак в усіх регіонах України (25 областей, Республіка Крим, міста Київ та Севастополь) за період 1986–2004 рр., а також розроблені історії хвороби дітей та підлітків з карциномою щитоподібної залози, яких було прооперовано в клініці інституту. У технічному плані реєстр являє собою сукупність загальної та специфічної клініко-морфологічної інформації та комп'ютерних програм підтримки, які функціонують на IBM сумісних машинах у операційній системі DOS.

Накопичений матеріал охоплює випадки раку щитоподібної залози, які зустрічалися в Україні за період 1986–2004 роки. Реєстр постійно супроводжується та поповнюється інформацією про нові випадки раку, також корегується існуюча інформація, що дає можливість аналізувати сучасний стан цієї патології в Україні в означених вікових групах. Реєстр дозволяє вірогідно отримати інформацію про кількість випадків раку в різних вікових групах і регіонах, розрахувати захворюваність на 100 тисяч дитячого та підліткового населення окремо в регіонах та в країні в цілому, навести дані про частку випадків у кожному регіоні від їхньої загальної кількості в Україні, побудувати відповідні графіки та діаграми.

Аналіз даних реєстру за віком на час аварії встановив, що в Україні протягом післячорнобильського періоду (1986–2004) прооперовано 3394 пацієнта 1968–1986 рр. народження (0–18 років на час аварії) з морфологічно підтвердженим діагнозом "рак щитоподібної залози", серед яких 2410 перебували у дитячому віці (0–14 років на час аварії) і 984 — у підлітковому (15–18 років на час аварії). Співвідношення жінки: чоловіки для означених вікових груп зростало з віком на час аварії: 1832:578 (3:1) для дітей і 818:166 (4.9:1) для підлітків. Збільшення числа випадків тироїдного раку було більш вираженим у дітей на час Чорнобильської аварії (рис. 5.15). Так, якщо за період 1986–1989 рр., коли збільшення числа випадків ще не спостерігалося, їх було зафіксовано у наведеній групі лише 54 (в середньому 13 на рік), в 1990–1995 рр. вже було виявлено 475 випадки (79 на рік), і в 1996–2001 рр. — 1115 випадків (в середньому 186 на рік). В 2002–2004 рр. число випадків у дітей на час аварії становило 766 (в середньому 255 на рік).

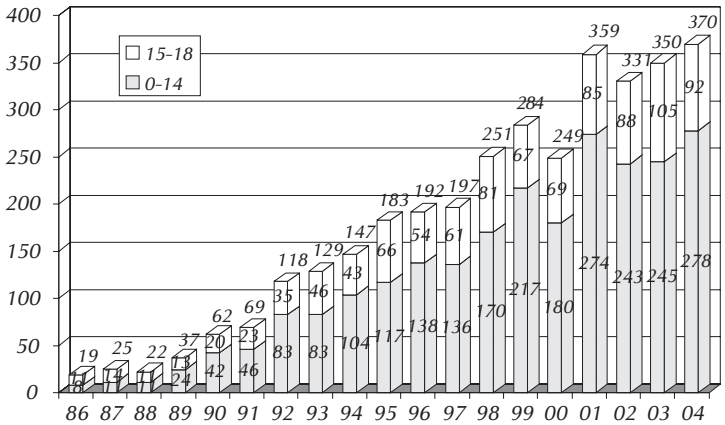


Рисунок 5.15 — Кількість випадків раку щитоподібної залози у дітей і підлітків України, опромінених у віці до 18 років

Захворюваність на 100 тисяч дітей 0–14 років на час аварії в цілому по Україні складала в 1986–1989 рр. 0,12. В 1990–1995 роках цей показник зріс в 5,8 рази (0,70), в 1996–2001 рр. — в 13,8 раза (1,65), а в 2002–2004 рр. — в 19,1 рази (2,29) при порівнянні з 1986–1989 рр. (рис. 5.16). Безумовно, зростання захворюваності на тироїдний рак певною мірою може пояснюватись поступовим зростанням означеної когорти за віком протягом 1986–2004 рр.

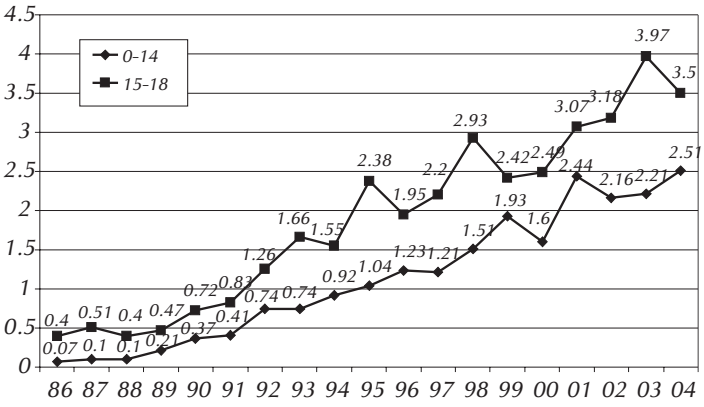


Рисунок 5.16 — Захворюваність на рак щитоподібної залози дітей та підлітків України (0-18 років на момент аварії на ЧАЕС, на 100 000 відповідної популяції)

Між тим, ступінь зростання захворюваності на тироїдний рак значно вищий у 6 північних регіонах країни, найбільш забруднених радіоізотопами йоду під час аварії (рис. 5.17). В цих 6 регіонах в 1986–1989 рр. захворюваність складала 0,16 на 100 тисяч дітей, що на час аварії, практично не відрізнялось від захворюваності у інших 21 регіонах (0,11). В 1990–1995 рр. захворюваність в 6 регіонах зросла до 1,82, в 1996–2001 рр. — до 4,11 і в 2002–2004 рр. до 5,34, що в 4,2, 3,9 і 3,4 раза перевищувало середню захворюваність у 21 регіоні країни (0,43, 1,05 і 1,55 відповідно). Отримані дані свідчать за те, що зростання захворюваності на тироїдний рак у дітей 0–14 років на час аварії, головним чином, пов'язане з радіаційним фактором, а не зі зростанням дослідженої когорти за віком.

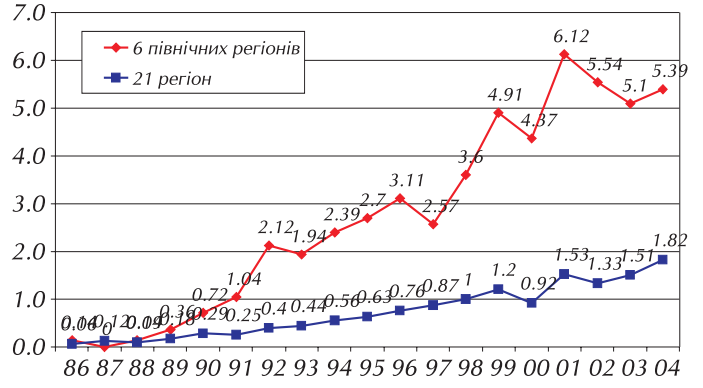


Рисунок 5.17 — Захворюваність на рак щитоподібної залози дітей та підлітків України (0-14 років на момент аварії на ЧАЕС, на 100 000 відповідної популяції)

Аналіз числа випадків тироїдного раку серед підлітків 15–18 років на час аварії показав менш виражений ступінь зростання в порівнянні з дітьми. Число випадків у цій віковій групі в 1986–1989 рр. дорівнювало 49 (в середньому 12 на рік), в 1990–1995 рр. — 233 (в середньому 39 на рік), в 1996–2001 рр. — 417 (70 на рік) і в 2002–2004 рр. — 285 (в середньому 95 на рік).

Ступінь зростання захворюваності на 100 тисяч підлітків на час аварії також менш виражений в порівнянні з дітьми: 0,45 в 1986–1989 рр.; 1,40 в 1990–1995 рр., 2,51 в 1996–2001 рр. і 3,55 в 2002–2004 рр. роках, тобто останній максимальний показник перевищив такий у 1986-1989 роки в 7,9 разів (рис. 5.16).

В 6 найбільш забруднених регіонах захворюваність серед підлітків на час аварії в 1986–1989 рр. не відрізнялась від решти регіонів (0,46 проти 0,44), а в подальші роки перевищувала в 1,7 раза в 1990–1995 рр. (2,05 проти 1,24), в 2 рази в 1996–2001 рр. (4,16 проти 2,11) і в 2,7 раза у 2002–2004 рр. (7,17 проти 2,64), тобто різниця була значно менш виражена, ніж у дітей на час аварії (рис. 5.18).

Аналіз розподілу занесених до реєстру 3394 пацієнтів, хворих на рак і народжених у 1968–1986 рр. за віком на час аварії показав, що у 1986–1989 рр. відсоток дітей віком до 5 років складав лише 1%, 5–9 років — 16,5%, 10–14 років — 35,0% і підлітків 15–18 років — 47,6%. У подальші роки найбільш суттєві зміни в бік збільшення зафіксовані лише в групі дітей 0–4 років на час аварії: до 21,8% у 1990–1995 рр., до 23,6% — у 1996–2001 рр. і до 19,8% — у 2002–2004 рр.. Дещо збільшився, але несуттєво, і відсоток дітей віком 5–9 років. В протилежність цьому, відсоток дітей 10–14 років і підлітків 15–18 років поступово знижувався, особливо у підлітків: до 27,1% у 2002–2004 рр.. Звідси випливає, що незважаючи на зростання віку обстежуваної когорти з часом, що минув після аварії, найбільш суттєво зростає саме частка дітей, яким у 1986 році було не більш, як 4 роки і щитоподібна залоза яких була найбільш вразлива до дії радіоактивного йоду (рис. 5.19).

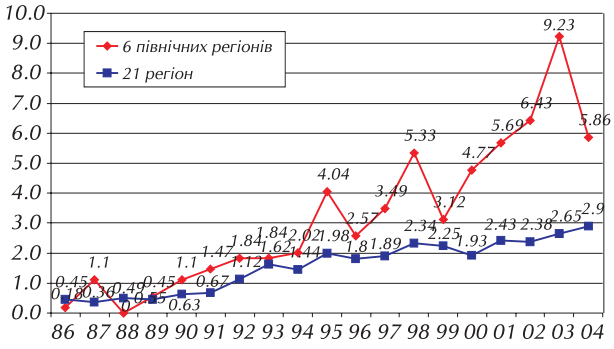


Рисунок 5.18 — Захворюваність на рак щитоподібної залози підлітків (15-18 років на момент аварії на ЧАЕС, на 100 000 відповідної популяції)

Це підтвердилось і спільними дослідженнями з НЦРМ АМН України (керівник досліджень професор І.А.Ліхтарьов), які встановили, що після мінімального латентного періоду без ознак збільшення захворюваності на тироїдний рак (1986–1989 рр.), починаючи з 1990 р., саме у дітей 0–4 років на час аварії зареєстровано постійне зростання додаткової захворюваності (зареєстрована захворюваність мінус розрахований спонтанний рівень захворюваності) практично в усіх дозових зонах. Найбільш виражене зростання виявлено при найвищому середньому рівні опромінення щитоподібної залози — 1 Гр і вище (рис. 5.20).

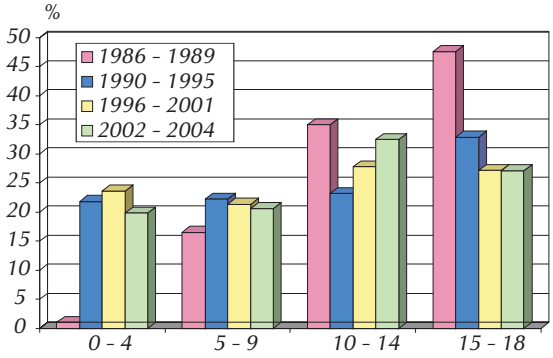


Рисунок 5.19 — Розподіл випадків раку щитоподібної залози в залежності від віку пацієнтів на момент аварії на ЧАЕС

За віком на час операції пацієнти означених вікових груп розподілялися таким чином: 448 були дітьми до 15 років (292 Ж, 156 Ч; Ж:Ч=1,9:1); 516 були підлітками, оперованими у віці 15-18 років (360 Ж, 156 Ч; Ж:Ч=2,3:1) і 2430 були молодими дорослими віком 19-34 років (1998 Ж, 432 Ч; Ж:Ч=4,6:1). Якщо додати 110 випадків серед дітей і підлітків, народжених після Чорнобильської катастрофи у 1987 р. і пізніше (77 Ж, 33 Ч; Ж:Ч=2,3:1), то кількість випадків тироїдного раку, занесених до реєстру складає 3504 (рис. 5.21). При цьому співвідношення жінки:чоловіки зростає зі збільшенням віку пацієнтів на час операції.

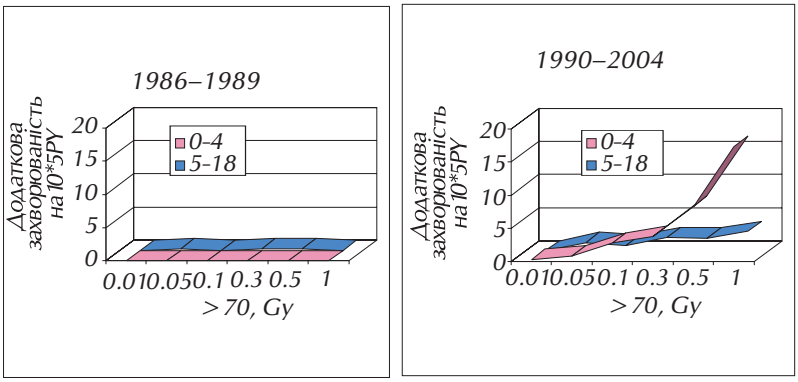


Рисунок 5.20 — Дозова залежність додаткової захворюваності на рак щитоподібної залози серед вікових груп 0-4 та 5-18 років на час аварії на ЧАЕС для п'яти північних регіонів України (Київська обл., м. Київ, Житомирська, Чернігівська, Черкаська та Рівненська області)



Рисунок 5.21 — Кількість випадків раку щитоподібної залози дітей та підлітків України (0-18 років на момент аварії на ЧАЕС)

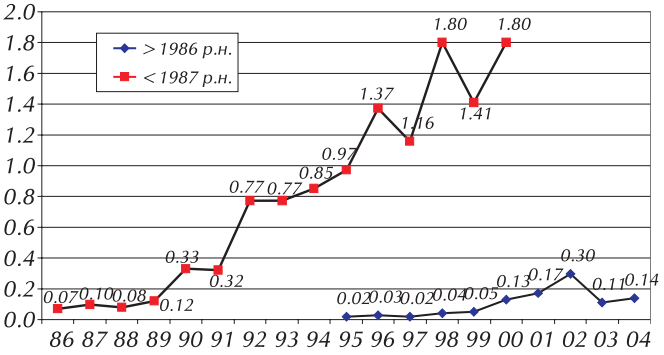


Рисунок 5.22 — Захворюваність на рак щитоподібної залози дітей України (0–14 років на час операції, на 100 000 відповідної популяції)

Найвищий темп зростання захворюваності спостерігався у дітей, оперованих в віці до 15 років, починаючи з 1990 р. Так, захворюваність на 100 тисяч дітей в цілому по Україні в 1986-1989 рр. коливалась від 0,07 до 0,10 (0,08 в середньому). В 1990–1995 рр. цей показник зріс у 4,8 рази (0,38) і в 1996–2001 рр. в 4,5 рази (0,36) в порівнянні з 1986–1989 рр.. Максимальною захворюваність була в 1996 р. (0,55). В наступні роки захворюваність у групі дітей, оперованих у віці до 15 років, знижувалась.

Між тим, коли розглядати захворюваність окремо серед дітей, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи, тобто народжених до 1987 р., і серед тих, що народилися після аварії в 1987 і наступних роках, стає очевидним (рис. 5.22), що в групі опромінених дітей зменшення захворюваності після 1996 року не спостерігалося, напроти, в 1998–2000 рр. мали місце навпаки показники. В 2001 р. діти, народжені до

аварії, перейшли у групу підлітків, а виявлені два випадки мали місце у дітей, що перебували у пренатальному розвитку в 1986 р. В той же час, серед дітей, народжених після аварії, тобто неопромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи, середня захворюваність на 100 тисяч в 1995–2001 рр. практично не відрізнялась від показників 1986–1989 рр. і дорівнювала 0,07. Однак, слід взяти до уваги, що середній показник 2002–2004 рр. (0,18) в 2,6 раза перевищує попередній і потребує подальшої уваги.

Значне зростання захворюваності по групі дітей, народжених до аварії, які були оперовані у віці до 15 років, спостерігалося, головним чином, за рахунок найбільш забруднених радіоізотопами йоду, регіонів України (рис. 5.23). У цих 6 регіонах захворюваність у 1986–1989 рр. дорівнювала 0,10 і практично не відрізнялася від такої у решті 21 регіоні (0,08). В 1990–1995 рр. показник захворюваності у найбільш постраждалих регіонах збільшився до 2,24, і у 7,7 раза перевищував такий на решті території країни (0,29). В 1996–2000 рр. захворюваність у 6 регіонах становила 4,91 і також в 7 разів перевищувала показник по 21 регіону (0,70).

У неопромінених дітей (народжені в 1987 р. і пізніше) такої різниці в означені роки не спостерігалося (рис. 5.24). В 1995–2001 рр. середня захворюваність в 6 регіонах складала 0,10, а в 21 регіоні — 0,08, а в 2002–2004 рр. — 0,31 і 0,15 відповідно. Безумовно, той факт, що захворюваність в 6 регіонах в останні три роки спостереження в 2,1 раза перевищила таку на решті території потребує подальшого спостереження і аналізу.

Аналіз захворюваності на тиреоїдний рак серед підлітків, народжених до аварії, і оперованих у віці 15–18 років показав, що її вірогідне зростання виявилося пізніше, ніж у дітей, з 1994 р., і було менш вираженим (рис. 5.25). В порівнянні з 1986–1989 рр., коли середня захворюваність складала 0,40 на 100 тисяч підлітків (на час операції), таке зростання в 1990–1995 рр. становило 1,9 раза (0,76), в 1996–2001 рр. — 3,4 раза (1,36) і в 2002–2004 рр. 4,7 раза (1,87). Крім того, з 2002 р. серед оперованих підлітків з'явились особи, народжені після аварії, захворюваність серед яких у 2002–2004 рр. була значно нижчою і дорівнює ала 0,75.

В 6 найбільш забруднених регіонах захворюваність підлітків, народжених до аварії, первищувала таку на решті території в 2,7 рази в 1990–1995 рр. (1,55 проти 0,57), в 5,0 разів в 1996–2001 рр. (3,83 проти 0,76) і в 4,1 раза в 2002–2004 рр. (4,83 проти 1,17), тобто, різниця в захворюваності підлітків на рак щитоподібної залози між 6 і 21 регіонами збільшувалась з часом, що пройшов після аварії (рис. 5.26).

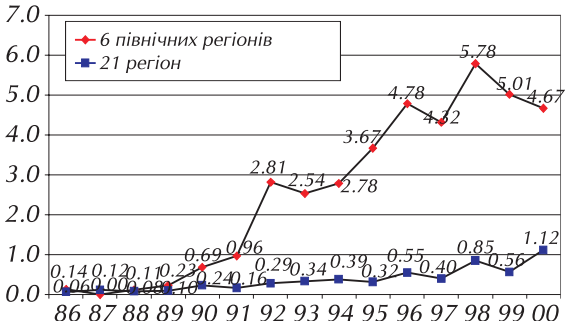


Рисунок 5.23 — Захворюваність на рак щитоподібної залози дітей, народжених до 1987 р. по регіонах України (на 100 000 відповідної популяції)

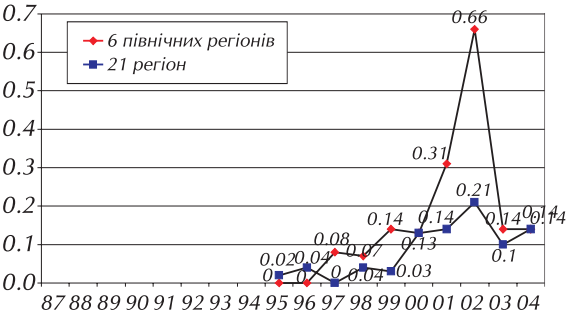


Рисунок 5.24 — Захворюваність на рак щитоподібної залози дітей, народжених у 1987 р. та у наступні роки по регіонах України (на 100 000 відповідної популяції)

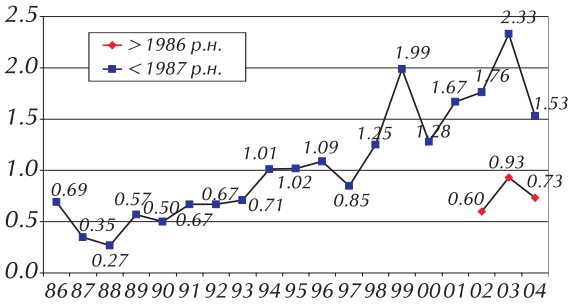


Рисунок 5.25 — Захворюваність на рак щитоподібної залози у підлітків 15–18 років на момент операції (на 100 000 відповідної популяції)

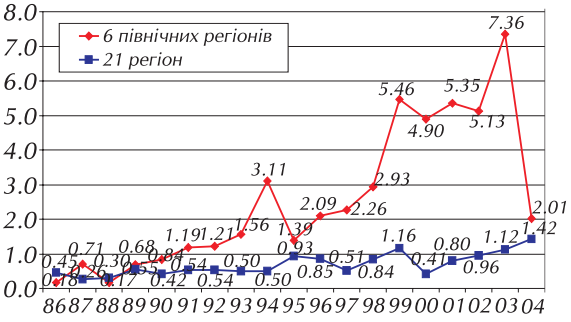


Рисунок 5.26 — Захворюваність на рак щитоподібної залози підлітків, народжених до 1987 року по регіонах України (на 100 000 відповідної популяції)

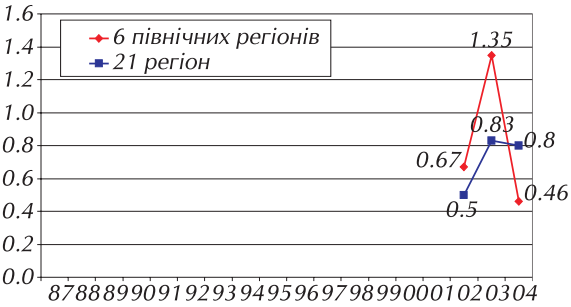


Рисунок 5.27 — Захворюваність на рак щитоподібної залози підлітків, народжених у 1987 р. та у наступні роки по регіонах України (на 100 000 відповідної популяції)

У оперованих в 2002–2004 рр. підлітків, народжених після аварії, така різниця була несуттєвою: 0,83 проти 0,71 (рис. 5.27).

Додатково ми розглянули окремо кількість випадків і захворюваність серед осіб, народжених у 1986 р. (рис. 5.28, 5.29). До цієї групи ввійшли ті що народилися до 26 квітня і на час аварії їм було менш, ніж 4 місяці, і ті що народилися після 26 квітня і перебували на час аварії "in utero". За віком на час операції народжені у 1986 р. були дітьми до 2000 р. і перейшли до групи підлітків у 2001–2004 рр. Порівняльний аналіз показав, що в наведеній когорті захворюваність постійно знаходилась на дещо нижчому рівні, ніж у дітей до 2001 р. чи у підлітків протягом 2001–2004 рр., народжених до аварії, але значно перевищувала таку у народжених після аварії. Тобто включення такої когорти до опромінених є цілком правомірним, тому що протягом всього післячорнобильського періоду за наведеними показниками вона суттєво не відрізнялась від народжених до 1986 р.

Кількість випадків тироїдного раку у молодих дорослих, вік яких на час аварії не перебільшував 18 років, за період 1987–2004 рр. складала 2430 (рис. 5.30). Вік таких пацієнтів на час операції збільшувався від 19 у 1987 р. до 36 у 2004 р. Захворюваність на 100 тисяч відповідної популяції на час операції у 1987–1989 рр. дорівнювала 0,55. В 1990–1995 рр. вона зросла в 1,9 раза (1,02), в 1996–2001 рр. — у 3,7 раза (2,05) і в 2002–2004 рр. — в 4,8 раза (2,63) в порівнянні з 1987–1989 рр. (рис. 5.31).

В 6 найбільш забруднених регіонах захворюваність у молодих дорослих на час операції перевищувала таку в 21 регіоні в 1,8 раза у 1990–1995 рр. (1,72 проти 0,95), в 2,5 раза в 1996–2001 рр. (4,00 проти 1,57) і в 3,0 раза в 2002–2004 рр. (5,7 проти 1,88). Тобто, різниця між 6 і 21 регіонами в захворюваності молодих дорослих була найнижчою в порівнянні з дітьми і підлітками на час операції і ставала вірогідною лише з 1998 р. (рис. 5.32).

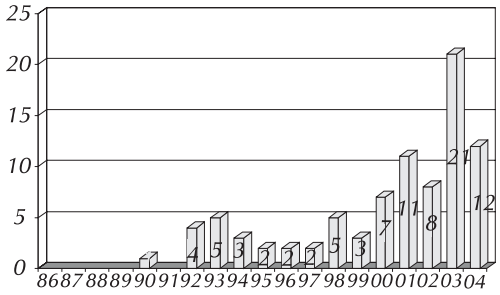


Рисунок 5.28 — Кількість випадків раку щитоподібної залози за віком на час операції (пацієнти, народжені у 1986 р.)

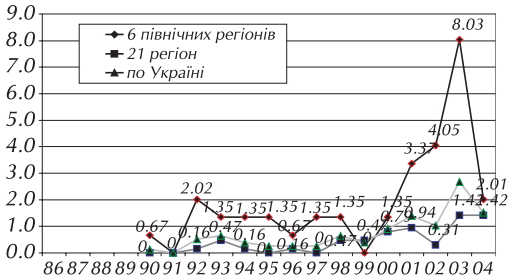


Рисунок 5.29 — захворюваність на рак щитоподібної залози у пацієнтів, народжених в 1986 р. (на 100000 відповідного населення)

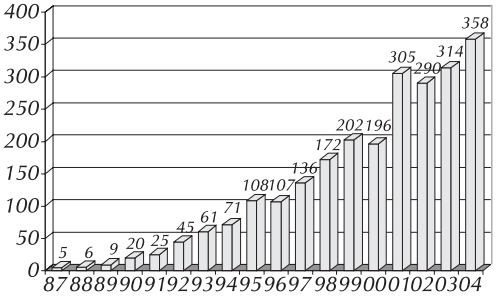


Рисунок 5.30 — Кількість випадків раку щитоподібної залози у пацієнтів 19–36 років (0–18 років на момент аварії на ЧАЕС)

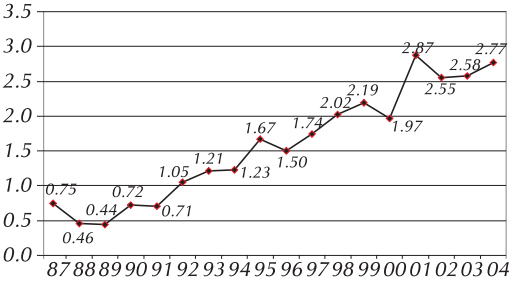


Рисунок 5.31 — Захворюваність на рак щитоподібної залози у пацієнтів 19–36 років (на 100000 відповідного населення)

Таким чином, в післячорнобильський період, починаючи з 1990 р., встановлене суттєве зростання числа випадків і захворюваності на рак щитоподібної залози у когорті від 0 до 18 років на час аварії, особливо у дітей 0–14 років на час аварії. За віком на час операції зростання захворюваності на тироїдний рак спостерігалось в усіх вікових групах: дітей до 15 років, підлітків 15–18 років і молодих дорослих 19–34 років. Ступінь зростання захворюваності була найвищою у дітей, оперованих у віці до 15 років. Суттєве збільшення захворюваності серед дітей зафіксовано, починаючи з 1990 р., головним чином у 6 північних регіонах, найбільш забруднених радіоізотопами йоду. Співвідношення жінки:чоловіки зростало з віком пацієнтів як на час аварії, так і на час операції.

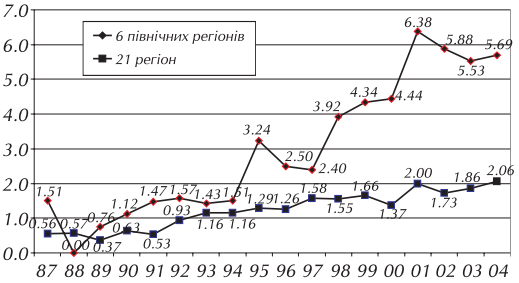


Рисунок 5.32 — Захворюваність на рак щитоподібної залози у пацієнтів 19–36 років по регіонах України (на 100000 відповідного населення)

Удосконалення патоморфологічної діагностики раку щитоподібної залози, створення банку тканин пухлин щитоподібної залози

Наявність клініко-морфологічного реєстру випадків раку щитоподібної залози вимагала також створити банк гістологічних препаратів тироїдних карцином для підтвердження та експертизи якості патоморфологічної діагностики. Для цього були зібрані архівні та поточні біоптати пухлин, позапухлинної тканини, метастазів пухлин у лімфатичні вузли (у вигляді парафінових блоків і гістологічних препаратів) всіх випадків Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П. Комісаренка АМН України та доступних випадків інших клінік України. Аналіз карцином проводився згідно до Класифікації ВООЗ [1], внаслідок чого значна кількість діагнозів "фолікулярна карцинома" була реверифікована як "папілярна карцинома". Слід підкреслити, що додаткова верифікація патоморфологічних діагнозів випадків, оперованих в інших клініках України, проводиться нами постійно і зараз при надходженні пацієнтів для післяопераційного обстеження і лікування радіойодом.

Для остаточної верифікації за нашою ініціативою в 1993–1997 рр. була організована додаткова міжнародна експертиза препаратів карцином щитоподібної залози, до якої були залучені провідні міжнародні експерти-патологи: професор Пенсільванського університету США V.LiVolsi (150 випадків карцином) та професор Кембріджського університету Великобританії E.D.Williams (450 випадків). В 98% випадків встановлений нами діагноз було підтвержено. Проведення вказаної міжнародної експертизи довело світовому науковому співтовариству вірогідність зростання захворюваності на рак щитоподібної залози у дітей України після аварії на ЧАЕС та переконало в якості морфологічної діагностики тироїдних карцином в Україні.

Враховуючи виключну цінність для світової науки і бажання всебічно дослідити тироїдні карциноми, постраждалими країнами (Україною, Бєларусією і Росією) за підтримки Європейської комісії, ВООЗ, Національного інституту раку США та благодійного фонду Сасакава Японії, у 1998 році було створено міжнародний банк тканин післячорнобильських пухлин та нуклеїнових кислот, виділених з тканини таких пухлин. Усі випадки, які заносяться до банку, оперуються в ІЕОР і підлягають обов'язковій експертизі діагнозів міжнародною групою експертів-патологів (Професори В. Лі Волсі, США; Д. Вільямс, Великобританія, Х. Розаі, США; С. Ітo, Японія; Т. Богданова, Україна та доктор мед. наук О. Абросімов, Росія), створеною за проектом: "Чорнобильський банк тканин Співдружності Незалежних Держав — Міжнародні наукові ресурси (ЧБТСНД)". Практично всі діагнози випадків з України підтверджені.

На сьогодні українська частина банку (база даних більш, ніж на 1000 випадків, парафінові блоки і гістологічні препарати від усіх випадків, заморожені зразки тканини пухлин, метастазів і позапухлинної тканини більш, ніж 800 випадків, екстракти РНК і ДНК більш, ніж 300 випадків) зосереджена в Інституті ендокринології і обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України і є основою для поточних і майбутніх спільних наукових проектів з провідними науковими центрами світу.

Загальні патоморфологічні дані

Пацієнти, народжені у 1985–1968 рр.

Морфологічний аналіз було виконано на 1342 випадках тироїдних карцином, які були видалені у пацієнтів 4–36 років (їхній вік на час аварії не перевищував 18 років) в ІЕОР (1003 випадки) чи надійшли для консультативного патоморфологічного заключення з інших клінік України з наданням гістологічних препаратів і парафінових блоків (339 випадків). Аналіз було виконано окремо для 3 вікових груп на час операції (діти 4–14 років,

підлітки 15–18 років і молоді дорослі 19–34 років) і для всіх пацієнтів 1985-1968 років народження в цілому для 3 періодів: 1990–1995 рр., 1996–2001 рр. і 2002 рр. Співвідношення жінки:чоловіки становило у дітей 1,8:1 (176:96), 1,9:1 у підлітків (148:77) і 4,3:1 у молодих дорослих (687:158), що майже співпадало з показниками для означених вікових груп по Україні в цілому.

Проведений аналіз показав, що для всіх вікових груп і в усі періоди спостереження більш, ніж 90% випадків становили папілярну карциному (рис. 5.33). Декілька нижчий відсоток (88,2%) зреєстровано лише в групі молодих дорослих у 2002–2004 рр. Фолікулярна карцинома мала місце в 3,3% випадків у дітей, в 6,2% — у підлітків і в 6,5% випадків у молодих дорослих протягом всього періоду спостереження. Виявлялося збільшення відсотку фолікулярних карцином з часом від 3% у 1990–1995 рр. до 9,1% в 2002–2004 рр., що може означати, як і вікову залежність, так і свідчити за поступове зростання відсотку пухлин з більш довгим, в порівнянні з папілярними карциномами, латентним періодом розвитку. Невелика кількість випадків в цій групі поки ще не дає підстав для вагомих висновків. Медулярна карцинома спостерігалася в 3,7% випадків у дітей і в 1,4% — у молодих дорослих, залежності від віку або періоду спостереження не простежувалося, оксифільноклітинна карцинома була виділена в 3 випадках тільки у молодих дорослих в останньому періоді спостереження. Анапластична карцинома була зафіксована лише у двох випадках у підлітків протягом періоду 1990–1995 рр. Наведені дані чітко встановили, що в переважній кількості випадків тироїдині карциноми у пацієнтів, які були дітьми і підлітками на час аварії, наведені папілярними карциномами, гістологічні особливості яких буде розглянуто більш детально у наступному підрозділі.

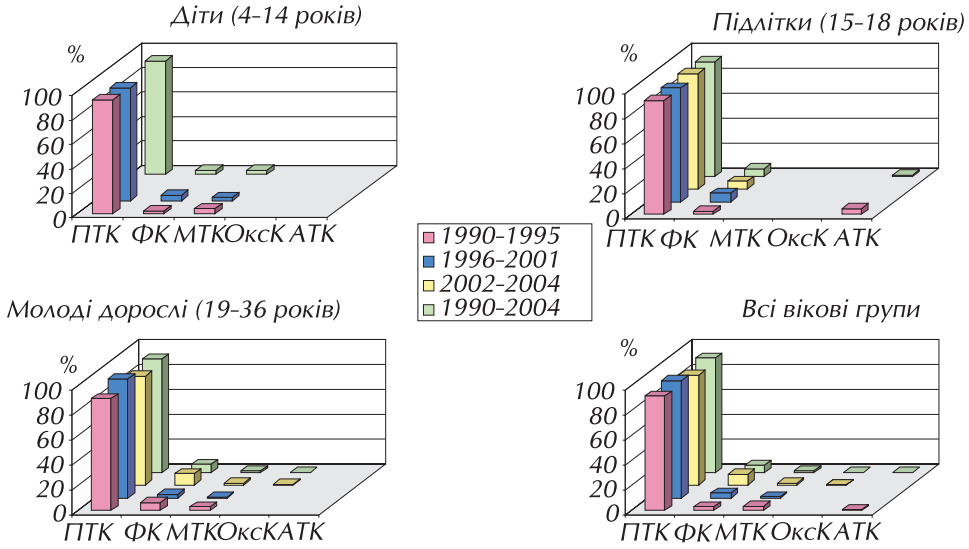


Рисунок 5.33 — Основні типи карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених у 1968–1985 рр. (1342 випадки за 1990–2004 рр.)

Фолікулярні карциноми завжди являли собою солітарні інкапсульовані вузли переважно мікрофолікулярної будови з ділянками солідного росту. Ядра, на відміну від папілярних карцином, щільні, з відносно рівними контурами. Капсула вузлів, як правило, потовщена, з ознаками інвазивного росту в її товщу клітин пухлини. Підставою для встановлення діагнозу послужили знайдені ознаки інвазії клітин пухлини до кровоносних судин капсули.

Медулярні карциноми виглядали як неінкапсульовані пухлини з ознаками розповсюдження усередині залози і інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин. В 1 випадку пухлина була інкапсульована з ознаками інвазивного росту за межі капсули вузла. Спостерігалася переважно альвеолярно-солідна гістологічна будова. Клітини виглядали округлими чи веретеновидними з щільними ядрами. Для остаточного діагнозу необхідно проводити імуногістохімічний метод дослідження з антитілами до кальцитоніну, який був налагоджений та постійно використовується в лабораторії морфології ендокринної системи інституту. В усіх випадках медулярної карциноми реакція з антитілами до кальцитоніну була позитивною. Інтенсивно позитивна реакція до кальцитоніну простежувалась також при застосуванні методу in situ гібридизації.

До оксифільноклітинних карцином ми відносили неінкапсульовані чи частково інкапсульовані пухлини, наведені виключно оксифільними клітинами. Вони мали переважно солідну будову, ознаки інтратироїдного розповсюдження і судинної інвазії. Відсутність чи нерегулярність капсули не дозволяла віднести такі пухлини до фолікулярних, а відсутність характерних змін з боку ядер клітин — до папілярних.

Анапластична карцинома була знайдена у 2 підлітків 18 років. Такі пухлини характеризувалися поліморфною будовою: веретено-, крупно- та дрібноклітинною, на фоні інтенсивної інвазії клітин пухлини до численних кровоносних судин капсули та самої пухлини. Для диференційної діагностики таких пухлин ми запроваджуємо імуногістохімічні методи з антитілами до тироглобулуну, кальцитоніну, цитокератинів та загального лімфоцитарного маркера CD45. Тільки відсутність позитивної реакції з антитілами до тироглобуліну, кальцітонину і CD45 на тлі позитивної реакції з антитілами до цитокератинів дозволяє остаточно верифікувати анапластичну епітеліальну карциному.

Розмір пухлин і головні гістологічні характеристики, які відображують їхню інвазивність (ознаки екстратироїдного розповсюдження і метастатичного ураження лімфовузлів шиї), проаналізовано на 1003 випадках за наявності інформації при макроописі препарату про розмір новоутворення (виключно випадки, оперовані в Інституті ендокринології і обміну речовин). Такий аналіз виконано окремо для трьох головних типів тироїдних карцином: папілярних (931 випадок), фолікулярних (57 випадків) і медулярних (15 випадків).

Серед папілярних карцином для всіх вікових груп і усіх періодов спостереження найчастіше виявлялися пухлини розміром від 1 до 3 см у діаметрі (рис. 5.34). В усіх вікових групах мали місце окремі випадки пухлин, за розміром — 5 см. Серед 931 випадку папілярної карциноми 8 випадків у дітей (3,4%), 21 — у підлітків (14,6%) і 88 — у молодих дорослих (16,0%) були наведені пухлинами до 1 см за розміром. Загалом в усіх вікових групах було виявлено 117 таких пухлин, що складало 12,6%. Слід звернути особливу увагу, що протягом 1996–2001 рр. і 2002–2004 рр. відсоток "маленьких" пухлин суттєво зростав. Якщо в 1990–1995 було виявлено тільки 8 "маленьких" пухлин серед 196 папілярних карцином (4,1%), то в 1996–2001 рр. їхня кількість зросла до 49 серед 416 (11,8%), що перевищило попередній показник у 2,9 рази. В 2002–2004 рр. кількість пухлин до 1 см за розміром вже дорівнювала 60 серед 319 (18,8%), що в 4,6 рази перевищувало показник 1990–1995 рр. Збільшення відсотку "маленьких" пухлин з часом, що минув після аварії, з нашої точки зору, є відображенням інтенсифікації скринінгу, тому що проведені скринінгові дослідження за Українсько-Американським тироїдним проектом виявили після першого обстеження 23,3% "маленьких" папілярних карцином (10 серед 43 оперованих випадків, виявлених в 1998–2000 рр. серед 13243 обстежених). При проведенні другого циклу скринінгу кількість таких пухлин складала 8 серед 21 оперованого випадку, виявлених при обстеженні 11559 пацієнтів у 2001–2003 рр., тобто відсоток "маленьких" пухлин збільшився до 38,1% [2].

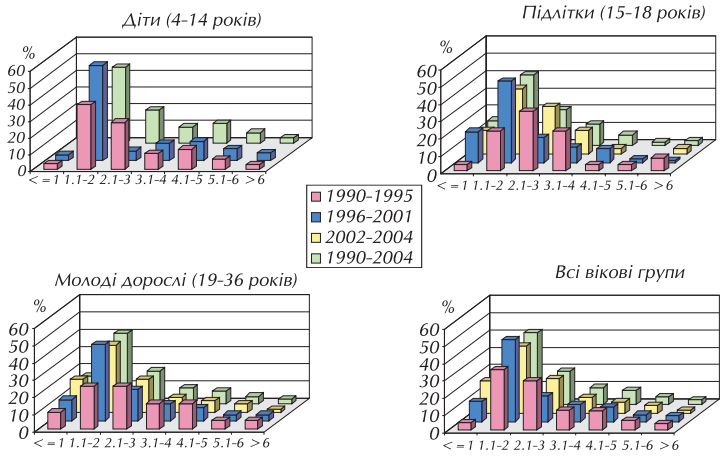


Рисунок 5.34 — Розмір папілярних карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених у 1968–1985 рр. (931 випадок за 1990–2004 рр.)

Аналіз ознак інвазивного росту папілярної карциноми за межі капсули залози, що дозволяє віднести таку пухлину до Т4 категорії за TNM класифікацією в залежності від розміру пухлини встановив, що у дітей карциноми любого розміру частіше відносилися до Т4 категорії, ніж у підлітків і молодих дорослих (рис. 5.35). Навіть два випадки серед 8 карцином розміром до 1 см у дітей (25,0%) мали ознаки екстратироїдного розповсюдження і відносилися до Т4 категорії. Однак, "маленькі" пухлини виявляли ознаки інвазивного росту за межі капсули залози і у старших за віком пацієнтів: в 14,3% — у підлітків і в 12,5% — у молодих дорослих. Серед пухлин більших за розміром, ніж 1 см, у дітей практично за умов будь-якого розміру більшість відносилася до Т4 категорії в обидва періоди: 1990–1995 рр. і 1996–2000 рр. (в 2001 і 2002 рр. діти, народжені до 1986 р. перейшли до підліткового віку). Серед підлітків і молодих дорослих до категорії Т4 частіше відносилися пухлини більші за розміром, ніж 3 см. Слід звернути увагу, що відсоток папілярних карцином з ознаками екстратироїдного розповсюдження серед усіх 931 випадків зменшувався з часом, що минув після катастрофи незалежно від розміру. Таким чином, ознаки інвазивного росту папілярної карциноми залежали від віку пацієнта на час операції і від часу, що минув після Чорнобильської катастрофи.

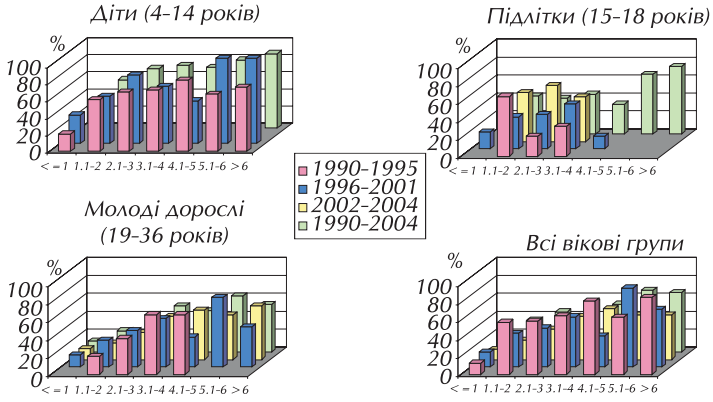


Рисунок 5.35 — Екстратироїдне розповсюдження (Т4 категорія за TNM класифікацією) та розмір папілярних карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених у 1968–1985 рр. (931 випадок за період 1990–2004 рр.)

Слід зважити на той факт, що мінімальний розмір пухлини (до 1 см) не виключає і розвиток регіональних метастазів, які були морфологічно виявлені у дітей в 12,5% випадків (1 серед 8), у підлітків в 19,0% (4 серед 21) і у молодих дорослих в 15,9% випадків (14 серед 88). В усіх вікових групах відсоток регіональних метастазів зростає при збільшенні розміру пухлини (рис. 5.36). Найвищий відсоток регіональних метастазів протягом всього періоду спостереження зареєстровано у дітей (68,6%) і найнижчий — у молодих дорослих (35,6%). Серед усіх 931 досліджених карцином відсоток випадків з наявністю регіональних метастазів зменшувався з часом, що минув після катастрофи, незалежно від розміру пухлини. Тобто, наявність регіональних метастазів, так само, як і ознаки екстратироїдного розповсюдження пухлини, залежали від віку пацієнта на час операції і від часу, що минув після Чорнобильської катастрофи.

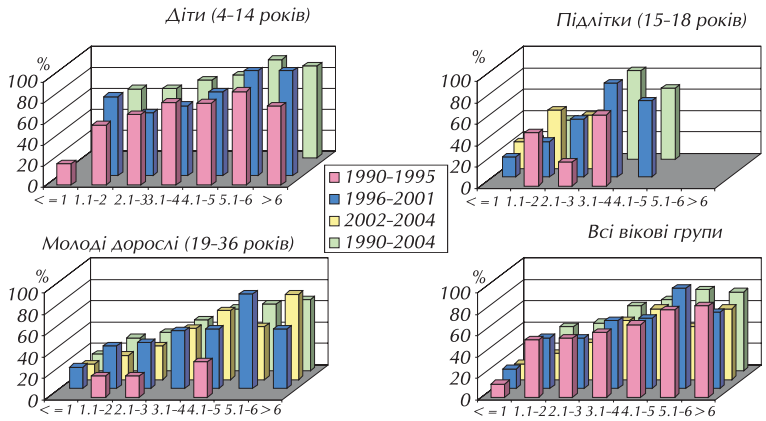


Рисунок 5.36 — Частота регіонарних метастазів (N1a,b категорія за TNM класифікацією) та розмір папілярних карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених у 1968-1985 рр. (931 випадок за період 1990–2004 рр.)

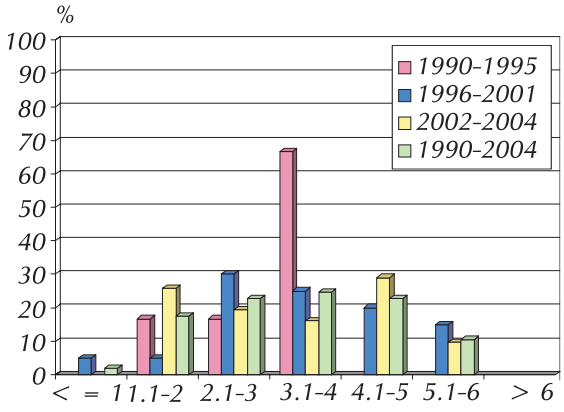


Рисунок 5.37 — Розмір фолікулярних карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених у 1968–1985 рр. (57 випадків за період 1990–2004 рр.)

Розміри 57 фолікулярних карцином розглянуті в цілому серед усіх пацієнтів 1985–1968 рр. народження. Тільки один випадок за розміром до 1 см визначився в період 1996–2001 рр., що складало 1,8% від загальної кількості (рис. 5.37). Фолікулярні карциноми були загалом більшого розміру, ніж папілярні: 57,9% випадків перевищували за розміром 3 см, в той час, як серед 931 випадку папілярних карцином тільки 25,8% були завбільшки 3 см. В протилежність папілярним, фолікулярні карциноми мали менш виражені морфологічні ознаки агресивної біологічної поведінки. Тільки в двох випадках (1997 і 2003 рр.) мали місце фолікулярні карциноми розміром 5,2 см і 4,4 см з ознаками екстратироїдного розповсюдження у прилеглі м'які тканини. Крім того, у випадку 1997 р. мали місце ознаки інвазивного росту в трахею і метастатичного ураження лімфовузлів, безпосередньо прилеглих до щитоподібної залози.

Розміри 13 медулярних карцином також розглянуті в цілому серед усіх пацієнтів 1985–1968 рр. народження. Серед цих випадків дві пухлини розміром до 1 см були виявлені у 2002 і 2003 рр., що становило 13,3% від загальної кількості випадків (рис. 5.38). Медулярні карциноми були гетерогенні за розміром, але частіше, ніж папілярні: були за розміром понад 3 см (40,0%). 6 випадків серед 15 (40,0%) мали ознаки інвазивного росту за межі капсули залози і були віднесені до категорії T4, 7 серед 15 випадків (46,7%) мали регіональні метастази (N1a,b категорії).

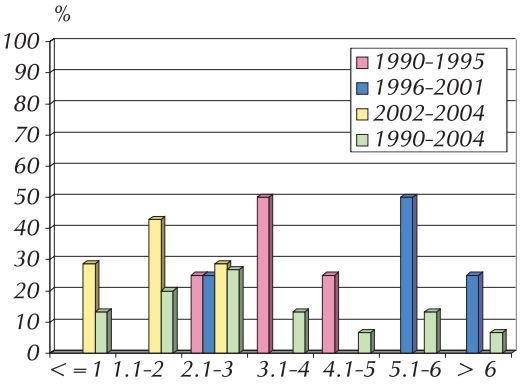


Рисунок 5.38 — Розмір медулярних карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених у 1968–1985 рр. (15 випадків за період 1990-2004 рр.)

Пацієнти, народжені в 1986 р.

Морфологічний аналіз проведено на 57 випадках. 27 серед 57 пухлин були видалені у дітей віком до 15 років (17 були народжені до 26.04.1986 р. і 10 — після цієї дати), і 30 пухлин видалені у підлітків 15–18 років (18 були народжені до 26.04.1986 р. і 12 — після цієї дати). Загалом, 35 тироїдних карцином (21 Ж і 14 Ч, Ж:Ч=1,5:1) були видалені у пацієнтів, народжених до 26.04.1986 р. (1 серія), і 22 (12 Ж і 10 Ч, Ж:Ч=1,2:1) — у пацієнтів, народжених після цієї дати (2 серія).

Отримані дані свідчать, що переважна кількість випадків в обох серіях були папілярною карциномою: 88,6% випадків від пацієнтів, народжених до Чорнобильської аварії, і 77,3% випадків від пацієнтів, які перебували “in utero” підчас аварії. Фолікулярна карцинома визначена в 3 випадках 1 серії і в двох — 2 серії. Медулярна карцинома мала місце в 2 випадках (по одному в кожній серії). Крім того, в 2 випадках другої серії мала місце оксифільноклітинна карцинома (рис. 5.39). Таким чином, розподіл карцином за типом виглядає більш широким у пацієнтів групи “in utero” в порівнянні з пацієнтами народженими до 26.04.86, але кількість випадків в групі “in utero” надто мала для обґрунтованих висновків.

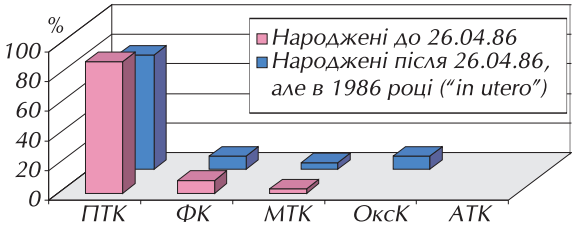


Рисунок 5.39 — Основні типи карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених в 1986 р. (57 випадків)

Розподіл папілярних карцином за розміром суттєво не відрізнявся в обох серіях, так само, як і не мали суттєвих відмінностей ознаки екстратироїдного розповсюдження пухлин чи частота метастатичного ураження регіональних лімфовузлів (рис. 5.40). Найбільший відсоток в обох серіях складали папілярні карциноми розміром від 1,1 до 3 см, і такі пухлини частіше мали ознаки інвазивного росту за межі капсули залози і метастатичного ураження лімфовузлів шиї.

Таким чином, у пацієнтів 1986 р. народження, незалежно від того народились вони до чи після аварії, переважають папілярні карциноми з подібними ознаками інвазивого росту і ураження регіональних лімфовузлів.

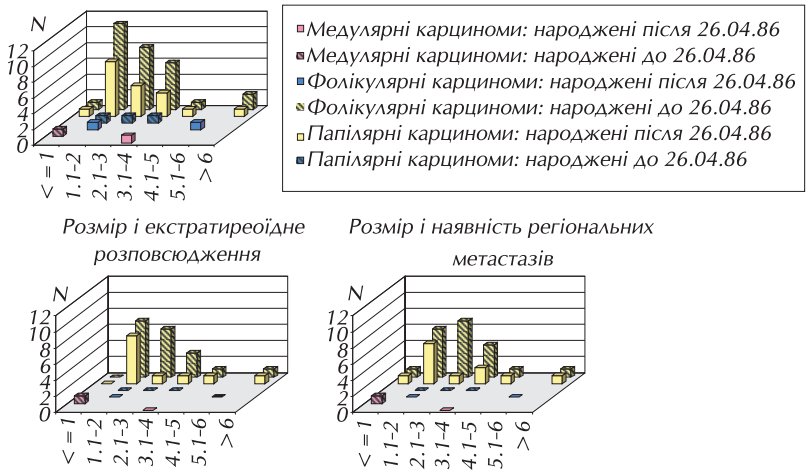


Рисунок 5.40 — Розміри карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених в 1986 р. (53 випадки)

Пацієнти, народжені в 1987 році та пізніше

Морфологічний аналіз проведено у 87 випадках, серед яких 68 були видалені у дітей 5–14 років (45 Ж і 23 Ч, Ж:Ч=1,9:1) і 19 — у підлітків 15–18 років (12 Ж і 7 Ч, Ж:Ч=1,7:1). 69 серед 88 досліджених випадків чи 79,3% були наведені папілярною карциномою, 14 випадків (16,1%) — фолікулярною карциномою і 4 випадки (4,6%) — медулярною карциномою (рис. 5.41). Різниця у розподілі типів тироїдних карцином у двох групах практично відсутня, що надає можливість розглядати їх разом при подальшому аналізі. Заслуговує на особливу увагу значно вищий відсоток фолікулярної карциноми (16,1%) в порівнянні з таким у дітей і підлітків, народжених до аварії (3,3% і 6,2% відповідно).

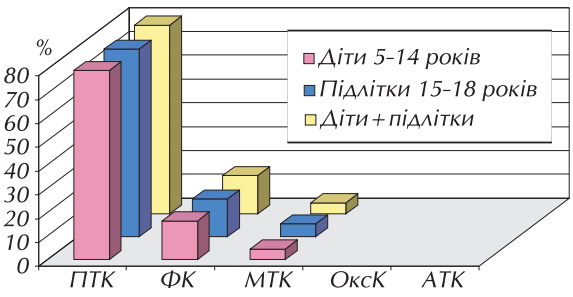


Рисунок 5.41 — Основні типи карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених в 1987 р. і наступних роках (88 випадків)

При аналізі папілярних карцином за розміром (рис. 5.42), звертав увагу вищий відсоток "маленьких" пухлин розміром до 1 см (12,9%) в порівнянні з пухлинами такого ж розміру у дітей, народжених до аварії: 3,4%. Між тим, "маленькі" папілярні карциноми у дітей, народжених до аварії, частіше мали ознаки екстратироїдного росту, а також відрізнялись наявністю регіональних метастазів у 12,5% випадків. У дітей, народжених після аварії, жодна з 8 "маленьких" пухлин не мала метастазів до лімфовузлів.

Між тим, розподіл папілярних карцином з ознаками екстратироїдного розповсюдження при розмірах більш, ніж 1 см, у дітей 1987 і послідуючих років народження подібний до такого у дітей, народжених до аварії.

Така ж тенденція простежувалась і при порівнянні пухлин розміром більш, ніж 1 см, за наявності регіональних метастазів, але в цілому по групі дітей, народжених до аварії, тобто незалежно від розміру пухлини, відсоток випадків з наявністю регіональних метастазів (68,6%) дещо перевищує такий показник у дітей, народжених після аварії (56,5%).

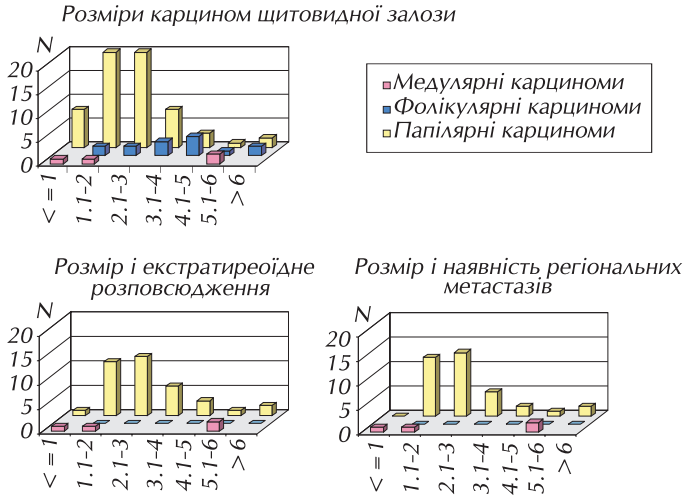


Рисунок 5.42 — Розміри карцином щитоподібної залози у пацієнтів, народжених в 1987 р. і наступних роках (88 випадків)

Таким чином, у пацієнтів, народжених після Чорнобильської катастрофи в 1987 і наступних роках, як і в дітей, народжених до аварії, також переважали папілярні карциноми, які характеризувались вираженими інвазивними властивостями за умов розміру пухлини, понад 1 см. "Маленькі" карциноми розміром до 1 см в означеній групі відрізнялись відсутністю регіональних метастазів. Крім того, в порівнянні з дітьми, народженими до аварії, мав місце значно вищий відсоток фолікулярної карциноми.

В цілому, слід зазначити, що переважна більшість тироїдних карцином у пацієнтів, які були дітьми і підлітками на час аварії, наведена папілярною карциномою. Відмічено також деяке зростання відсотку фолікулярних карцином із збільшенням часу, що минув після аварії.

Зі збільшенням часу, що минув після аварії, у підлітків і молодих дорослих за віком на час операції спостерігалось зростання відсотку "маленьких" папілярних карцином розміром до 1 см.

Екстратироїдне розповсюдження папілярних карцином, наявність регіональних метастазів залежали від віку пацієнтів на час операції і часу, що минув після Чорнобильської катастрофи. Такі показники були найбільш високими у дітей і найбільш низькими у молодих дорослих. В цілому, відсоток випадків з ознаками екстратироїдного розповсюдження і наявністю регіональних метастазів знижувався з часом, що минув після аварії, незалежно від розміру пухлин.

У пацієнтів 1986 року народження, незалежно від того народились вони до чи після аварії, переважають папілярні карциноми з подібними ознаками інвазивого росту і ураження регіональних лімфовузлів.

У пацієнтів, народжених після Чорнобильської катастрофи в 1987 і наступних роках, як і в дітей, народжених до аварії, також переважали папілярні карциноми, які характеризувались вираженими інвазивними властивостями за умов розміру пухлини, що перевищував 1 см. "Маленькі" карциноми розміром до 1 см в означеній групі відрізнялись відсутністю регіональних метастазів. Крім того, в порівнянні з дітьми, народженими до аварії, мав місце значно вищий відсоток фолікулярної карциноми. Однак, подібні порівняння носять попередній характер і потребують подальшого накопичення даних.

Патоморфологічна характеристика різних підтипів папілярної карциноми

Гістологічний аналіз з оцінкою підтипу пухлини проведено в усіх 1237 випадках папілярної карциноми, видалених у пацієнтів, народжених у 1985–1968 рр. (0–18 років на час Чорнобильської катастрофи). Випадки дітей, що народилися у 1986 році чи після Чорнобильської катастрофи, до цього аналізу не включено. Аналіз проведено за віком пацієнтів на час операції (253 випадки складали діти 4–14 років, 209 — підлітки 15–18 років і 775 випадків — молоді дорослі 19–36 років) у трьох періодах спостереження: 1990–1995 рр.; 1996–2001 рр. і 2002–2004 рр.

За гістологічною будовою досліджені папілярні карциноми було розподілено на слідуючі підтипи чи варіанти: папілярний, фолікулярний, солідний, змішаний і дифузно-склерозуючий. Змішаний варіант, в свою чергу, ми розподіляли на папілярно-фолікулярний, папілярно-солідний, папілярно-солідно-фолікулярний та солідно-фолікулярний.

Типовий папілярний варіант характеризувався наявністю численних папіл, які утворювали специфічні деревовидні розгалуження, в центральній частині яких розташоване фіброваскулярне стебло (рис. 5.43, *див. кольорову вклейку*), присутністю специфічних кальцифікатів, які мають назву псамомних тілець. Характерною особливістю папілярної карциноми є наявність різко просвітлених ядер, що мають вигляд "годинникового скельця". Крім того ядра клітин папілярної карциноми відрізняються наявністю борозенок, цитоплазматичних включень, ознаками нашарування одне на одного. Пухлини такої будови мають чітку вікову залежність, тобто іхній відсоток суттєво збільшується з віком пацієнтів (від 12,3% в середньому за всі періоди спостереження у дітей до 23,4% у підлітків і 38,3% у молодих дорослих).

При фолікулярному варіанті папілярної карциноми типові папіли були поодинокі або зовсім відсутні. Між тим, ядра виражено просвітлені і в них виявлялися цитоплазматичні включення (рис. 5.44, *див. кольорову вклейку*). Ознаки розповсюдження як усередині залози, так і поза її межі виявлялись при фолікулярному варіанті суттєво виразніше у дітей, ніж у підлітків і молодих дорослих. Подібну тенденцію можна прослідкувати і у відношенні інвазивних властивостей: скупчення пухлинних клітин можна бачити у дітей у лімфатичних судинах у 1,6, а в кровоносних — у 1,5 разів частіше, ніж у підлітків і в 2–2,5 рази частіше, ніж у молодих дорослих ($p<0,05$). Слід вказати, що у дітей при даному варіанті практично завжди простежувались ділянки солідної будови, особливо в зонах інвазивного росту пухлини.

Між тим, відсоток пухлин подібної будови має менш виражену вікову залежність, пухлин типової папілярної будови, і коливається від 11,0% до 33,3% в усіх вікових групах в різні періоди спостереження.

В разі солідного варіанту переважали пухлини альвеолярно-солідної будови, інколи з невеликими фолікулярними ділянками (рис. 5.45, *див. кольорову вклейку*). Структура ядер клітин, наявність в них цитоплазматичних включень та борозенок, а також присутність псамомних тілець свідчать про належність таких карцином до папілярних. При порівнянні показників інвазивних властивостей визначилося, що пухлини подібної будови мають ознаки найбільш вираженої агресивної біологічної поведінки у відношенні позатироїдного розповсюдження, судинної інвазії (рис. 5.46, *див. кольорову вклейку*), наявності регіональних метастазів, ніж за умов інших варіантів гістологічної будови папілярної карциноми. Слід зазначити, що карциноми виключно солідної будови загалом частіше зустрічались у дітей, ніж у підлітків і особливо у молодих дорослих: середній показник для дітей складав 18,6%, для підлітків — 11,0% і для молодих дорослих — 5,3%.

Ми вже зазначали, що у дітей солідні ділянки, особливо в зонах інвазивного росту, мали місце практично в усіх випадках фолікулярного варіанту папілярної карциноми. При цьому

показники інвазивного росту за межі капсули залози, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин при вказаних варіантах також подібні. В частині випадків пухлини мали змішану будову, коли було неможливо встановити перевагу солідного чи фолікулярного типу росту. Звідси випливає, що папілярні карциноми солідно-фолікулярної будови були найбільш специфічними для післячорнобильських раків дітей за віком на час операції, що дало підставу поєднати їх у єдиний варіант.

При порівнянні наведеного варіанту з типовим папілярним частіше визначалися ознаки розповсюдження пухлини усередині залози, її проростання за межі залози, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин.

При дифузно-склерозуючому варіанті, який зустрічався в 15 випадках у дітей (5,9%), в 3 випадках у підлітків (1,4%) і в 5 випадках у молодих дорослих (0,6%), визначалися ознаки дифузного розповсюдження осередків пухлини по залозі без наявності локалізованого новоутворення. Осередки пухлини диференціювалися у вигляді острівців у відносно незміненій тироїдній тканині, в склерозованій стромі, у лімфатичних судинах. В усіх випадках мав місце супутній тироїдит, численні псамомні тільця, ознаки плоскоклітинної метаплазії.

В межах спільного Міжнародного проекту з Європейським Співтовариством (ECP-8) проведені також порівняльні дослідження тироїдних карцином дітей України та Великобританії, які не зазнали впливу Чорнобильської катастрофи і були використані як своєрідна контрольна група. При порівнянні даних Реєстрів України за 1990–1994 рр. і Великобританії за 1963–1992 рр. з'ясовано, що в Україні протягом 5 років прооперовано 179 дітей у віці до 15 років (в середньому 36 на рік), а у Великобританії за 30 років — 154 (в середньому 5 на рік). Звідси випливає, що в Україні після Чорнобильської аварії за рік оперовано в середньому в 7 разів більше дітей, ніж у Великобританії. Простежувались суттєві відміни і у віці оперованих пацієнтів. У Великобританії спостерігалось поступове збільшення числа дітей з карциномою, починаючи з 6-річного віку з максимумом у віці 14 років. На протилежність цьому, в Україні різке збільшення числа випадків реєструвалось вже у дітей 8–9 річного віку. Гендерне співвідношення (Ж:Ч) у Великобританії в цілому по серії складало 2,3:1 (при папілярному раці 4,1:1), а в Україні 1,5:1 (1,4:1), що вказувало на значне зміщення у гендерному співвідношенні дітей України в бік збільшення числа хлопчиків з раком щитоподібної залози.

При морфологічному аналізі двох досліджуваних груп пухлин встановлено, що папілярні карциноми складали у дітей Великобританії тільки 68%, а у дітей України — 96%.

Відміни виявлялися і при порівнянні співвідношень головних підтипів папілярної карциноми. Так типовий варіант папілярного раку у Великобританії спостерігався в 6,1 рази частіше ($p < 0,01$), а поєднаний солідно-фолікулярний, навпаки, в 2,2 рази рідше ($p < 0,01$), ніж в Україні. Заслуговувало на увагу, що карциноми солідно-фолікулярного варіанту виявлялися у дітей Великобританії переважно у молодшій віковій групі: у віці до 10 років вони зустрічались у 66,7%, а у віці 10–14 років тільки в 22,2%, ($p < 0,05$ в порівнянні з молодшою віковою групою). В українській серії подібна закономірність була відсутня і частота солідно-фолікулярного варіанту складала 80,4% — у дітей до 10 років і 73,6% — у віці 10–14 років ($p < 0,01$ в порівнянні з аналогічною віковою групою британської серії).

Крім того, у дітей Великобританії молодшої вікової групи вказаний варіант спостерігався в 2,2 раза частіше у дівчаток, ніж у хлопчиків, а в групі 10-14 років виявлявся лише у дівчаток. В цілому цей варіант пухлини був характерним для 30% британських хлопчиків і 36,6% британських дівчаток з папілярним раком. У дітей України у віці до 10 років солідно-фолікулярний варіант папілярної карциноми спостерігався в однаковій мірі у хлопчиків і дівчаток, а у більш старших дітей гендерне співвідношення Ж:Ч складало 1,8:1, що також суттєво відрізнялось від аналогічних показників британської серії. В цілому вказаний варіант пухлини зустрічався у 81,4% українських хлопчиків і у 73,8% українських дівчаток з папіляр-

ною карциномою, тобто в 2,7 і в 2,0 рази відповідно частіше ($p<0,05$), ніж у британських дітей. На відміну від британської серії солідно-фолікулярний варіант в українській серії являв собою переважаючий підтип папілярної карциноми незалежно від статі та віку дитини. Ясна річ, що конкретні випадки солідно-фолікулярного варіанту були досить подібні в двох серіях, але різна їх частота є важливим аргументом на користь морфологічних особливостей дитячих тироїдних карцином в Україні.

Таким чином, проведене порівняння карцином щитоподібної залози у дітей України та Великобританії не тільки встановило зростання частоти тироїдного раку у дітей України в післяаварійні роки, але й визначило суттєві вікові, гендерні особливості, зміну співвідношень морфологічних підтипів пухлин. Отримані дані додатково підтвердили правомірність виділення солідно-фолікулярного варіанту як окремого підтипу папілярної карциноми, найбільш специфічного для післячорнобильських тироїдних раків у дітей, оперованих у віці до 15 років.

Для встановлення можливого зв'язку між опроміненням щитоподібної залози і розвитком солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми ми проаналізували 153 морфологічно вивчених випадки у дітей до 15 років за перший період вірогідного зростання захворюваності в Україні (1990–1995 рр.). Проведені дослідження зареєстрували поступове зростання частоти вказаного варіанту по мірі збільшення дози опромінення щитоподібної залози.

Так, у дітей з непостраждалих внаслідок аварії регіонів вказаний варіант пухлини спостерігався в 51,1% спостережень. При проживанні на територіях, де середня доза опромінення щитоподібної залози дітей зазначеної вікової групи коливалась від 0,05 до 0,2 Гр, цей варіант був виявлений в 69,6% ($p>0,05$), від 0,2 до 1,0 — в 84,4% випадків ($p < 0,05$) та від 1,0 Гр і вище — в 87,5% p ($< 0,05$ в порівнянні з дозовою зоною $< 0,05$ Гр). Оцінка відносних ризиків також показала, що збільшення дози опромінення щитоподібної залози дітей в межах означених дозових зон підвищує відносний ризик розвитку папілярної карциноми щитоподібної залози описаної будови відповідно в 2,2, 5,2 та 6,7 рази.

Сумарний відносний ризик розвитку вказаного варіанту карциноми при дозі опромінення щитоподібної залози вище, ніж 0,05 Гр, складав 3,67 (розмах коливань для 95% довірчого інтервалу: 2,09–6,46).

Таким чином, проведений аналіз підтвердив доцільність виділення у дітей солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми як окремого підтипу папілярного раку, що пов'язаний з попереднім опроміненням в результаті Чорнобильської аварії. Більш того, встановлено нарощування відносного ризику розвитку пухлин наведеної морфологічної будови по мірі зростання дози опромінення щитоподібної залози, що довело радіаційне походження описаних пухлин і дозволило встановити пряму залежність між дозою опромінення і подальшим ефектом у вигляді розвитку папілярних карцином описаної будови у дітей в перший період спостереження, тобто за умов короткого латентного періоду розвитку пухлин.

Однак, з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи, тобто зі збільшенням латентного періоду розвитку пухлини (якщо прийняти за точку відрахунку квітень 1986 року), морфологічна будова папілярних карцином зазнала суттєвих змін у кожній віковій.

При порівнянні відсотку кожного підтипу у кожній віковій групі і у трьох означених вище періодах спостереження визначилося, що перш за все, суттєво знизився відсоток солідного варіанту в усіх вікових групах: з 26,8% у 1990–1995 рр. до 6,0% у 1996–2000 рр. у дітей (у 2001–2004 рр. дітей, народжених до Чорнобильської катастрофи вже не визначалось); з 16,7% до 10,0% і 9,3% відповіно — у підлітків і з 21,4% до 5,4% і 4,0% відповідно — у молодих дорослих.

В протилежність цьому, в усіх вікових групах з часом суттєво зростав відсоток змішаного варіанту папілярної карциноми: з 24,8% до 63,0% у дітей, з 30,6% до 49,2–46,5% — у підлітків і

з 21,4% до 40,6–36,5% — у молодих дорослих. Крім того, зі збільшенням латентного періоду, мало місце і зростання відсотку карцином типової папіллярної будови у дітей: з 8,5% до 18,0% і у молодих дорослих: з 21,4% до 33,4% і 43,8% (рис. 5.47).

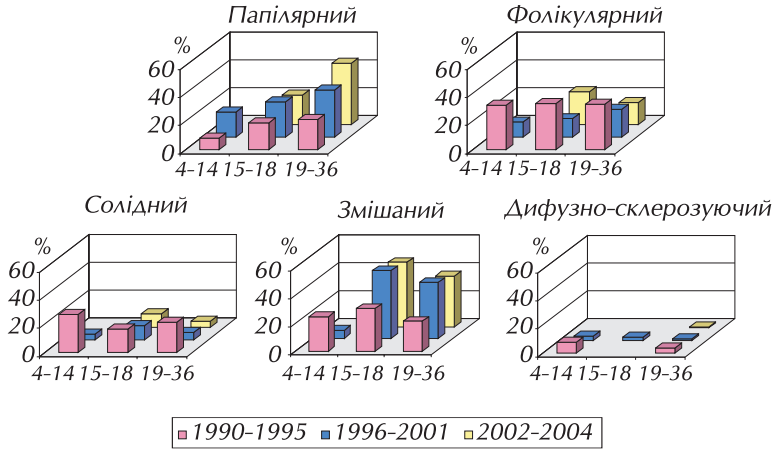


Рисунок 5.47 — Гістологічні підтипи папілярної карциноми у пацієнтів, народжених в 1968-1985 рр. в залежності від часу після опромінення (1237 випадків за 1990–2004 рр.)

Змінилось також сполучення гістологічних компонентів при змішаному варіанті папілярної карциноми. Так, якщо в 1990–1995 рр. в усіх вікових групах переважала солідно-фолікулярна будова пухлин, що і надало змогу виділити у оперованих дітей поєднаний солідно-фолікулярний варіант, який складався з пухлин переважно солідної, переважно фолікулярної та змішаної солідно-фолікулярної будови, то в послідуючі роки поєднання солідних і фолікулярних ділянок при змішаному варіанті переважало тільки у дітей, в той час, як у підлітків і молодих дорослих частіше зустрічалися пухлини з наявністю папілярного компоненту, особливо папілярно-фолікулярної будови (рис. 5.48).

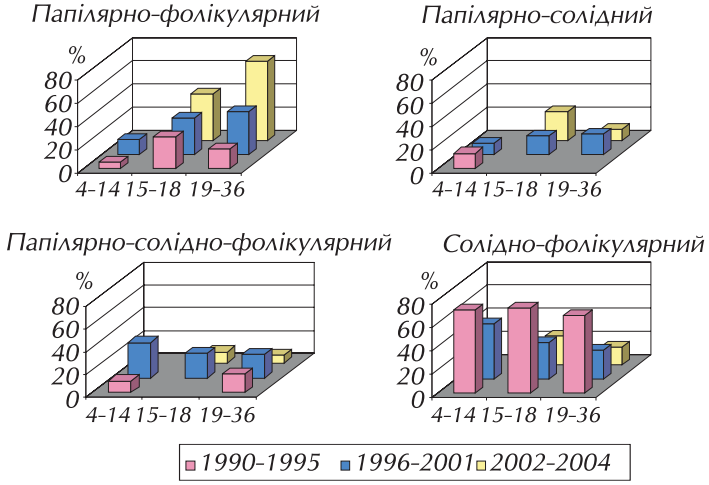


Рисунок 5.48 — Структурні компоненти при змішаному варіанті папілярної карциноми у пацієнтів, народжених в 1968–1985 рр. в залежності від часу після опромінення (490 випадків за 1990-2004 рр.)

Значної уваги, з нашої точки зору, заслуговують інкапсульовані папілярні карциноми (рис. 5.49), відсоток яких збільшився в останні роки (з 7,4% сумарно в усіх вікових групах в 1990–1995 рр. до 18,6% в 1996–2001 рр. і до 20,7% в 2002–2004 рр.). У випадках фолікулярної, солідної чи солідно-фолікулярної будови таких пухлин, морфологічні особливості, притаманні папілярній карциномі (збільшення і просвітлення ядер, наявність борозенок і внутрішньоядерних включень), можуть носити опосередкований характер, що значно ускладнює як інтраопераційну, так і заключну післяопераційну діагностику.

Знов-таки, слід підкреслити зростання з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи, кількості і відсотка пухлин розміром до 1 см (рис. 5.50), що, безумовно, пов'язано з інтенсифікацією скринінгових досліджень і підвищенням діагностичних можливостей завдяки модернізації ультразвукового обладнання і широкого впровадження методу тонкоголкової аспіраційної біопсії.

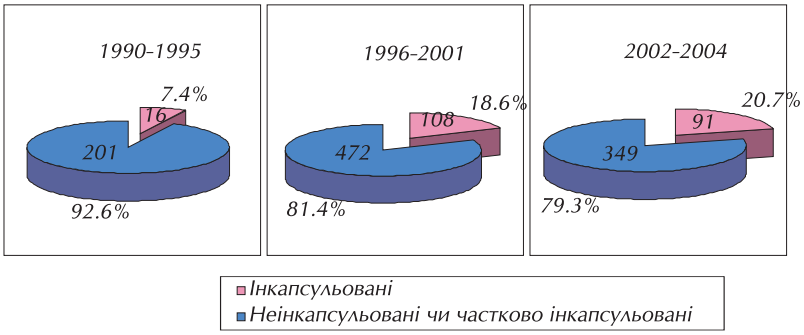


Рисунок 5.49 – Збільшення відсотку інкапсульованих папілярних карцином у пацієнтів, народжених в 1968-1985 рр. в залежності від часу після опромінення (1237 випадків за 1990-2004 рр.)

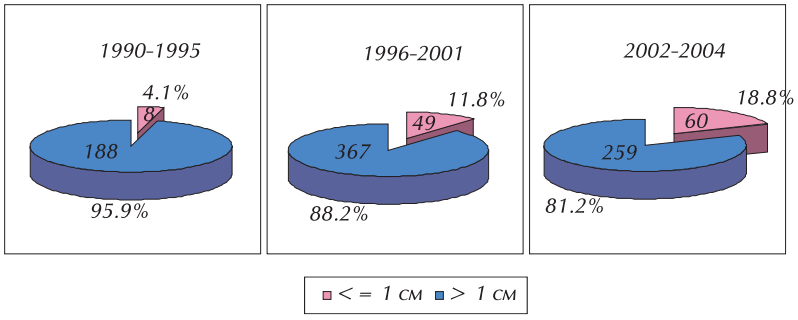


Рисунок 5.50 – Збільшення відсотку папілярних карцином діаметром менших за 1 см у пацієнтів, народжених в 1968-1985 рр. в залежності від часу після опромінення (1237 випадків за 1990–2004 рр.)

Таким чином, папілярні карциноми щитоподібної залози, що були видалені у дітей, підлітків та молодих дорослих, характеризувалися суттєвими змінами морфологічної будови з часом, що минув після аварії на ЧАЕС, тобто зі збільшенням латентного періоду розвитку пухлини. Найбільш агресивні за біологічною поведінкою папілярні карциноми були зареєстровані у дітей, оперованих у 4–14 річному віці в 1990–1995 рр., тобто за умов короткого латентного періоду розвитку. Такі карциноми, в основному, мали солідно-фолікулярну будову та виявляли високі інвазивні властивості з ознаками розповсюдження усередині залози та за

її межі, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин, відрізнялися високою частотою розвитку регіональних метастазів.

З часом збільшувався не тільки вік осіб, опромінених у дитячому і підлітковому віці, але й морфологічні ознаки біологічної поведінки папілярних карцином в бік поступового збільшення відсотку інкапсульованих пухлин, пухлин малого розміру до 1 см, зменшення відсотку карцином солідної будови, зниження інвазивних властивостей карцином, що в цілому свідчить про поліпшення характеру біологічної поведінки пухлин і підтверджується суттєвим зниженням відсотку регіональних метастазів.

Субмікроскопічна характеристика карцином щитоподібної залози

Електронномікроскопічні дослідження визначили, що характерною особливістю типового варіанта папілярної карциноми, як і в світловому мікроскопі, є наявність папіл. Базальна частина клітин пухлини контактує з основною речовиною базальної мембрани, а апікальна - звернена до міжпапілярного електроннопрозорого простору. Розміри клітин, їх висота, насиченість цитоплазми органелами варіює не тільки у різних хворих, але й в межах одного випадку. Переважають добре диференційовані тироцити з численними цитоплазматичними органелами. У базальній та апікальній частинах клітин можна спостерігати значну кількість секреторних гранул, причому нерідко в комплексі з лізосомоподібними структурами. Такі комплекси являють морфологічну ознаку біосинтезу тироїдних гормонів на етапах розщеплення молекул тироглобуліну з подальшим утворенням трийодтироніну та тироксину. У цьому зв'зку залишається неясним, де в умовах подібної структурної організації з відсутністю колоїду накопичується тироглобулін. Не виключено, що в ділянках папілярного росту біосинтез тироїдних гормонів здійснюється без стадій первинного виведення тироглобуліну з клітин та його подальшого захоплення. Зустрічаються також щільні низькоактивні тироцити з нерівномірно розширеними канальцями зернистої ендоплазматичної сітки та пікноморфні клітини в стані десквамації.

Ядра клітин пухлин переважно з виражено нерівною поверхнею, низьким вмістом гетерохроматину та характерними для даної форми раку "включеннями" цитоплазми у нуклеоплазму (рис. 5.51). Подібні "включення", з нашої точки зору, та за даними деяких інших дослідників не являють собою справжні внутрішньоядерні включення, а відображують глибокі та складні цитоплазматичні інвагінації поверхні ядра. Разом з тим, такий тип змін у ядрі служить важливим діагностичним критерієм папілярного раку для цитологів та патоморфологів при вивченні препаратів у світловому мікроскопі.

При фолікулярному варіанті папілярної карциноми ознаки фолікулярної організації і морфологічні еквіваленти високої диференційовки епітелію збережені. Цитоплазма насичена елементами зернистої ендоплазматичної сітки, мітохондріями, апікальними секреторними гранулами. При даному варіанті пухлини, можливо, зберігаються традиційні механізми біосинтезу гормонів, про що свідчить наявність щільного колоїду, численні мікроворсинки на апікальній поверхні клітин, які призначені саме для

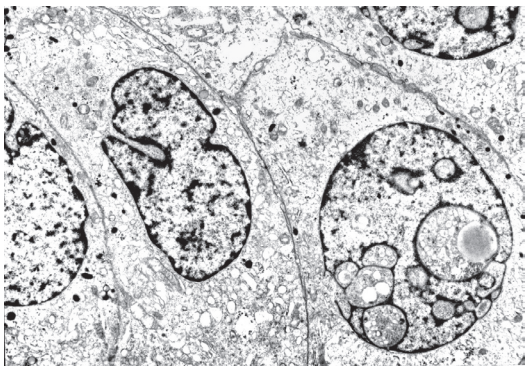


Рисунок 5.51 — Ультраструктура папілярного варіанту папілярних карцином

захоплення колоїду. Разом з тим, ядра клітин, як і при типовому варіанті, різко змінені за формою (рис. 5.52), мають численні "цитоплазматичні включення".

Солідний варіант суттєво відрізняється за ультраструктурою від наведених вище. В усіх спостереженнях солідні зони вміщують низькодиференційовані клітини. В таких клітинах насамперед звертає увагу зменшення розмірів, зміна форми, зниження вмісту органел.

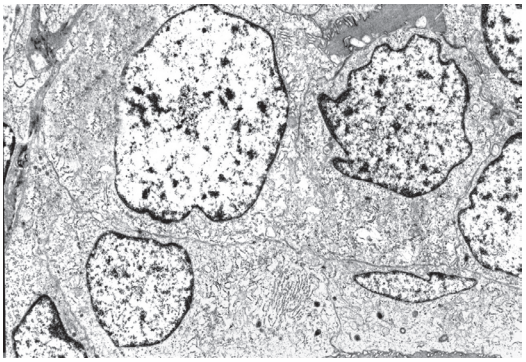


Рисунок 5.52 — Ультраструктура фолікулярного варіанту папілярних карцином

Так, у їхній цитоплазмі нерідко можна спостерігати лише окремі канальці зернистої ендоплазматичної сітки, накопичення зернин глікогену, поодинокі мітохондрії та великі вакуолі, що в сукупності є характерним для ранніх етапів ембріогенезу щитоподібної залози. Очевидно, що спроможність до біосинтезу тироїдних гормонів у клітинах солідних зон суттєво знижена. Ядра з низьким вмістом гетерохроматину вельми вигадливі за формою. У них, як і при інших варіантах, визначаються "цитоплазматичні включення" (рис 5.53). Нерідко такі включення наведені везикулярними структурами з осміофільним лапатим вмістом, відокремленим від зовнішньої мембрани нерівномірним за шириною електроннопрозорим ободком. Подібні утворення відомі з літератури як М-тільця. На поверхні таких тілець визначаються рибосоми, що вказує на їхнє походження з преформованих везикул зернистої ендоплазматичної сітки. Присутність М-тілець, за даними літератури, свідчить про виражену злоякісність пухлини.

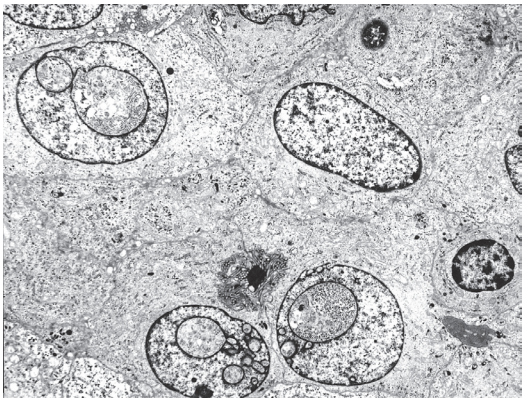


Рисунок 5.53 — Ультраструктура солідного варіанту папілярних карцином

Заслуговує на увагу присутність у солідних ділянках деяких карцином парафолікулярних С-клітин, які вміщують характерні секреторні гранули та інколи спостерігаються у вигляді невеликих скупчень. Наявність С-клітин у пухлинному осередку чи поблизу від нього, можливо, відображує паракринну взаємодію нейроендокринних елементів з трансформованими тироцитами, але не свідчить про розвиток гістогенетично гетерогенної пухлини.

При дифузно-склерозуючому варіанті скупчення клітин пухлини частіше контактують з компонентами склерозованої строми, локусами лімфоїдної та плазмоцитарної інфільтрації, але ультраструктура самих пухлинних клітин подібна до наведеної вище.

Ультраструктура судин подібна при різних варіантах пухлини. Ендотелій - з ознаками інтенсивного набряку цитоплазми, вираженим зниженням мікропіноцитозної активності, набрякшими мітохондріями. Базальні мембрани різко потовщені, з наявністю фібрілярних структур. Подібні зміни у компонентах судинної стінки відмічаються і в позапухлинній тканині, що, можливо, є наслідком Чорнобильської аварії, тому що подібні зміни описані в судинах щитоподібної залози саме після дії радіації.

Метастази пухлин у лімфатичні вузли мають вигляд характерних папілярних, фолікулярних структур чи солідних скупчень клітин з преформованими ядрами, подібними за структурою тим, що мали місце у первинному осередку.

Таким чином, субмікроскопічний аналіз різних підтипів папілярної карциноми щитоподібної залози виявив виражену гетерогенність клітин при різних її варіантах. Ультраструктурні дослідження дозволи встановити ступінь диференціювання, секреторної активності, функціональної спеціалізації клітин, знайти суттєві зміни в мікросудинах, що в сукупності додатково розкриває біологічну поведінку пухлин.

Імуногістохімічні дослідження папілярних карцином щитоподібної залози

Імуногістохімічні та in situ гібридизація методи дослідження виконані в межах спільних наукових проектів на випадках папілярної карциноми дітей і підлітків (на час операції) у відділах патології Пенсільванського університету США (керівник — проф. V. Li Volsi), гістопатології і тироїдного канцерогенезу Кембриджського університету (керівник — проф. E.D. Williams), патології Торонтського університету (керівник — проф. S. Asa), молекулярної онкології Інституту раку університету Уельсу (керівник — д-р J. Thomas).

Проведені дослідження показали, що в неураженій пухлиною тканині щитоподібної залози відмічається негативна реакція до усіх вивчених факторів за винятком тироглобуліну, який накопичується в клітинах фолікулярного епітелію, та кальцитоніну, що зосереджений в С-клітинах.

В клітинах пухлин тироглобулін розподіляється дуже нерівномірно при різних варіантах папілярної карциноми. Так, при типовому варіанті він виявляється в більшості клітин як імуногістохімічно, так і при використанні методу in situ гібридизації. При солідно-фолікулярному варіанті імуногістохімічно він спостерігається приблизно в 50% клітин фолікулярних зон та експресується в більшості клітин при in situ гібридизації, що свідчить про його інтенсивний біосинтез у фолікулярних ділянках пухлини. В солідних зонах тироглобулін визначається конче нерівномірно (рис. 5.54, *див. кольорову вклейку*), як методом імуногістохімії, так і in situ гібридизації. Інтенсивність реакції коливалася від низької (1+) до помірної та інтенсивної (2+; 3+). У випадках дифузно-склерозуючого варіанту інтенсивність реакції до тироглобуліну залежала від гістологічної будови пухлинних осередків, що розповсюджувалися по залозі.

В метастазах пухлини в лімфатичні вузли картина була аналогічною. Клітини папілярних і фолікулярних зон інтенсивно експресували тироглобулін, а в солідних ділянках він виявлявся опосередковано (рис. 5.55, *див. кольорову вклейку*). Отримані дані вказують на суттєве зниження біосинтезу і накопичення тироглобуліну в клітинах солідних зон. Цей факт слід мати на увазі при проведенні післяопераційного діагностичного радіойодного скенірування, тому що в метастазах солідної будови чутливість пухлинних клітин до радіоізотопу може бути зниженою.

Кальцитонін-вміщуючі клітини в пухлині виявлялися лише в 8,7% випадків у ділянках солідної будови (рис. 5.56, *див. кольорову вклейку*). С-клітини в позапухлинній тканині (при солідно-фолікулярному чи дифузно-склерозуючому варіантах) відмічено в 43,3% спостережень. Роль С-клітин в онкогенезі фолікулярного епітелію поки що не з'ясована. Відомі лише поодинокі роботи, що вказують на гіперплазію С-клітин у прилеглій до пухлини тироїдній тканині. Не виключено, що вони як нейроендокринні елементи можуть належати до одного з паракринних факторів стимуляції проліферативних процесів.

89,3% вивчених імуногістохімічно папілярних карцином були слабо позитивними (інтенсивність реакції 1+, осередково 2+) до рецепторів інсуліноподібного фактору росту (IGF1R) і 75,0% таких пухлин експресували інсуліноподібний фактор росту (IGF1), який визначали за допомогою in situ гібридизації. Інтенсивність реакції також в основному 1+,

осередково 2+. В більшості випадків реакція мала широко розповсюджений характер та охоплювала більше ніж 50% клітин. Ці дані в цілому співпадають з результатами, що були отримані при вивченні папілярних карцином дорослих пацієнтів. Цікаво відмітити, що при фолікулярному варіанті папілярної карциноми спостерігалась гетерогенна реакція до IGF1R і IGF1 в залежності від ділянки пухлини: в мікрофолікулярних — мала місце більш інтенсивна реакція (2+/3+) в порівнянні з макрофолікулярними ділянками (рис. 5.57, *див. кольорову вклейку*). В солідних зонах позитивна реакція до IGF1R і IGF1 обмежувалась оцінкою 1+, частіше в місцях інфільтративного росту. Таким чином, у папілярних карциномах дітей, як і у дорослих, відбувається біосинтез інсуліноподібного фактора росту, а також має місце позитивна реакція до його рецепторів. Отримані дані свідчать, що IGF1 у більшій мірі приймає участь у розвитку фолікулярного варіанту папілярної карциноми.

У 82,9% спостережень відмічено позитивну реакцію до ядерного фактору проліферативної активності (PCNA), причому в 32% кількість імунопозитивних ядер була в межах 20%, а в 15% — досягала 40-60% та вище. Позитивна реакція мала місце в різних за будовою ділянках пухлини: в папілярних, фолікулярних, солідних, при інвазії пухлинних клітин до лімфатичних та кровоносних судин, у метастазах до лімфовузлів, але найбільш інтенсивну реакцію було відмічено в солідних зонах (рис. 5.58, *див. кольорову вклейку*) і в місцях інвазивного росту пухлини. Таким чином було промарковоно ділянки найбільш значної проліферативної активності. Отримані дані відрізняються від тих, що наведені в літературі, згідно з якими частка позитивних ядер до антитіл PCNA при папілярній карциномі не перевищувала 5%.

Експресія високомолекулярних цитокератинів (HMW-CK) спостерігалась при папілярному варіанті в 96,3%, при солідно-фолікулярному в 78,1% і при дифузно-склерозуючому в 100% випадків. При папілярному варіанті розповсюдженість реакції коливалась на рівні 1+/2+, а інтенсивність забарвлення на рівні 2+/3+. При солідно-фолікулярному — реакція мала осередковий характер та охоплювала не більше як 25% клітин, які частіше розподілялися в зонах багатофокусного чи екстатироїдного росту (рис. 5.59, *див. кольорову вклейку*). При дифузно-склерозуючому варіанті експресію HMW-CK виявлено більш ніж у 75% пухлинних клітин. Інтенсивність реакції була дуже високою на рівні 3+. Наведені дані вказують на суттєву роль високомолекулярних цитокератинів в розповсюдженості пухлини усередині залози та поза її межі. Однак ми не можемо підтвердити дані, що HMW-CK являють собою надійний маркер папілярного раку, у всякому разі за умов розвитку папілярної карциноми у дітей.

Багато питань виникало щодо можливості взаємозв'язку між розвитком тироїдних карцином і наявністю тироїдиту, тому що на сьогодні повної ясності з цього приводу не існує. Тому ми дослідили частоту, локалізацію, вираженість та тип лімфоїдної інфільтрації в 183 пухлинах щитоподібної залози дітей України, серед яких 114 являли собою папілярну карциному і 69 — фолікулярні пухлини (фолікулярні аденоми та фолікулярні карциноми).

Наявність лімфоїдної інфільтрації оцінювали за допомогою імуногістохімічної реакції з антитілами до сумарного лімфоцитарного маркеру CD45. За переважною локалізацією без урахування вираженості реакції лімфоїдну інфільтрацію підрозділяли на внутрішньопухлинну (T), перитуморальну (PT) і зосереджену у позапухлинній відносно нормальній тироїдній тканині (BG).

Було встановлено, що при папілярній карциномі ознаки лімфоїдної інфільтрації простежуються значно частіше, ніж при фолікулярних пухлинах (у 94,7% випадках проти 59,4%, $p < 0,01$). При цьому, лімфоїдні інфільтрати при папілярній карциномі концентруються переважно перитуморально (рис. 5.60, *див. кольорову вклейку*) і в 3,5 рази частіше, ніж при фолікулярних пухлинах (70,2% випадків проти 20,3%, $p < 0,001$).

У позапухлинній тканині лімфоїдна інфільтрація будь-якого ступеню вираженості у двох наведених типах тироїдних пухлин вірогідно не відрізнялась (21% і 30,2%).

Виражено інтенсивна реакція на рівні 3+/4+ також частіше визначалася у випадках папілярної карциноми. Перитуморально така реакція мала місце у 23% папілярних карцином і тільки у в 6% фолікулярних пухлин ($p<0,05$), а у позапухлинній тканині в 18% при папілярній карциномі і в 4% при фолікулярних пухлинах ($p<0,05$).

Важливо відзначити, що наведені показники практично не відрізнялись при розподілі випадків, видалених у дітей з найбільш і найменш постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, тобто радіаційний фактор не впливав на частоту, локалізацію і вираженість тироїдиту у дітей за умов раку щитоподібні залози.

При розподілі папілярних карцином на папілярний поєднаний солідно-фолікулярний і дифузно-склерозуючий підтипи виявлено, що 68% карцином з ознаками лімфоїдної інфільтрації були переважаючим у серії солідно-фолікулярним варіантом. При цьому частота перитуморальної лімфоїдної інфільтрації була дещо вище за умов цього варіанту, ніж типового папілярного (84% проти 63%).

Склад лімфоїдних інфільтратів, як перитуморальних, так і локалізованих у позапухлинній тканині, однотиповий і залежить від розміру таких інфільтратів. Коли це поодинокі маленькі скупчення, позитивні до загального лімфоцитарного антигену CD45 на рівні 1/2+, вони є переважно В-лімфоцитами. У випадках наявності великих сформованих лімфоїдних інфільтратів, які містять центри розмноження, можна спостерігати всі три типи лімфоцитів: В клітини ($CD79^+$), Т-хелперні і Т-супресорні клітини ($CD4^+$, $CD8^+$) із значною перевагою В-клітин.

З аналізу даних літератури відомо, що сполучення лімфоїдної інфільтрації з наявністю тумор-інфільтруючих макрофагів і дендритних клітин може бути сприятливим прогностичним фактором при папілярній карциномі, тому що в таких випадках не розвиваються віддалені метастази і значно знижена частота регіональних метастазів.

Ми дослідили наявність макрофагів і дендритних клітин у вищеозначених випадках за допомогою імуногістохімічної реакції з антитілами до CD68 і S-100. Вони виявлялись в 89% і 83% випадків відповідно, переважно інтратуморально. Макрофаги можна було виявити у різних за будовою ділянках пухлини, а дендритні клітини лише у солідних ділянках. Так як останні показники не узгоджувались із нашими даними про агресивну поведінку пухлин подібної будови і суперечили можливості більш сприятливого прогнозу, ми провели додаткові дослідження щодо проліферативної активності клітин у ділянках із великою кількістю дендритних клітин за допомогою подвійної імуногістохімічної реакції з антитілами до Ki67 і цитокератинами (рис. 5.61, *див. кольорову вклейку*), які маркують клітини, що вступили до клітинного циклу, і підтверджують епітеліальне походження таких клітин. Відсоток імунопозитивних клітин у солідних ділянках, багатих на дендритні клітини, у 10 разів перевищував такий у подібних ділянках, але з незначним вмістом дендритних клітин. Звідси випливає, що дендритні клітини, а саме S-100 позитивні клітини можуть продукувати фактор чи фактори, які беруть участь у пухлинному рості папілярних карцином за умов солідної будови.

При розподілі досліджених папілярних карцином на пухлини без жодних метастазів (найменш агресивні, N0) і на пухлини з наявністю регіональних і віддалених метастазів (найбільш агресивні, M1) встановлено, що наявність дендритних клітин у першій групі виявлено у 77%, випадків, а в другій — у 90% ($p > 0,05$) і макрофагів — у 76% і 82% випадків відповідно. Крім того, показники лімфоїдної інфільтрації у пухлинній, перитуморальній і позапухлинній тканині практично не відрізнялись у двох группах (рис. 5.62). Наприклад, ознаки вираженого тироїдиту у позапухлинній тканині визначалися в 20% випадків першої групи і 15% випадків другої групи ($p > 0,05$).

Наявність лімфоїдної інфільтрації, макрофагів та дендритних клітин не зменшує ризику розвитку віддалених метастазів у випадках папілярної карциноми у дітей. Крім того, за на-

шими даними, наявність тиреоїдиту у випадках папілярного раку, як ми вже вказували вище, не пов'язана з радіаційним впливом внаслідок Чорнобильської катастрофи, що випливає з порівняльного аналізу випадків дітей, що проживали у найбільш і найменш постраждалих регіонах.

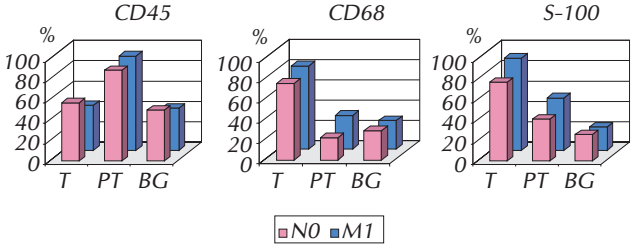


Рисунок 5.62 – Експресія антигенів CD45, CD68 та протеїну S-100 в залежності від метастазів при папілярній карциномі

При дослідженні експресії онкогенів у папілярних карциномах дітей найвиразнішу реакцію було відмічено відносно ret-онкогену, який знайдено в 80,7% випадків, при цьому забарвленими виявились у середньому 50% клітин пухлин. Інтенсивність реакції в більшості клітин була досить високою (2+/3+). При солідно-фолікулярному варіанті найбільш виражену реакцію відмічено в клітинах, що інфільтрують капсулу залози, а також в ділянках багатофокусного росту. Слід звернути увагу на неоднакову локалізацію ret-пептиду в цитоплазмі клітин різних осередків карциноми. Так в папілярних ділянках продукт реакції виявлявся у вигляді компактної плями у базальній частині клітини (рис. 5.63, *див. кольорову вклейку*). Така ж сама локалізація визначалася і в фолікулярних ділянках пухлини. На відміну від цього, в солідних осередках продукт реакції накопичувався у вигляді компактного кільця поміж ядерною і цитоплазматичною мембранами (рис. 5.64, *див. кольорову вклейку*). Тобто, характер та локалізація ret-пептиду за умов папілярної карциноми залежить від гістологічної будови пухлини.

Met-онкоген знайдено в 68,4% випадків, забарвлення охоплювало в основному менш ніж 50% клітин, незалежно від варіанту пухлини. Інтенсивність реакції низька (1+). Продукт реакції дифузно розподілявся в цитоплазмі. Лише в деяких препаратах можна було спостерігати мембранне забарвлення. В зонах інвазивного та багатофокусного росту, реакція посилювалась до помірно інтенсивної (рис. 5.65, *див. кольорову вклейку*), але завжди лишалась слабкішою, ніж до ret-онкогену.

Виходячи з того, що наявність експресії met-онкогену пов'язують з посиленням інвазивних властивостей карцином, ми додатково провели дослідження метастатично уражених лімфовузлів в групі без віддалених метастазів (N1,2) і в групі з віддаленими метастазами (N1,2; M1). В метастазах пухлин групи N1,2 імунопозитивна реакція з антитілами до до met-онкогену мала місце в 67% випадків, тобто практично дорівнювала частоті, зафіксованій первинному вогнищі. В групі M1 частота імунопозитивних випадків складала 100%, тобто була вищою, ніж в первинному вогнищі і вірогідно перевищувала таку у метастазах групи N1,2 ($p < 0,05$). До цього, в метастазах до лімфовузлів розповсюдженість і інтенсивність реакції в більшості випадків була вищою, ніж в первинному вогнищі, на рівні 2+.

Таким чином, наші дані дозволили довести причетність met-онкогену, головним чином, до процесів інвазивного росту папілярних карцином. На це вказує локалізація met-пептиду у первинному вогнищі, а також зростання частоти імунопозитивної реакції у метастазах пухлин до лімфовузлів у випадках з наявністю віддалених метастазів у легені.

Ген *p53* у мутованій формі має суттєве значення в умовах переходу диференційованого раку щитоподібної залози в анапластичний. Немутований ген *p53* кодує протеїн з коротким періодом життя, внаслідок чого його не вдавалося виявляти імуногістохімічно в ядрах клітин фолікулярного епітелію. Мутації призводять до зростання його стабільності і дають можливість виявити при реакції з відповідними антитілами. Таким чином, є всі підстави вважати,

що знайдена нами за допомогою імуногістохімії експресія білку p53 являє собою мутовану форму. В наших дослідженнях белок p53 знайдено у дітей в 64,5% (практично виключно в солідних ділянках), а в пухлинах підлітків тільки в 19,0% спостережень ($p<0,01$ в порівнянні з дітьми). В більшості випадків кількість імунопозитивних ядер була незначною, у середньому 5–10%, але в 35% - спостерігалось до 20% та більше забарвлених ядер (рис. 5.66, *див. кольорову вклейку*). Якщо взяти до уваги, що імунопозитивні ядра локалізувалися в клітинах солідних зон, які за даними електронної мікроскопії мали ознаки низької диференційовки, можна вважати, що отримані результати підтверджують наявність ознак зниження диференційовки пухлин (чи їх ділянок) у дітей України після аварії на ЧАЕС.

У плані можливого несприятливого прогнозу слід розглядати і отримані дані відносно гену *NM23*. Вперше цей ген було знайдено в меланомі, і його присутність поєднувалась з низькою частотою метастазування і більш сприятливим перебігом хвороби (звідки і назва цього гену: nonmetastatic gene). Проте пізніше було показано його експресію за умов виразної прогресії різних видів пухлин, наприклад, при нейробластомі у дітей, карциномі легенів та карциномі щитоподібної залози. В наших дослідженнях ген *NM23* виявлявся в 78,6% дітей та підлітків, при цьому у дітей він спостерігався в 81,3%, а у підлітків у 66,7%. Найбільш інтенсивну реакцію (3+/4+) відмічено при солідно-фолікулярному варіанті (рис. 5.67, *див. кольорову вклейку*) в зонах інфільтративного, багатофокусного росту та метастазах пухлин у лімфовузли.

Таким чином, отримані дані свідчать за участь досліджених факторів росту та онкогенів (*ret, met, p53, NM23*) в канцерогенезі папілярної карциноми щитоподібної залози дітей. Їхня локалізація та інтенсивність реакції до відповідних антитіл залежить, головним чином, від гістологічної будови пухлини і підтверджує високу проліферативну активність і широкі інвазивні властивості вивчених папілярних карцином, особливо за умов солідної чи солідно-фолікулярної будови.

Молекулярно-біологічні дослідження папілярних карцином щитоподібної залози

Серед онкогенів, що беруть участь у канцерогенезі щитоподібної залози, особливе місце займає один з онкогенів групи рецепторних тирозинкіназ, а саме *ret*-онкоген. *Ret*-ген у нормальних фолікулярних клітинах звичайно перебуває у неактивному стані, однак за умов розвитку папілярної карциноми відбувається його активація за рахунок перестановок (транслокацій) окремих ділянок. Доведено, що транслокації у цьому гені характерні саме для папілярних карцином щитоподібної залози і, як правило, не спостерігаються в інших типах злоякісних пухлин. В свою чергу, пацієнти, у папілярних карциномах яких відмічені транслокації *ret*-онкогену, мають більший ризик розвитку віддалених метастазів.

Зараз відомі три різні транслокації, обумовлені взаємодією тирозинкіназної частини ret-протоонкогену з трьома різними генами, які призводять до появи двох відмінних між собою внутрішньохромосомних перебудов (PTC1 і PTC3) чи однієї міжхромосомної (PTC2). PTC1 являє собою внутрішньохромосомну транслокацію в ділянці гену (H4), який кодує вироблення структурного протеїну, PTC2 — міжхромосомну транслокацію в гені, який кодує вироблення цАМФ-залежного протеіну і PTC3 — поєднує різні внутрішньохромосомні транслокації в гені, що названий *ele1*, функція якого ще досі не з'ясована. Співвідношення папілярних карцином, позитивних до однієї із трьох, класифікованих подібним чином транслокацій, відрізняється, за даними різних авторів, і не пов'язується з особливостями гістологічної будови пухлини.

Між тим, відмінності в локалізації продукту імуногістохімічної реакції з антитілами до *ret*-онкогену в залежності від гістологічної будови папілярної карциноми спонукали

нас спільно з лабораторіями тироїдного канцерогенезу Кембриджського університету та лабораторією молекулярної онкології університету Уельсу (Великобританія) провести молекулярно-біологічні дослідження експресії та транслокацій *ret*-гена за допомогою реакції полімеразного ланцюга RT-PCR з урахуванням особливостей морфологічної будови папілярної карциноми.

Було встановлено, що в папілярних карциномах дітей України, оперованих у віці до 15 років протягом 1994–1995 років, транслокації *ret*-гена були виявлені в 20 з 45 випадків, тобто в 44,4% випадків. З них 35% (7 з 20) становили PTC1-транслокації і 60% (12 з 20 випадків) — PTC3-транслокації. В одному випадку було зафіксовано обидві транслокації: PTC1 і PTC3 (5%). PTC1 траслокація в переважній більшості випадків (6 з 7 чи 85,7%) визначалась в карциномах типової папілярної будови чи при дифузно-склерозуючому варіанті пухлини. На відміну від цього, 75% випадків з наявністю PTC3-транслокації (9 з 12) відносились до папілярних карцином солідно-фолікулярної будови.

Отримані дані свідчили, що перебудови у *ret*-гені тісно пов'язані з гістологічним підтипом папілярної карциноми. При цьому, для солідного та солідно-фолікулярного варіантів пухлини найбільш характерною була PTC3 транслокація, а для класичного папілярного чи дифузно-склерозуючого варіантів — PTC1 транслокація.

Коли взяти до уваги, що папілярні карциноми солідно-фолікулярної будови значно переважали серед дітей України на першому етапі зростання захворюваності на тироїдний рак після аварії на Чорнобильській АЕС (1990–1995 роки), стає очевидним, що PTC3-транслокація *ret*-гена пов'язана із розвитком найбільш агресивних за біологічною поведінкою карцином щитоподібної залози, характерних для короткого латентного періоду розвитку.

В подальші роки подібні дослідження були проведені вже з урахуванням не тільки морфологічних особливостей папілярної карциноми, але і збільшення латентного періоду і віку пацієнтів на час операції.

Було встановено, що зі збільшенням латентного періоду, тобто часу, що минув після аварії (випадки 1998-2000 років), відсоток випадків із PTC1 транслокацією *ret*-гена у дітей, оперованих до 15 років, принципово не змінився, а відсоток PTC3 траслокацій дещо знизився (в 1,3 рази), тобто суттєвих змін не спостерігалось.

Між тим, співвідношення між PTC1 і PTC3 транслокаціями значно відрізнялось у старших за віком осіб (16–30 років), тобто у підлітків і молодих дорослих. Так, відсоток PTC1 транслокацій в цій віковій групі в 2,6 раза перевищував відсоток PTC3 транслокацій, тобто зі збільшенням віку пацієнта співвідношення між означеними транслокаціями змінюється на користь PTC1 транслокацій (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 — Перебудови у *ret*-онкогені в залежності від віку

Ret транслокації	Вікові групи	
	До 15 років	16–30 років
Відсутні	26/52 (50%)	31/51(61%)
PTC1	7/26 (27%)	8/20 (40%)
PTC3	12/26 (46%)	3/20 (15%)
невідомі	8/26 (30%)	9/20 (45%)
Всього транслокацій	26/52 (50%)	20/51 (39%)

Ми вже вказували, що з часом, що минув після аварії, і віком пацієнтів змінилися морфологічні характеристики папілярних карцином, внаслідок чого ми відмовилися від поєднаного солідно-фолікулярного варіанту і зупинилися на більш детальному розподілі підтипів папілярної карциноми.

В дослідженій групі папілярних карцином у дітей майже рівні співвідношення складали карциноми солідної, папілярної і фолікулярної будови, а у підлітків і молодих дорослих переважали карциноми папілярної і фолікулярної будови. Карциноми солідної будови складали лише 12% випадків (рис. 5.68).

При співставленні перебудов у *ret*-гені з морфологічним підтипом папілярної карциноми визначилося, що як у дітей, так і більш дорослих осіб PTC1 транслокації спостерігалися за умов папілярного і фоллікулярного варіантів карциноми, із суттєвою перевагою папілярного варіанту (рис. 5.69, 5.70).

PTC3 транслокації виявлені в означених вікових групах за умов різної морфологічної будови пухлини. При цьому у дітей з PTC3 транслокацією суттєво переважали пухлини солідної будови. Слід особливо підкреслити, що жодна пухлина солідної будови не виявляла PTC1 транслокацію ні у дітей, ні у підлітків і молодих дорослих, тобто, відомі на сьогодні PTC1 і PTC3 перебудови *ret*-гену найбільш тісно пов'язані із морфологічною будовою папілярної карциноми.

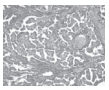
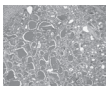
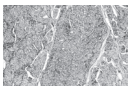
			
Вік	Папілярний	Фолікулярний	Солідний
< 15 років	18 (35%)	14 (27%)	20 (38%)
16–30 років	23 (48%)	19 (40%)	6 (12%)

Рисунок 5.68 — Розподіл за гістологічними підтипами папілярної карциноми в залежності від віку

Збільшення латентного періоду розвитку пухлини і віку пацієнтів з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи, призвели до суттєвих змін морфологічних характеристик папілярних карцином, які, тісно пов'язані із перебудовами у *ret*-гені. Для короткого латентного періоду, коли більшість досліджених пухлин мала солідну чи солідно-фолікулярну будову переважали PTC3 транслокації. При збільшенні латентного періоду і віку пацієнтів поступово зростав відсоток пухлин типової папілярної і папілярно-фолікулярної будови і поряд з цим зростав відсоток випадків з PTC1 транслокацією.

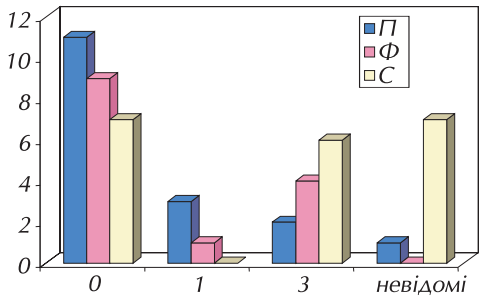


Рисунок 5.69 — *Ret*-транслокації та гістологічний підтип папілярних карцином у дітей віком до 15 років

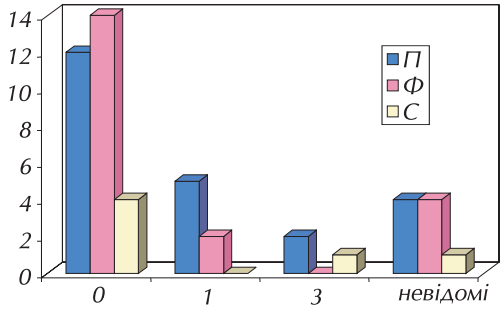


Рисунок 5.70 — *Ret*-транслокації та гістологічний підтип папілярних карцином у дітей віком до 16–30 років

Слід також звернути увагу, що при порівнянні RET/PTC1 і RET/PTC3 транслокацій, визначених за допомогою реакції полімеразного ланцюга (RT-PCR) і метода флуоресцентної in situ гібридізації (FISH), що було виконано спільно з Інститутом молекулярної радіобіології і патології (Німеччина), встановлена суттєва різниця у частоті порушень у ret-гені. FISH метод, який фіксував пошкодження у *ret*-гені шляхом підрахунку розщепленого FISH сигналу

(рис. 5.71, *див. кольорову вклейку*) виявив значно вищий відсоток випадків із наявністю аберантних клітин у папілярних карциномах дітей, (72%), ніж RT-PCR (41% випадків).

Подібні розбіжності були пов'язані з нижчою чутливістю метода RT-PCR, який неспроможний зафіксувати *RET/PTC* перебудови за наявності, менш, ніж 5% пошкоджених клітин, а також із гетерогенністю розподілу пошкоджених клітин і їхньою кластеризацією у пухлині, які ставали виразнішими зі збільшенням латентного періоду (рис. 5.72).

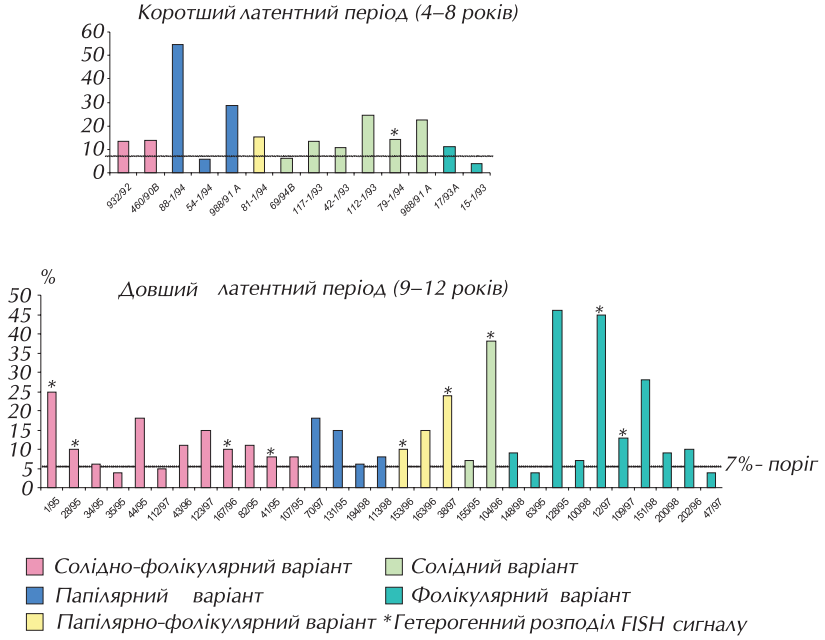


Рисунок 5.72 — Відсоток аберантних клітин у папілярних карциномах в залежності від латентного періоду пухлин за даними FISH

В свою чергу, визначена гетерогенність розподілу і кластерізація аберантних клітин у пухлині підносить питання щодо можливості мультиклонального походження папілярних карцином. Безумовно перебудови у *ret*-гені є провідним молекулярним механізмом у розвитку папілярної карциноми, про що і свідчить дуже високий відсоток випадків з наявністю аберантних клітин, але присутність значної кількості *RET/PTC* негативних кластерів в тій же самій карциномі, вказує на більш складні молекулярно-біологічні механізми її розвитку, не виключаючи можливості комплексації декількох онкогенів, ще не визначених на сьогодні.

Виходячи з можливості комплексації онкогенів за умов розвитку папілярної карциноми спільно з лабораторією молекулярної онкології університету Уельсу (Великобританія), молекулярної медицини університету Нагасакі (Японія) та Інститутом молекулярної патології і імунології університету Порто (Португалія) проведено дослідження *BRAF* мутацій в залежності від віку пацієнтів на час операції і особливостей морфологічної будови папілярної карциноми. *BRAF* являє собою кіназну ізоформу продукту гену *RAF*, який є компонентом мітоген-активованого фосфокіназного сигнального каскаду (МАРК) і, згідно даним літератури, часто мутує у папілярних карциномах дорослих пацієнтів, що, в свою чергу, сполучається із вищою частотою регіональних і віддалених метастазів.

Проведені дослідження встановили (табл. 5.9), що наявність BRAF мутацій у післячорнобильських папілярних карциномах тісно пов'язана з віком оперованих пацієнтів і морфологічною будовою пухлини. Вони були практично відсутні у дітей у віці до 15 років,

і їхній відсоток суттєво збільшувався із віком оперованих. Крім того, найбільший відсоток BRAF мутацій виявлено за умов типової папілярної будови пухлини, але знов-таки з наявністю вікової залежності. Важливо підкреслити, що в жодній віковій групі при солідному варіанті папілярної карциноми BRAF мутації не спостерігались. Виявлені BRAF мутації в поодиноких випадках підлітків і молодих дорослих 16–30 років в жодному разі не сполучались із наявністю ознак екстратироїдного розповсюдження чи регіональних метастазів, що не підтверджує факти гіршого прогнозу у пацієнтів з BRAF мутаціями, про всяк випадок, в означеній віковій групі.

Таблиця 5.9 — BRAF мутації в залежності від гістологічного підтипу папілярних карцином та віку на момент операції

Підтип пухлин	Вікові групи		
	До 15 років	16-30 років	Старші 30 років
Папілярний	1/17 (6%)	4/21 (19%)	12/17 (71%)
Фолікулярний	0/14	1/16 (6%)	6/12 (50%)
Солідний	0/20	0/6	0/3
Всього	1/51 (2%)	5/43 (12%)	18/32 (58%)

При порівняльному аналізі наявності RET/PTC транслокацій і BRAF мутацій в жодному випадку не виявлено обох генетичних пошкоджень в одному й тому ж випадку. Звідси випливає, що ці два молекулярно-генетичні шляхи тироїдного канцерогенезу діють відокремлено, а не в комплексі, і пов'язані з віком пацієнтів і структурними особливостями папілярної карциноми.

На першому етапі збільшення захворюваності на тироїдний рак (1990–1995 рр.), тобто за умов короткого латентного періоду, серед дітей і підлітків значно переважали папілярні карциноми солідної і солідно-фолікулярної будови із ознаками агресивної біологічної поведінки, яким були більш притаманні RET/PTC3 транслокації і відсутні BRAF мутації.

Зі збільшенням латентного періоду і віку оперованих пацієнтів відбулися суттєві зміни у будові папілярних карцином із перевагою пухлин типового папілярного і змішаного варіантів з наявністю папілярного компоненту, що віддзеркалювало відповідні зміни молекулярно-генетичних механізмів: знизився відсоток випадків з RET/PTC3 транслокаціями, підвищився відсоток випадків з RET/PTC1 транслокаціями, з'явилися випадки з BRAF мутаціями. Якщо взяти до уваги наведену групу дорослих пацієнтів, вік яких переважно складав понад 40 років, то в подальшому слід очікувати на суттєве збільшення випадків папілярної карциноми з наявністю BRAF мутацій.

Таким чином, проведені дослідження встановили залежність розвитку у дітей і підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, папілярних карцином різної морфологічної будови від пошкоджень певних молекулярно-генетичних механізмів тироїдогенезу, серед яких провідне місце займають RET/PTC3 транслокації (при короткому латентному періоді розвитку пухлини), а також RET/PTC1 транслокації і BRAF мутації (при збільшенні часу, що минув після катастрофи, і віку постраждалих).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hedinger Chr., Williams E.D., Sobin L.* Histological typing of thyroid tumours / WHO, 2nd ed. — Berlin: Springer, 1988. — 66 p.
2. Thyroid gland and radiation (Ukrainian-American Thyroid Project) / *M.D. Tronko, O.O. Bobylyova, T.I. Bogdanova et al.*//Radiation and humankind/ *Eds. Y.Shibata, S.Yamashita, M.Watanabe, M.Tomonaga.* Excerpta Medica. International Congress Series, Amsterdam: Elsevier, 2003. — P. 91–104.

(М.Д. Тронько, Т.І. Богданова)

Розділ 6

НЕЗЛОЯКІСНІ ТИРОЇДНІ ЕФЕКТИ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

Серед медичних наслідків аварій на ядерних об'єктах, у тому числі на ЧАЕС, особливе місце займає патологія щитоподібної залози (ЩЗ) і тироїдної системи людини в цілому. В основі даного явища перебуває низка причин, серед них — типово високий питомий вміст ізотопів радіоактивного йоду у викидах аварійних матеріалів, хімічна активність йоду, завдяки чому останній вільно утворює сполуки із супутніми речовинами і легко поширюється з атмосферними потоками і ґрунтовими водами [1, 2]. Ізотопи йоду, насичуючи всі екологічні середовища, незалежно від своєї стабільності або радіоактивності, інтенсивно інкорпоруються, поглинаючись організмом людини всіма можливими в конкретних умовах шляхами (респіраторним, аліментарним, через слизову носової порожнини) [3, 4], надходять у кров і вибірково накопичуються в залозистій тканині, з максимальною концентрацією в ЩЗ [5]. Чим молодше організм на момент інкорпорування йоду, тим більш активно його захоплює ЩЗ. Дози опромінення на орган у залежності від конкретних обставин і умов (ендемічність місцевості на зоб з причини йодного дефіциту, характер харчування, вік, вже наявна патологія органа) можуть сягати 20 Гр і більше [6, 7]. Це й обумовлює високий ризик виникнення тироїдної патології, незважаючи на відносну радіорезистентність залозистої тканини (порівняно, зокрема, з червоним кістковим мозком і циліндричним епітелієм тонкого кишківника) [8]. Аварія ж ядерного реактора IV енергоблоку ЧАЕС 1986 року з масивним надходженням у довкілля, зокрема, радіоактивного йоду стала найбільшою радіоекологічною катастрофою за всю історію людства. Медичні і соціально-психологічні наслідки Чорнобиля будуть, щонайменше, кілька десятиліть впливати на постраждале населення [9].

Стан тироїдної системи в осіб, які перенесли гостру променеву хворобу

Загальна кількість потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС, яким у 1986 р. установлений діагноз "гостра променева хвороба" (ГПХ), склала 237 осіб. Однак певні причини і умови, які мали місце в той час, привели до діагностичних помилок, що стало передумовою для детальнішого ретроспективного перегляду більш повної клінічної інформації, зібраної й узагальненої в подальші 1–3 післяаварійні роки. Ретроспективний аналіз був здійснений у 1989 році фахівцями 6-ї клінічної лікарні при Інституті біофізики МОЗ СРСР (м. Москва) та Інституту клінічної радіології Всесоюзного наукового центру радіаційної медицини (м. Київ) під керівництвом професора А.К. Гуськової [10,11]. Проведений аналіз надав змогу підтвердити діагноз ГПХ 105 пацієнтам, які лишилися живими, з 237, яким був він встановлений у 1986 р. Варто мати на увазі, що 28 потерпілих померли в зв'язку з радіаційними причинами (наслідки несумісного з життям загального опромінення організму) у терміни від 7 до 96 діб, у двох з них ГПХ поєднувалася з комбінованими терморадіаційними ураженнями. Кількісний розподіл по ступенях тяжкості ГПХ серед 105 реконвалесцентів був таким: I ст. — 41, II ст. — 48, III ст. — 15 і IV ст. — 1 людина. Іншим 104 потерпілим діагноз ГПХ за сукупністю клініко-лабораторних ознак, насамперед показників гемограми в динаміці, і результатів біо-

логічної дозиметрії не був верифікований. Проведений перегляд слугував сугубо науковій меті, а саме — визначенню чіткого реєстру осіб, які перенесли ГПХ різного ступеня тяжкості, для подальшого наукового аналізу віддалених наслідків опромінення при високих рівнях поглинених доз. Це не супроводжувалося скасуванням медичних і соціальних пільг особам, яким діагноз ГПХ не був підтверджений (верифікований).

Практично всі особи, які перенесли ГПХ, і більшість УЛНА з високими рівнями поглинених доз (понад 0,5 Гр) зазнали масивного впливу радіоактивних ізотопів йоду. Очевидно, що чим менше часу віддаляло момент опромінення від початку аварії, тим вагомішим був внесок короткоживучих дозоутворюючих радіонуклідів у цілому (^{131}I, ^{132}I, ^{144}Ce, ^{103}Ru, ^{106}Ru, ^{95}Nb). Проте провідне значення тут мали ізотопи йоду, а короткоживучі ізотопи інших елементів характеризувалися лише слідовими кількостями. За рахунок поглинання ЩЗ радіоактивного йоду кількість інкорпорованої радіоактивності в хворих на ГПХ коливалися в діапазоні 10–150 мкКі. З цієї причини в якості одного з нестохастичних ефектів розглядався можливий розвиток радіаційного гіпотиреозу в частини потерпілих з найбільш високими дозами опромінення ЩЗ. Саме тому істотне значення приділялося вивченню стану тироїдної системи взагалі, що включало визначення базальних рівнів у плазмі крові загального тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), тиреоглобуліну (ТГ), тироїдз'вязуючого глобуліну (ТЗГ), а також систематичне ультразвукове дослідження ЩЗ.

У гострому періоді променевої хвороби в 7 пацієнтів відзначене підвищення концентрації T_3 або T_4 і зниження концентрації ТТГ без клінічних проявів гіперфункції ЩЗ. При цьому збільшувалися зв'язані форми T_4, у тому числі і з ТГ, що міг надходити до циркуляції внаслідок радіаційного ураження мембран тироцитів [12].

Одному хворому з діагнозом ГПХ I ст. (який не підтвердився при ретроспективній верифікації в 1989 р.) влітку 1986 р. провели струмектомію з приводу тиреотоксикозу. Абсолютних підстав для того, щоб цей випадок пов'язати з дією факторів аварії, не було, хоча спекулятивно можна припустити можливість швидкого переходу субклінічної стадії цього захворювання в клінічну внаслідок поєднаного впливу радіобіологічного і психогенного стресів.

Протягом 1986 р. у 15 пацієнтів після ГПХ було зареєстровано "лабораторний гіпотиреоз", тобто низькі рівні T_3 і T_4 паралельно з підвищенням концентрації ТТГ. У 1987 р. у більшості з них настала нормалізація цих показників, але в трьох осіб у наступні роки спостерігалися помірно виражені лабораторні та клінічні прояви гіпотиреозу.

Два випадки характеризувалися протилежною трансформацією ознак: перший — лабораторного гіпотиреозу в гіпертиреоз, інший — навпаки.

У післяварійні роки звертали на себе увагу 13 пацієнтів зі стабільно низькими концентраціями T_4 в крові. Проте рівень ТТГ у них лишався при цьому нормальним і замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ їм не проводили.

У 2000 р. після хірургічних втручань на ЩЗ з приводу злоякісних новоутворень у двох реконвалесцентів ГПХ II ст. діагностували післяопераційний гіпотиреоз з призначенням замісної терапії препаратами L-тироксину.

Усереднені показники базальних концентрацій гормонів тироїдної групи по роках спостереження переважно перебували в межах існуючих нормативів (табл. 6.1), хоча в кожній групі зустрічалися окремі випадки з відхиленнями величин, про що було сказано вище.

Середній рівень ТТГ підвищувався тільки в групі осіб з неверифікованою ГПХ у 1988 р. Це обумовлено тим, що в 6 з них було значне збільшення концентрації гормону при нормальних рівнях у плазмі крові T_3 і T_4. Такий стан тироїдної гормональної системи міг зновтаки бути проявом прихованого тимчасового ("лабораторного") гіпотиреозу. В подальші роки в цих людей таких порушень більш не відзначалося.

Концентрація ТЗГ вивчалася з 1990 р. Показники в більшості хворих кожної групи спостереження були нижче норми, в середньому наближаючись до нижньої межі існуючих нормативів.

Таблиця 6.1 — Показники стану тиреоїдної системи в осіб, які перенесли ГПХ, по роках спостереження (M ± m)

Роки	Показники	Норма	Групи хворих		
			ГПХ II–III ст.	ГПХ I ст.	Неверифікована ГПХ
1987	Т4, нмоль/л	62,0-141,0	90,5 ± 3,70	106,9 ± 7,00	103,8 ± 6,70
	Т3, нмоль/л	1,17-2,18	1,48 ± 0,04	1,49 ± 0,05	1,71 ± 0,13
	ТТГ, мкг/л	0,1-4,0	1,36 ± 0,10	2,50 ± 0,66	1,48 ± 0,18
1988	Т4, нмоль/л		105,4 ± 8,70	106,4 ± 18,9	98,0 ± 13,6
	Т3, нмоль/л		1,41 ± 0,11	1,40 ± 0,13	1,43 ± 0,14
	ТТГ, мкг/л		2,95 ± 0,84	1,93 ± 0,61	7,36 ± 0,79
1989	Т4, нмоль/л		75,5 ± 5,40	82,4 ± 6,30	95,1 ± 15,8
	Т3, нмоль/л		1,46 ± 0,07	1,47 ± 0,09	1,40 ± 0,12
	ТТГ, мкг/л		1,77 ± 0,21	1,21 ± 0,22	1,90 ± 0,36
1990	Т4, нмоль/л		102,2 ± 11,5	103,6 ± 13,9	114,0 ± 20,0
	Т3, нмоль/л		1,16 ± 0,14	1,10 ± 0,17	1,44 ± 0,12
	ТТГ, мкг/л	16,8-22,5	1,79 ± 0,14	1,33 ± 0,14	2,18 ± 0,45
	ТЗГ, мг/л		19,8 ± 4,50	14,5 ± 1,19	13,2 ± 3,20
1991	Т4, нмоль/л		86,9 ± 3,70	82,3 ± 5,70	90,0 ± 5,90
	Т3, нмоль/л		1,44 ± 0,06	1,44 ± 0,12	1,67 ± 0,25
	ТТГ, мкг/л	0-50,0	1,60 ± 0,14	1,52 ± 0,36	1,77 ± 0,47
	ТЗГ, мг/л		13,8 ± 0,64	12,3 ± 0,89	11,6 ± 1,35
	ТГ, мкг/л		36,6 ± 5,60	23,2 ± 5,24	25,9 ± 5,42
1992	Т4, нмоль/л		90,9 ± 5,00	91,3 ± 5,40	85,2 ± 4,20
	Т3, нмоль/л		1,31 ± 0,06	1,23 ± 0,11	1,41 ± 0,08
	ТТГ, мкг/л		1,37 ± 0,10	1,98 ± 0,61	1,70 ± 0,36
	ТЗГ, мг/л		17,5 ± 2,50	14,5 ± 1,10	15,1 ± 1.30
	ТГ, мкг/л		35,0 ± 9,00	29,9 ± 7,50	13,9 ± 2,03
1993	Т4, нмоль/л		87,4 ± 3,90	94,8 ± 6,00	97,5 ± 9,30
	Т3, нмоль/л		1,30 ± 0,06	1,35 ± 0,09	1,45 ± 0,10
	ТТГ, мкг/л		1,78 ± 0,31	1,95 ± 0,31	2,35 ± 0,55
	ТЗГ, мг/л		17,1 ± 0,90	15,6 ± 0,87	20,1 ± 1,10
	ТГ, мкг/л		24,2 ± 4,80	15,1 ± 3,30	19,7 ± 3,20

Концентрація ТГ, що визначалася протягом 1991–1993 рр., головним чином, перебувала в межах нормальних коливань, без яких-небудь визначених закономірностей при статистичній обробці. Як тенденцію можна відзначити збільшення частоти випадків із дещо підвищеним рівнем ТГ у групі реконвалесцентів ГПХ II–III ст., що відбилося на середніх значеннях цього показника.

За результатами сонографії зареєстровані 3 випадки вузлового і 1 — змішаного зобу, а в 26 випадках (13,3%) — підвищення ехогенності тканини ЩЗ, що розцінюється як можливі наслідки перенесеного тиреоїдиту. Структурні зміни органа не відбилися на рівнях гормонів тиреоїдної групи в плазмі крові.

Відомо, що радіаційний фактор є індуктором реалізації генетичної схильності організму до конкретного патологічного процесу, знижуючи поріг чутливості і створюючи так називане locus minoris resistencia (місце найменшого опору, — *лат.*). У дослідженнях Ж.М. Мінченко [13] показана можливість реалізації генетичної схильності до тиреоїдної патології серед осіб, які перенесли ГПХ, за наявності ізольованих антигенів гістосумісності з невисокими

значеннями відносного ризику. Наприклад, вірогідно асоційовані з розвитком хронічного тироїдиту поєднання антигенів HLA: A19; A1,19; A1,B1; A3,Bw16; Bw38,Cw2; DR5; B5. До найбільш значимих алелей у реалізації генетичної схильності відносяться A19, Bw38, Cw1, DR3, A9, B17, B5, які зустрічаються ізольовано й у складі композицій фенотипів і гаплотипів.

Загалом же, виходячи з типового патерну фазних коливань стану багаторівневих регуляторних систем в умовах тяжких уражень і після них [14–19], тироїдні показники в осіб, які перенесли ГПХ, мають бути об'єктом довічного систематичного медичного спостереження (life-span study).

Доброякісні новоутворення щитоподібної залози внаслідок дії іонізуючої радіації

Доброякісні новоутворення з епітеліальних клітин, передусім аденоми і аденоматозні гіперплазії, є найпоширенішими пухлинами ЩЗ [20]. Так, зокрема, фолікулярна аденома (ФА) визначена експертами ВООЗ як доброякісна інкапсульована пухлина ЩЗ з ознаками фолікулярно-клітинного диференціювання [21] і являє собою найпоширеніше новоутворення органу. При аутопсійних дослідженнях, спрямованих на пошук латентної тироїдної патології, ФА верифікували у 3–5% спостережень [22–26]. Молекулярно-генетичні методи з використанням аналізу Х-хромосом довели клональне походження ФА як справжньої пухлини ЩЗ [27]. У свою чергу, епідеміологічні дослідження не виявили зв'язку між поширенням ФА і концентрацією йоду в продуктах харчування та питній воді, що вказує на існування певних етіологічних і патогенетичних розбіжностей між істинною пухлиною ЩЗ та ендемічними багатовузловими формами зобу, притаманними мешканцям йоддефіцитних регіонів [28–31]. Окрім того, відмічено більш частий, порівняно із загальною популяцією, розвиток ФА у хворих на синдром Коудена (множинні гамартоми), що може свідчити про існування спадкової схильності до новоутворень в ЩЗ [27].

Серед факторів, що обумовлюють формування тироїдних вузлів, радіаційний вплив єдино не викликає дискусій. Дослідження на лабораторних тваринах чітко і переконливо показали існування радіаційно-індукованої неоплазії ЩЗ, яка є, крім того, чутливою до стимулюючого впливу ТТГ [32]. Пізніше в результаті численних досліджень була продемонстрована лінійна залежність радіаційної дози й вузлоутворення в ЩЗ. Аналогічні закономірності виявлені при вивченні наслідків атомних бомбардувань у Японії й випробувань термоядерних боєприпасів на Маршаллових островах.

Так, S. Nagataki et al. [33–35] обстежували осіб, які зазнали безпосереднього опромінення під час вибуху атомних бомб, і тих, що проживали в районі депозиції радіоактивних опадів. Контрольна група була представлена неопроміненою популяцією. Серед тих, хто пережив прямий вплив атомного бомбардування, мала місце найбільша частота вузлового зоба (автори не приводили докладного розгляду аденом і карцином окремо). Так само і за даними I. Morimoto et al. [36], результати клінічного обстеження осіб, котрі пережили атомне бомбардування, показали, що частота випадків нетоксичного одновузлового зобу була вищою в групі, представники якої отримали дозу опромінення 100 рад і більше, порівняно із неопроміненим контрольним контингентом.

Одне з найбільш пізніх обстежень жителів архіпелагу Маршаллових островів, які зазнали опромінення сумішшю радіонуклідів йоду внаслідок випробувань термоядерного боєприпасу у 1954 р., показало, що через 31 рік вузли ЩЗ були виявлені в 33% жителів найбільш постраждалого атола, включаючи 63% дітей, опромінених у віці до 10 років, де тироїдні дози опромінення в середньому складали 335 сЗв, а у дітей до 10 років — 810–1800 сЗв [37–39]. Крім того, випробування ядерної зброї на заході США супроводжувалися випаданням радіоактивних продуктів на прилеглі території. Чотирнадцятирічні спостереження за дітьми

штату Невада, променеве навантаження на ЩЗ яких складало 0,3–3 Гр, показали, що в групі опромінених у порівнянні з контролем частіше зустрічалися вузлові ураження ЩЗ [40].

Щодо ФА, то на питання про роль іонізуючого випромінювання в походженні пухлини на сьогодні немає однозначної відповіді. Воно потребує подальшого вивчення на підставі аналізу наявних даних. Зокрема, аутопісійне дослідження опроміненої внаслідок атомного бомбардування популяції мешканців м. Хіросіми продемонструвало пряму залежність між частотою ФА ЩЗ та отриманою дозою [41]. Порівняно високу частоту доброякісних новоутворень було відмічено в осіб, що зазнали у ранньому віці зовнішнього опромінення в області голови та шиї — ФА та аденоматозні вузли становили від 30 до 90% випадків доброякісних вузлів ЩЗ [42–48].

Водночас проблемі доброякісних новоутворень ЩЗ серед постраждалої внаслідок аварії на ЧАЕС популяції досі приділено порівняно небагато уваги. За даними Ю. Нікіфорова і співавт. [49–51], серед обстежених та прооперованих дітей і підлітків Білорусі, котрі мешкали на територіях, забруднених радіоактивними матеріалами, найпоширенішою патологією був мультинодулярний зоб (43%). ФА ж була верифікована у 10 (8%) прооперованих молодих пацієнтів. За іншими даними, ФА була діагностована у 30% дітей та підлітків України, прооперованих з приводу доброякісних вузлових форм зобу [52, 53].

Променевий вплив у дитячому віці з більшою імовірністю викликає появу новоутворень ЩЗ (як доброякісних, так і злоякісних), ніж у наступні періоди життя, ймовірно внаслідок більш високої мітотичної активності тироїдного епітелію. У США доступні для пальпації вузли ЩЗ загалом виявляють у 16–29% осіб, які отримували опромінення на область голови і шиї в дитячому віці [54, 55]. Патологію типово виявляють вже через кілька років після променевого впливу, у той час як пік частоти новоутворень (також як доброякісної, так і злоякісної природи) настає після закінчення латентного періоду 20–30 років, а ризик персистує протягом понад 35 років [56]. Нерідко в опроміненій ЩЗ виявляють кілька вузлів, причому зовсім не виключене сусідство раку і доброякісних новоутворень. Більш того, на відміну від багатовузлового зобу в неопромінених осіб, множинність вузлів у таких випадках абсолютно не означає менший ризик раку. Опромінення у високих дозах характеризується, за деякими даними [57], відносно меншим ризиком виникнення злоякісних пухлин, у той час як імовірність доброякісних вузлів зростає в тій або іншій мірі зі збільшенням дози опромінення [58, 59]. За даними R.A. Conard [37], при дозах опромінення ЩЗ до 400 сЗв через 26 років вузли виявлялися приблизно в 10% осіб, які перенесли променевий вплив, в той час як при дозах від 900 до 1500 сЗв спостерігалося "плато" частоти вузлового зоба на рівні 65–75% (!).

Одне з перших досліджень стану щитоподібної залози після аварії на ЧАЕС проводилося в рамках Міжнародного Чорнобильського проекту МАГАТЕ на забруднених радіонуклідами і контрольних районах України, Білорусії і РРФСР [60]. Обстеження проводилося в 14 населених пунктах, у т.ч. в 7 розташованих на забруднених територіях трьох республік тодішнього СРСР. Середні дози опромінення ЩЗ в обстежених населених пунктах забруднених територій були істотно вищі таких серед осіб групи контролю (умовно "чисті" території) і перевищували 0,3 Гр. Істотних розходжень між основною і контрольною групою при клінічному й ультразвуковому дослідженні виявлено не було (табл. 6.2).

Варто згадати, що результати, опубліковані F.A. Mettler et al. [60], згодом піддавалися сумніву і навіть підозрі в тенденційності. Зі своєї сторони відзначимо, що вибір населених пунктів для проведення досліджень і величини доз опромінення надавалися відповідними установами і службами колишнього СРСР, чим може бути обумовлена систематична помилка результатів.

За даними Л.Н. Астахової і співавт. [61], у Білорусії в 1989–1990 рр. відбулося достовірне збільшення числа хворих на вузловий зоб (з 0,54 до 3,48%), стан тироїдної системи в яких характеризувався зниженням рівня тироїдних гормонів і ТГ при збільшенні рівня ТЗГ і ТТГ.

Таблиця 6.2 — Стан ЩЗ в основній і контрольній групах за даними клінічного й ультразвукового дослідження в рамках Міжнародного Чорнобильського проекту МАГАТЕ

Зміни щитоподібної залози	Основна група	Контроль
Діти 5 та 10 років	*n = 325*	*n = 236*
Збільшення ЩЗ	18 (5,5%)	19 (8,1%)
Вузловий зоб	2 (0,6%)	2 (0,9%)
Дорослі 40 та 60 років	*n = 257*	*n = 229*
Збільшення ЩЗ	27 (10,5%)	16 (7,0%)
Вузловий зоб	9 (3,5%)	5 (2,2%)

Дослідження наступних років, проведені В.І. Дедовим і співавт. [62], серед дорослого і дитячого населення Брянської, Тульської і Калузької областей Російської Федерації, виявили в цих регіонах підвищення частоти дифузного і вузлового зоба. У дітей 5–6 років Брянської області були відзначені нехарактерні для зобної ендемії зміни частоти і структури збільшення ЩЗ, причому виразність залежала від дози опромінення. Позитивна кореляція між ступенем збільшення ЩЗ і поглиненою дозою ^{131}I при нормальних показниках функціонального стану тиреоїдної системи була також у дітей Калузької області.

Дані медичної статистики щодо доброякісних вузлів ЩЗ, опубліковані в Україні, дещо суперечливі, однак дають підстави констатувати зростання поширеності і захворюваності на цю патологію в дорослих осіб — УЛНА і евакуйованих із зони відчуження, а також у дітей, евакуйованих із зони відчуження і проживаючих на забруднених територіях [63, 64]. Так, зокрема, кількість дітей і підлітків, оперованих із приводу доброякісних пухлин щитоподібної залози в Інституті ендокринології й обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України зросла з 30 у 1981–1985 рр. до 350 у 1994–1999 рр. [65-67].

У дитячого і підліткового населення територій, що зазнали контамінації внаслідок Чорнобильської катастрофи, у цілому протягом двох десятиліть спостерігалося значне зростання частоти виникнення всіх новоутворень ЩЗ, включаючи доброякісні [51, 68–70]. При цьому тенденції до зменшення кількості таких пацієнтів, як було відзначено М.Ю. Болговим і співавт. [71], до кінця 90-х років не простежувалося. Більш того, на їхню думку, доброякісні новоутворення ЩЗ, особливості їхньої морфології й оптимальні підходи в лікуванні є актуальною проблемою радіаційної тиреоїдології, так само як і раку ЩЗ, у населення, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС.

За даними М.Ю. Болгова і співавт. [71], клінічна картина в пацієнтів з доброякісними пухлинами ЩЗ досить бідна. У вивченій групі дітей і підлітків у переважній більшості хворих була, як правило, лише одна скарга на наявність пухлиноподібного утворення на шиї, поміченого самими дітьми або їхній батьками. В інших вузловий зоб був діагностований при огляді ендокринологом або в результаті сонографічного обстеження. Інші симптоми (відчуття стороннього тіла, грудки в горлі, оніміння шкіри на шиї і т.д.) зустрічалися в поодиноких випадках і не могли бути однозначно пов'язані тільки з патологією ЩЗ. При аналізі розподілу пацієнтів за статтю і залежно від року спостереження істотних змін не виявили, тоді як при оцінці по п'ятирічних інтервалах знайшли зменшення числа дівчаток серед захворілих. Це пов'язано з тим, що в деякі роки (1983, 1985, 1987 і 1989 р.) хлопчики серед захворілих були відсутні, однак після 1989 р. їхня кількість щорічно складала 5 і більше (максимально — 20 у 1998 р.), що свідчить про зсуви гендерного індексу (співвідношення осіб жіночої і чоловічої статі) у післяаварійному періоді. Подібну тенденцію відзначають також серед дітей і підлітків, оперованих з приводу раку ЩЗ після Чорнобильської аварії [66].

Кількість педіатричних пацієнтів з доброякісними новоутвореннями ЩЗ почала збільшуватися з 1989 р., досягши найбільших значень у 1996–1998 рр. порівняно з доаварійним періодом. Співвідношення дітей і підлітків змінилося незначно. У 1981–1985 рр. з приводу доброякісних новоутворень ЩЗ оперовані 20 дітей і 10 підлітків (співвідношення 2:1), у 1994–1998 р. — відповідно 225 і 125 (співвідношення 1,8:1). Найбільш істотно збільшилася кількість пацієнтів віком 10–14 років. Так, в абсолютних показниках за п'ять років до аварії було 5 хворих, у 1994–1998 рр. — зареєстровано 96 з них (збільшення в 19,2 рази). Значне збільшення кількості пацієнтів даного віку порушує питання про можливий зв'язок зростої частоти доброякісних новоутворень ЩЗ з наслідками Чорнобильської аварії, але не може служити достатньою підставою до однозначно позитивної відповіді. Безумовно, певний внесок до збільшеної хірургічної активності був зумовлений підвищеною настороженістю лікарів і поліпшенням ранньої діагностики. Найбільшу кількість пацієнтів склали жителі міста Києва, Київської, Чернігівської, Житомирської і Рівненської областей (всього 62,9%). Саме ці регіони є найбільш радіоактивно забрудненими в результаті Чорнобильської катастрофи, що також дозволяє припустити, крім інших, участь радіаційного фактора в розвитку доброякісних новоутворень ЩЗ у дітей та підлітків.

Значно збільшилося як за абсолютними, так і за відносними показниками кількість пацієнтів, прооперованих із приводу новоутворень діаметром менше 5 см. Не так значно збільшилася кількість пацієнтів із багатовузловим зобом при діаметрі домінуючого вузла 3 см і менше. Більші утворення стали зустрічатися відносно рідше при деякому збільшенні загальної кількості оперованих хворих. Це в значній мірі могло бути обумовлено проведенням масового скринінгу і підвищеним звертанням хворих по медичну допомогу, що сприяло своєчасному виявленню і лікуванню вузлових захворювань ЩЗ. Очевидно, з тієї ж причини закордонні автори практично не приводили і не приводять даних про пацієнтів з вузлами діаметром понад 4 см.

Результати аналізу патогістологічних діагнозів також свідчили про різке збільшення в структурі хірургічної тиреоїдної патології питомої ваги вузлового і багатовузлового зобу. При цьому частота фолікулярної аденоми (включаючи кістаденому) у структурі доброякісних новоутворень поступово знижувалася з 63,3% у 1981–1985 рр. до 39,1% в 1994–1998 рр. при збільшенні абсолютного їхнього числа. Це може бути пояснено більш суворими критеріями диференціальної діагностики аденоми і вузлового зоба, що використовувалися патоморфологами, починаючи із середини 90-х рр.

Після Чорнобильської аварії в дітей найбільш часто виявляли аденоми мікрофолікулярно-солідної будови, нерідко з перевагою солідного компонента. Зустрічали також пухлини гетерогенної структури з ділянками нормо-, мікро-, макрофолікулярного, солідного або папілярного росту, через що субкласифікацію аденоми в подібних випадках проводили згідно переважного типу будови новоутворення. При цьому основним завданням патоморфолога була диференціальна діагностика аденоми і фолікулярної карциноми. Остання може мати аналогічну гістологічну будову і про доброякісний або злоякісний характер новоутворення можна судити лише по відсутності або наявності інвазії клітин пухлини в судини її капсули, а також, в окремих випадках, по ознаках вираженого інфільтративного росту пухлини в її капсулу або за її межі. Особливо ретельно у відношенні інвазивного росту варто досліджувати пухлини з різко потовщеною або нерівномірною за шириною капсулою, а також з мікрофолікулярно-солідною будовою або оксифільними клітинами.

В період з 1987 по 2001 рр. у хірургічному відділенні Київського міського центру хірургії та реабілітації хворих з патологією щитоподібної залози було обстежено і прооперовано 20674 хворих, з них, зокрема — 10372 (50,16%) з приводу нодулярної або мультинодулярної аденоматозної гіперплазії (АГ), 2006 (9,7%) — з приводу ФА та 2414 (11,68%) хворих на

рак ЩЗ (табл. 6.3, рис. 6.1). Віковий розподіл випадків фолікулярного раку та ФА у молодих хворих показаний на рис. 6.2.

Таблиця 6.3 — Розподіл нозологій у хворих, які перенесли хірургічні втручання в період з 1987 по 2001 роки (n = 20 674)

Різновид патології ЩЗ	Кількість пацієнтів	
	n	%
Нодулярна або мультинодулярна аденоматозна гіперплазія	10370	50,16
Дифузна гіперплазія з тиреотоксикозом	4033	19,51
Автоімунний тироїдит Хашимото та інші форми тироїдиту	1851	8,95
Фолікулярна аденома	2006	9,70
Рак щитоподібної залози	2414	11,68
Загалом	20674	100

Згідно отриманих даних, АГ була найчастішою причиною хірургічних втручань у хворих на зоб. Макроскопічно АГ характеризувалася збільшенням розмірів та маси ЩЗ, наявністю поодиноких чи множинних вузлів, цілковито або частково інкапсульованих, відокремлених або формуючих конгломерати. При мікроскопічному дослідженні виявлено широкий спектр змін — від виразної дилатації фолікулів з надмірним накопиченням колоїду та сплощенням епітеліального шару до утворення дрібнофолікулярних та трабекулярних клітинних проліфератів. Часто у розширений просвіт фолікулів пролабували групи дрібних фолікулів у вигляді "подушок Сандерсона". Вогнищева запальна інфільтрація, що нерідко мала місце у прилеглих тканинах ЩЗ, свідчила про поєднання осередкового проліферативного процесу та аутоімунного тиреоїдиту. У багатьох вузлових утвореннях спостерігалися вторинні зміни у вигляді набряку строми, осередкових крововиливів, фіброзу різного ступеню, кальцинозу тощо. Вузли інколи утворювали кістозні порожнини або цілком являли собою товстостінну кісту, сформовану внаслідок некрозу тканини вузла.

ФА найчастіше зустрічалася у жінок віком від 30 до 60 років. Такі хворі переважно потрапляли в профільний стаціонар з приводу безболісних вузлових утворень в ЩЗ. Синдром "здавлювання" був присутнім при пухлинах великих розмірів. Прискорений ріст аденом інколи супроводжувався больовим синдромом. Останнє, як правило, було результатом крововиливів у пухлину (внутрішньопухлинних геморагій).

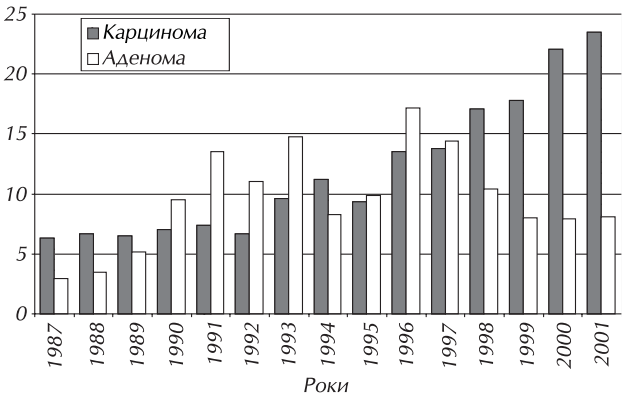


Рисунок 6.1 — Динаміка (з 1987 по 2001 роки) частоти захворюваності на фолікулярну аденому та карциному ЩЗ серед прооперованих пацієнтів (у відсотках)

Як правило, пухлина являла собою солітарний, цілковито інкапсульований вузол паренхіматозної будови у візуально морфологічно незміненій ЩЗ. Світлооптично ФА характеризувалися структурним розмаїттям, яке спостерігалося також у межах однієї пухлини і проявлялося різними за розмірами фолікулами, наявністю трабекулярних структур, сосочкоподібних формацій тощо. Клітини ФА, виключно мономорфні, мали тенденцію до полігональної форми з нормохромними округлими

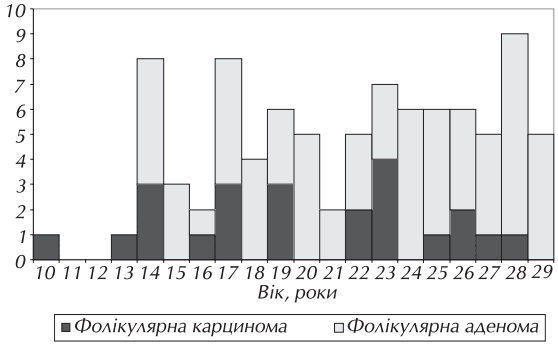


Рисунок 6.2 — Динаміка частоти (%) фолікулярної аденоми та карциноми у пацієнтів дитячого, підліткового та молодого віку

та овальними ядрами з незначними відмінностями їх розмірів в межах однієї пухлини. Цитоплазма — еозинофільна або амфофільна. У просвітах фолікулів візуалізувалась різна кількість колоїдної речовини. Сполучнотканинна капсула виглядала безперервною, тонкою, з різнокаліберними судинами. Досить часто у новоутвореннях спостерігали різноманітні вторинні зміни: крововиливи, міксоматоз, фіброз та гіаліноз, петрифікацію строми і цистоподібні порожнини. Гістоархітектурні та цитологічні характеристики ФА значною мірою відрізнялися від таких щодо оточуючої паренхіми ЩЗ. Остання демонструвала ознаки компресії фолікулів.

Тип гістологічної будови новоутворень визначався характером структур, що домінували в пухлині та становили понад 80% її паренхіми. В табл. 6.4 наведена частота, з якою зустрічалися кожен із зазначених гістологічних типів в досліджених 547 випадках ФА та 71 випадках фолікулярного раку ЩЗ, а в табл. 6.5 — патоморфологічна характеристика капсули фолікулярних пухлин щитоподібної залози.

Таблиця 6.4 — Частота різновидів гістологічної будови фолікулярних пухлин ЩЗ

Гістоархітектурні ознаки	Фолікулярна аденома n = 547 (%)	Фолікулярна карцинома n = 71 (%)	Всього
Солідна	0	12 (16,90%)	12 (1,94%)
Трабекулярна	17 (3,12%)	11 (15,49%)	28 (4,53%)
Мікрофолікулярна	331 (60,51%)	41 (57,75%)	372 (60,19%)
Нормофолікулярна	177 (32,36%)	6 (8,45%)	183 (29,61%)
Макрофолікулярна	22 (4,02%)	1 (1,41%)	23 (3,72%)
Загалом	547 (100%)	71 (100%)	618 (100%)

Таблиця 6.5 — Патоморфологічна характеристика капсули фолікулярних пухлин ЩЗ (n = 618)

Патоморфологічна ознака	Нозологія			
	Фолікулярна аденома (n = 547)		Фолікулярна карцинома (n = 71)	
	n	%	n	%
Капсула пухлини				
широка, сформована	139	25,4	35	49,30
тонка, добре окреслена	408	74,59	26	36,62
нерівна, з ділянками відсутності	–	–	10	14,08
Інвазія в капсулу пухлини				
до 50% її товщі (поодинока)	–	–	24	33,80
до 50% її товщі (множинна)	–	–	43	60,56
понад 50% її товщі (поодинока)	–	–	15	21,13
понад 50% її товщі (множинна)	–	–	27	38,03

Отримані дані запропоновані як імовірні складові діагностичного алгоритму щодо фолікулярних аденом і карцином (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 — Імовірні складові діагностичного алгоритму щодо фолікулярних пухлин ЩЗ із залученням результатів гістохімічних методів досліджень

Особливості ознак у мікрорегіонах	Фолікулярна аденома	Фолікулярний карцинома
Характеристика ділянок, прилеглих до пухлини		
а) тироцити		
- форма	переважно сплощена (низькокубічна)	переважно циліндрична
- аргірофільність ядер	+	+
б) острівці солідних розростань паренхіматозних елементів без ознак утворення колоїду	не типові	типові
в) колоїд		
- однорідність (неоднорідність)	однорідний	неоднорідний
- PAS+	+	+
- конгофільність	помірна	помірна
- суданофільність	помірна	помірна
- зони активного всмоктування у вигляді крайових порожнин	відсутні	типові
г) строма залози		
- склероз	+	+
- набряк	мало виражений	виражений, з “розпушуванням” строми та розширенням міжфолікулярних проміжків
- гіаліноз	+	+
- колагенові волокна	+	+
- ретикулярні волокна	епізодично	утворення в зонах проліферації лімфоїдних елементів
- еластичні волокна	в стінках судин та сполучнотканинних прошарках по ходу судин	
- інфільтрація лімфоїдними клітинами	помірно виражена	виражена
Капсула пухлини		
а) інвазія пухлинних клітин	-	+
б) сполучнотканинні волокна		
- склад	переважно грубі колагенові, ретикулярні - епізодично	колагенові та ретикулярні волокна присутні приблизно в однакових пропорціях
- орієнтація щодо пухлин вузла	тангенціальна	
в) набряк	мало виражений	виражений
г) осередковий міксоматоз	зустрічається рідко	типовий
д) осередковий гіаліноз	не типовий	типовий
е) локальна базофілія	не типова	характерна з боку пухлини в місцях інвазії

Закінчення табл. 6.6

Особливості ознак у мікрорегіонах	Фолікулярна аденома	Фолікулярний карцинома
є) присутність глікозаміногліканів	досить рівномірна	інтенсивне накопичення у локусах інвазії
ж) конгофілія	рівномірна	відсутність у ділянках пухлинної інвазії
з) суданофілія	помірна	помірна
і) кровоносні та лімфатичні судини		
- кількість	помірна	велика
- орієнтація	продовжня	навколо пухлин
- просвіти	в окремих судинах розширені	різко розширені та деформовані
- судини синусоїдного та кавернозного типів	не характерні	переважають
- проростання пухлиною стінок кровоносних та лімфатичних судин	-	+
- тканинна емболія атиповими клітинами	-	+
- десквамація пухлинних компонентів у просвіт судин	-	+
Власне пухлина		
а) судинно-стромальний компонент		
- сполучнотканинні волокна (склад)	колагенові і ретикулярні, еластичних мало	переважно ретикулярні, еластичні взагалі не виявляються
- орієнтація волокон	у різних напрямках	
- набряк	+	+
- присутність глікозаміногліканів	+	+
- міксоматоз	+	+
- гіаліноз	+	+
- амілоїдоз	епізодично у вигляді мікролокусів	
- кровоносні судини	зберігають структуру, характерну для артеріального і венозного русла	втрата структурної організації, характерної для артерій і вен
- просвіти кровоносних і лімфатичних судин	розширені і деформовані (особливо - лімфатичні)	
- інвазія пухлинних клітин у судини	-	в лімфатичні
б) паренхіматозний компонент		
- пухлинні клітини	загалом мономорфні	
- аргірофільність ядер	+	+
в) колоїд		
- однорідність (неоднорідність)	однорідний	неоднорідний
- PAS+	+	+
- конгофільність	помірна	різноінтенсивна
- фуксинофільність	помірна	слабка

Принциповим є той факт, що за окремими ознаками відрізняються не лише морфологічні субстрати доброякісних і злоякісних пухлин ЩЗ (включно з капсулою), а й прилеглі до новоутворень ділянки органу. У випадках доброякісних фолікулярних пухлин "інтактні" ділянки ЩЗ характеризувались меншою, ніж при раку, функціональною активністю, що документується особливостями форми тироцитів і тинкторіальних властивостей колоїду. Крім того, за межами фолікулярних карцином присутні локуси проліферації епітелію без ознак утворення колоїду, що не є типовим для випадків доброякісних фолікулярних пухлин ЩЗ.

Збільшення кількості пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ, а також значно зросла частота розвитку злоякісних пухлин, виявлених у невеликих вузлах діаметром до 2 і навіть до 1 см [72], обумовили необхідність перегляду хірургічної тактики при вузловій патології ЩЗ, кваліфікованої до операції як "доброякісна", в плані підвищення радикальності втручань, що проводяться. Зокрема, енуклеація більш не вважається операцією вибору при хірургічному лікуванні вузлових форм зоба в дітей і підлітків в Україні. Крім того, автори наполягають на обов'язковому проведенні трьохетапної морфологічної верифікації діагнозу: доопераційної тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТАБ), експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) під час виконання операції й остаточного патогістологічного дослідження.

При однобічному ураженні ЩЗ перевага надається гемітиреоїдектомії; при виявленні в обох долях ЩЗ новоутворень, доброякісність яких підтверджена даними ТАБ і ЕГД, можливе виконання резекції обох долей з широким захопленням макроскопічно незміненої тканини навколо вузлів — так званої розширеної резекції. Іноді в подібних ситуаціях доцільне проведення субтотальної або гранично субтотальної резекції ЩЗ, що також відповідає вимогам радикальності. Обсяг гранично субтотальної резекції ЩЗ перебуває між субтотальною резекцією, при якій залишають близько 5 г тканини з кожної сторони, і тиреоїдектомією, коли макроскопічно визначеної тканини немає. Найчастіше така ситуація виникає при розвитку багатовузлового зоба з майже повним ураженням ЩЗ. У цьому випадку, якщо в хірурга немає підстав припускати злоякісний ріст, там, де це можливо, залишають мінімальні ділянки тканини на капсулі залози (як правило, не більше 0,5 см). Субтотальна резекція ЩЗ за О.В. Миколаєвим, в залежності від обсягу втручання, припускає формування на бічних поверхнях трахеї звичайно двох кукс близько 10 г (по 5 г кожна). У більшості випадків субтотальну резекцію роблять при дифузному токсичному зобі. Однак наявність злоякісної пухлини або багатовузлове ураження ЩЗ можуть бути підставою для виконання тиреоїдектомії при тиротоксикозі, а іноді субтотальний об'єм резекції може виявитися оптимальним при еутиреоїдних формах зоба.

Одним з результатів аналізу історій хвороби дітей і підлітків, оперованих з приводу доброякісних новоутворень ЩЗ, стала клінічна схема ведення таких хворих.

1. При первинному виявленні вузлового утворення ЩЗ діаметром 1 см і більше обов'язкове проведення ТАБ.

2. При цитологічному підтвердженні доброякісності новоутворення оперативне лікування рекомендується, як правило, при розмірах вузла понад 2 см, його значній щільності, наявності обтяженого онкологічного анамнезу. Необхідно відзначити, що таке принципове питання, як ухвалення рішення про необхідність оперативного лікування є самостійною проблемою, рішення якого може бути запропоноване лише з урахуванням, хоч і обмежених, можливостей терапевтичних методів.

3. При необхідності видалення солітарного утворення в ЩЗ оптимальним об'ємом втручання є гемітироїдектомія на стороні ураження з обов'язковим ЕГД під час операції. Гемітироїдектомію в пацієнтів цієї групи проводять за екстрафасциальною методикою, що дозволяє забезпечити достатній ступінь радикальності операції.

4. У випадку багатовузлового ураження ЩЗ і відсутності сумнівів у доброякісності процесу, за даними ТАБ і ЕГД, виконують резекцію обох долей за розширеною методикою (з широким захопленням макроскопічно незміненої тканини навколо вузлів). Набагато рідше здійснюють субтотальну і гранично субтотальну резекцію, як правило, вимушено при майже повному ураженні ЩЗ.

Приведена тактика хірургічного лікування дітей і підлітків з доброякісними новоутвореннями ЩЗ дозволяє забезпечити достатній ступінь радикальності операцій, що найбільш актуально при виявленні злоякісного росту тільки під час патогістологічного дослідження. Найчастіше така ситуація виникає при малоінвазивній карциномі невеликих розмірів, що дозволяє обмежитися спостереженням за цими пацієнтами й уникнути повторного втручання. У тих же ситуаціях, коли необхідне проведення остаточної тиреоїдектомії, ЩЗ виявляється підготовленою, тому що на стороні ураження дотримана екстрафасциальна техніка втручання при першій операції [71].

Паратироїдні та тироїдні ефекти стосовно регуляції фосфорно-кальцієвого обміну

Специфічними регуляторами обміну кальцію і фосфору в організмі людини і тварин є паратгормон (ПТГ) і кальцитонін (КТ). Визначення концентрації КТ і ПТГ в УЛНА на ЧАЕС 1986 р. з поглиненими дозами в діапазоні 0,25–1 Гр у різні післяаварійні роки [73] показало, що на етапі 1989–1990 рр., тобто в найближчі 3–4 роки після аварії реєструвалися знижені рівні ПТГ, у той час як концентрація КТ підвищувалася (рис. 6.3). У віддаленому періоді (2003–2004 рр.) ці зміни істотно поглибилися. За минулі 20 післяаварійних років рівень ПТГ знизився на порядок, водночас майже в 5 разів підвищилася концентрація КТ у сироватці крові. Однак криві жорсткості кісткової тканини в реконвалесцентів ГПХ, побудовані в залежності від індивідуальних значень концентрації в крові ПТГ і КТ, вказують на відсутність прямого зв'язку між цими параметрами.

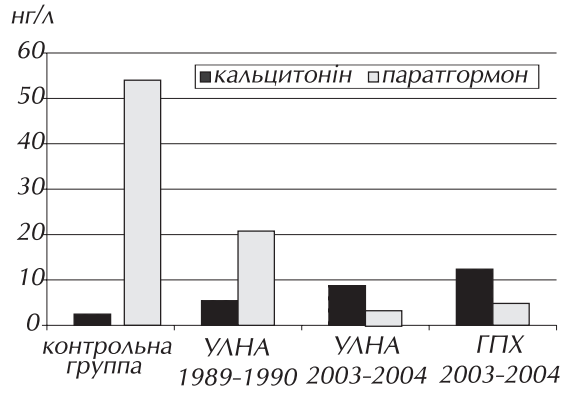


Рисунок 6.3 — Концентрація в крові ПТГ і КТ в УЛНА на ЧАЕС з поглинутими дозами 0,25–1 Гр і реконвалесцентів ГПХ у післяаварійні роки

При визначенні у віддаленому періоді після аварії (1999–2000 рр.) концентрації в сироватці крові кальцію і фосфору в 3217 УЛНА з високими дозами опромінення (0,25–1 Гр), які страждали на різні соматичні захворювання, у жодному випадку не виявлено відхилень за межі норми концентрації загального кальцію, а невелике зменшення концентрації неорганічного фосфору відзначено в 32 осіб (1%) і деяке збільшення — у 14 (0,44%) [74].

Аналізуючи зміни концентрацій ПТГ і КТ, можна сказати, що після впливу радіоекологічних факторів аварії відзначається "лабораторний" гіпопаратиреоз. Можна припустити, що настільки істотне зниження базальної концентрації ПТГ повинне обумовити протилежні фізіологічні ефекти тим, що викликаються підвищенням секреції цього гормону. По-перше, це зменшення резорбції кісткового матриксу, мобілізації і виходу в кров Ca^{2+}; по-друге, ослаблення всмоктування Ca^{2+} у тонкому кишківнику; по-третє, пригнічення реабсорбції Ca^{2+} і посилення реабсорбції фосфатних іонів; по-четверте, зменшення синтезу гормонально активної форми вітаміну D_3 ($1,25(OH)_2D_3$). КТ по більшості своїх

ефектів є антагоністом ПТГ і, частково, вітаміну D_3. Тому підвищення його концентрації в крові повинне сприяти гальмуванню резорбції кісток і посиленню відкладення в ній мінералізованого кальцію, послабленню процесу всмоктування Ca^{2+} і фосфатів у кишківнику, посиленню екскреції кальцію і фосфатів нирками.

І зниження рівня ПТГ, і підвищення рівня КТ у ліквідаторів 1986 р. може служити одній кінцевій меті — збереженню мінеральної складової кісткового матриксу. Очевидно в біологічному відношенні це доцільна адаптивна і компенсаційна реакція гормональної системи, що регулює кальцієво-фосфорний гомеостаз, у відповідь на структурні зміни в кісткових тканинах (підвищення елімінації з них фосфатних аніонів, зниження їхньої мінералізації, збільшення пірофосфатів у сечі), що є прямим проявом системного радіаційного остеопенічного синдрому внаслідок руйнування поліфосфатних сполук гідроксиапатиту [75, 76].

Розвиток паратиреокринного синдрому може бути пов'язаний не лише зі зміною С-клітин ЩЗ, але й з радіаційним ушкодженням паращитоподібних залоз. У піддослідних тварин він характеризується наявністю гіперплазії або новоутворень паращитоподібних залоз в поєднанні з фіброзною остеодистрофією і нефрозом.

У Хіросімі і Нагасакі серед 6102 секційних спостережень було виявлено 18 випадків аденом паращитоподібних залоз. У 2 випадках з 18 аденоми були гігантськими (діаметром 5 см) і ускладнювалися гіперпаратиреозом. В одному випадку опромінення відбулося у віці 55 років у дозі 0,55 Гр, в іншому — у віці 44 роки в дозі 0,28 Гр. Смерть настала через 16 і 27 років після опромінення [77]. J.Q. Rozen і співавтори [78] спостерігали 8 хворих з гіперпаратиреозом, що розвився після лікування ^{131}I з приводу захворювання ЩЗ. У 3 хворих активність ^{131}I, що вводився, перевищувала 1,11 МБк, латентний період після введення ^{131}I і появи ознак гіперпаратиреозу складав від 4 до 20 років. Гіперпаратиреоз був обумовлений аденомою або паратиреоїдною гіперплазією і виявлявся підвищеним вмістом кальцію в крові та сечі. Після лікування рівень його нормалізувався.

Існують повідомлення про випадки гіпопаратиреозу, що виникає після лікування радіоактивним йодом. Як можливе пояснення розвитку гіпопаратиреозу розглядаються а) радіаційне ушкодження внутрішньотироїдних паращитоподібних залоз, б) існуючий раніше гіпопаратиреоз, замаскований гіпертиреозом, і в) тимчасовий викид кальцитоніну в період лікування. Пряме радіаційне ушкодження, що викликає дисфункцію паращитоподібних залоз, менш імовірне, оскільки самі паращитоподібні залози мало поглинають йод і рівень опромінення в них тому дещо менший. Більш прийнятним поясненням є одночасне існування дисфункції паращитоподібних залоз, що виявляється в результаті лікування гіпертиреозу. Підвищені рівні гормонів ЩЗ можуть привести до посилення поглинання кальцію в кістах, що буде компенсувати гіпопаратиреоз, поки повернення до стану еутиреозу не приведе до прояву прихованого гіпопаратиреозу. Відомості про гіпопаратиреоз, що розвивається після лікування антитироїдними препаратами, підтримує цю точку зору. Крім того, КТ накопичується і секретується парафолікулярними клітинами ЩЗ і великі його кількості можуть вивільнятися протягом гострої стадії тироїдиту і тимчасово знижувати рівні кальцію в крові [79].

Незалежно від лікування (^{131}I, зовнішнє опромінення) збільшення частоти випадків гіперпаратиреозу може спостерігатися серед пацієнтів, які страждають на тиротоксикоз. Одна з потенційних причин такого зв'язку полягає в тім, що порушення гомеостазу КТ може постійно стимулювати паращитоподібні залози, призводячи до їх гіперплазії і гіперфункції. Супутнє опромінення, що індукує появу аденом, також є можливою причиною. Патоморфологічний аналіз проб, взятих під час операції в хворих, що страждають на гіперпаратиреоз, пов'язаний з раніше проведеним лікуванням радіоактивним йодом, дозволив знайти 9 аденом і 2 гіперпластичні залози, які були причиною гіперпаратиреозу [79].

В експериментах на самках пацюків лінії Вістар виявлений розвиток аденом паращитоподібної залози при внутрішньочеревному введенні ^{131}I у кількості 185 і 370 кБк щурам через добу після народження. Частота аденом паращитоподібної залози залежала від вмісту вітаміну D в дієті і складала 55, 32,6 і 19,5%, відповідно, при відсутності, нормальному (1000 МО на 1 кг маси тіла) і надлишковому (40 000 МО) вмісті вітаміну D в дієті. У контрольних групах з таким же вмістом вітаміну D через 12–24 міс пухлин паращитоподібної залози не виявлялося [80]. Через 24 міс у щурів з пухлинами паращитоподібних залоз вміст Ca^{2+} у плазмі крові був вищим (2,4±0,03), ніж в тварин без пухлин (2,28±0,04 ммоль/л).

Велике занепокоєння викликає поки не вивчений остеопороз, що непомітно розвивається після лікування радіоактивним йодом. Таке ускладнення спостерігали після повного видалення ЩЗ, причому його імовірно пов'язували з порушенням нормальної функції кальцитоніну. Оскільки причиною остеопорозу є гіпертиреоз, то особи, які страждають на це захворювання, ще до лікування радіоактивним йодом можуть бути схильні до такого ускладнення [79].

У цілому, при остеопенічному синдромі, фактором ризику розвитку якого може бути вплив іонізуючої радіації, втрата кісткової маси може відбуватися внаслідок гормональних зрушень, які сприяють як зниженню інтенсивності кісткоутворення, так і пригніченню процесу резорбції. Описані в крові УЛНА на ЧАЕС зміни базальних рівнів гормонів, які беруть участь у регуляції обміну кальцію і фосфору (ПТГ, КТ), що спостерігаються в найближчі і віддалені терміни після впливу радіоекологічного стресу, є частиною складних ендокринних реакцій (перебудов). Вони можуть бути як причиною, так і наслідком розвитку і прогресування системного остеопенічного синдрому і його тяжкої форми — остеопорозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hanson W.C.* Iodine in the environment radioecology // Proc. 1st Natl. Symp. on Radioecology, Colorado State University, September 10–15. — 1961. — P. 586.
2. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep and rat / *D.A. Fisher, J.H. Dussault, J. Sack, I.J. Chopta* // Recent Prog. Horm. Res. — 1976. — Vol. 33. — P. 59–116.
3. *Hohenemser C., Deicher M., Ernst A.* Chernobyl: An Early Report // Environment. — 1986. — Vol. 28, № 5. — P. 6–13.
4. *von Hippel F.* Chernobyl, the emerging story // Bull. of the Atomic Scientists 1986. — August/September. — P. 22–24.
5. *Roman R.M.* The physiology of the thyroid gland // Ear Nose Throat J. — 1985. — Vol. 64, № 7. — P. 334–336.
6. *Cuddiby R.G., Newton G.* Human radiation exposure related to nuclear weapons industries // Inhalation Toxicology Research Institute, Lovelace Biomedical & Environmental Research Institute, P.O.Box 5890, Albuquerque, NM, 1985. - Sec. 4. — P. 110 — 111.
7. *Benson A.B.* Hanford radioactive fallout. — N-Y: Cheney, High Impact Press, 1989. — P. 56–57.
8. *Gubbay N.* Pathology of the thyroid disorders // Ear Nose Throat J. -1985. — Vol. 64, № 7. — P. 337–530.
9. U.S. Department of Energy. Health and Environmental Consequences of the Chernobyl Nuclear Power Plant Accident by: the Interlaboratory Task Group on Health and Environmental Aspects of the Soviet Nuclear Accident and the Committee on the Assessment of Health Consequences in Exposed Populations // DOE/ER-0332, 1987. — P. 3–4.
10. Medical assistance given to personal power plant after the 1986 accident / *A.K. Guskova, N.M. Nadezhina, A.A. Moiseev et al.* // Hematology Reviews. — 1995. — Vol. 7. — P. 27–99.
11. *Халявка И.Г., Бойчук Р.Р.* Ретроспективный анализ вопросов диагностики острой лучевой болезни, критерии и ошибки // Авария на Чернобыльской АЭС: Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информ. бюл. — К., 1992. — Вып. 2. — С. 129–143.
12. Реализация стохастических и нестохастических эффектов облучения щитовидной железы в течение 5 лет после аварии на Чернобыльской АЭС / *А.К. Чебан, О.С. Дехтярева, О.В. Копылова и др.* // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 28–29.
13. *Мінченко Ж.М.* Генетичні системи крові // Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрови) / *За ред. О.М. Коваленка.* — К.: Іван Федорів, 1998. — 244 с.

14. *Kim H., Baumann H.* The carboxyl-terminal region of STAT3 controls gene induction by the mouse haptoglobin promoter // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, N23. — P. 14571–14579.
15. *Thieringer H.A., Jones P.G., Inouye M.* Cold shock and adaptation // BioEssays. — 1998. — Vol. 20. — P. 49–57.
16. Ebersole J.L, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases // Periodontology. — 2000. — Vol. 23, № 1. — P.19–49.
17. *Schreiber G.* Beyond carrier proteins. The evolutionary and integrative roles of transthyretin in thyroid hormone homeostasis // J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 175, № 1. — P. 61–73.
18. *Tjardes T., Neugebauer E.* Sepsis research in the next millennium: concentrate on the software rather than the hardware // Shock. — 2002. — Vol. 17, № 1. — P.1–8.
19. CHIP-mediated stress recovery by sequential ubiquitination of substrates and Hsp70 / *S.-B. Qian, H. McDonough, F. Boellmann et al.* // Nature. — 2006. — Vol. 440. — P. 551–555.
20. *Xing M.* Minireview: gene methylation in thyroid tumorigenesis // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148, № 3. — P. 948–953.
21. *Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H.* Histological typing of thyroid tumours. — WHO, 2nd Edn. Berlin: Springer., 1988. — 66 p.
22. *Аветисьян И.Л., Петрова Г.В.* Латентный рак щитовидной железы у жителей Киева (по данным аутопсийных исследований) // Врачебное дело. — 1995. — №9–10. — С. 26–29.
23. *Аветисьян И.Л., Петрова Г.В.* Скрытая тиреоидная патология у жителей Киева // Актуальные проблемы экологической гистологии / *Под ред. Л.В. Новицкой-Усенко, Л.В. Гербильского.* — Днепропетровск: ДГМА, 1994. — С. 59–61.
24. *Аветисьян И.Л.* Скрытая патология щитовидной железы у жителей города Киева по данным аутопсийных исследований // Чернобыльская катастрофа и здоровье киевлян через десять лет. — К.: КГЦЗ, 1996. — 64 с.
25. *Аветисьян И.Л.* Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: патоморфологическая характеристика. - Дис. ... канд. мед. наук. — К., 1998. — 216 с.
26. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies with special reference to the incidental carcinoma / *H. Bisi, V.S. Fernandes, R.Y. Asato de Camargo et al.* // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 1888 — 1893.
27. *Brownstein M.H., Wolf M., Bikowski J.B.* Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer // Cancer. — 1978. — Vol. 41. — P. 2393–2398.
28. Сопряженность рака и опухолеподобных заболеваний щитовидной железы у жителей Киева и Киевской области: клинико-морфологические аспекты / *Н.В. Гульчий, А.П. Демидюк, И.Л. Аветисьян и др.* // Клин. хирургия. — 1995. — №.11–12. — С. 31–33.
29. *Cuello C., Correa P., Eisenberg H.* Geographic pathology of thyroid carcinoma // Cancer. — 1969. — Vol. 23. — P. 230–239.
30. *Carcangiu M.L., Zampi A., Rosai J.* Poorly differentiated insular's thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans' "wuchernde struma" // Am. J. Surg. Pathol. — 1984. — Vol. 8. — P. 655–668.
31. *Croom B.D., Thomas C.G., Reddick R.L.* Autonomously thyroid nodules in childhood and adolescence // Surgery. — 1987. — Vol. 102, № 6. — P. 1101–1107.
32. *Ahmann A.J., Wartofsky L.* The thyroid nodul // Principles and practice of endocrinology and metabolism / *Ed. K.L. Becker.* — Tokyo, 1990. — P. 313–314.
33. *Nagataki S.* Delayed effects of atomic bomb radiation on the thyroid // Radiation and the Thyroid / *Ed. S. Nagataki.* — Amsterdam, 1989. — P. 10–18.
34. High prevalence of thyroid nodule in area of radioactive fallout / S. *Nagataki, H. Hirayi, M. Izumi et al.* // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 385–386.
35. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki / *S. Nagataki, Y. Shibata, S. Inoue et al.* // JAMA. — 1994. — Vol. 272, № 5. — P.364–370.
36. Serum TSH, thyroglobulin and thyroidal disoders in atomic bomb survivors exposed in youth: 30-year follow-up study / *I. Morimoto, Y. Yoshimoto, K. Sato et al.* // J. Nucl. Med. — 1987. — Vol. 28. — P. 1115–1122.
37. *Conard R.A., Paglia D.E., Larsen R.R.* Review of medical findings in a Marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout // Brookhaven Natl. Lab., Upton, NY. — 1980. — P. 7–8, 53, 54, 81, 105.
38. *Hamilton T.E., van Belle G., LoGerfo J.P.* Thyroid neoplasm in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout // JAMA. — 1987. — Vol. 258, № 5. — P. 629–635.
39. *Robbins J., Adams W.* Radiation Effects in the Marshall Islands // Radiation and the Thyroid / *Ed. S. Nagataki.* - Amsterdam, 1989. — P. 12–24.
40. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing / *R.A. Kerber, J.E. Till, S.L. Simon et al.* // JAMA. — 1993. — Vol. 270. — P. 2076–2083.
41. *Ezaki H., Takeichi N., Yoshimoto Y.* Thyroid cancer: epidemiological study of thyroid cancer in A-bomb

survivors from extended life span study cohort in Hiroshima // J. Radiat. Res. — 1991. — Vol. 32, Suppl. — P. 193–200.
42. *Schneider A.B., Favus M.J., Stachura M.E.* Incidence, prevalence and characteristics of radiation induced thyroid tumors // Am. J. Med. — 1978. — Vol. 64, № 2. — P. 243–252.
43. *Schneider A.B., Shore-Freedman E., Ryo U.Y.* Radiation-induced tumors of the head and neck following childhood irradiation // Medicine. — 1985. — Vol. 64, № 1. — P. 1–15.
44. Benign and malignant thyroid nodules after neck irradiation / *M. Fjalling, L-E. Tissell, S. Carlsson et al.* // Cancer. — 1985. — Vol. 58. — P. 1219–1242.
45. A population-based case-control study of thyroid cancer / *E. Ron, R.A. Kleinerman, J.D. Boice et al.* // J. Natl. Cancer Inst. — 1987. — Vol. 79. — P. 1–12.
46. Thyroid neoplasia following low dose for radiation in childhood / *E. Ron, B. Modan, D. Preston et al.* // Radiat. Res. — 1989. — Vol. 120, № 3 516–531.
47. *Gorlin J.B., Sallan S.E.* Thyroid cancer in childhood // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1990. — Vol.19. — P. 649–662.
48. Anaplastic carcinoma of the thyroid: clinicopathologic study of 121 cases / *Y.S. Venkatesh, N.G. Ordonez, P.N. Schultz et al.* // Cancer. — 1990. — Vol. 66, № 2. — P. 321–330.
49. *Nikiforov Y., Gnepp D.R.* Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl diaster. Pathomorphological study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus // Cancer. — 1994. — Vol. 74, № 2. — P. 748–766.
50. *Nikiforov Y., Gnepp D.R., Fagin J.A.* Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implication for the study of radiation tumorigenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, № 1. — P. 9-14.
51. Characteristics of follicular tumors and nonneoplastic thyroid lesions in children and adolescents exposed to radiation as a result of the Chernobyl disaster / *Y. Nikiforov, C.S. Heffess, A.V. Korzenko et al.* // Cancer. — 1995. — Vol. 76, № 5. — P. 900–909.
52. Nagasaki Symposium on Chernobyl Update and Future / *Ed. Sh. Nagataki*: Excerpta Medica. Intern. Congress Series 1074. — Amsterdam: Elsevier, 1994. — 272 p.
53. Nagasaki Symposium Radiation and Human Health. / *Eds Sh. Nagataki and Sh. Yamashita*: Excerpta Medica. Intern. Congress Series 1103. — Amsterdam: Elsevier, 1996. — 286 p.
54. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation / *M.J. Favus, A.B. Schneider, M.E. Stachura et al.* // N. Engl. J. Med. — 1976. — Vol. 294. — P. 1019.
55. Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease / *L.J. De Groot, M. Reilly, K Pinnameneni., S. Reketoff* // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 74, № 5. — P. 852–862.
56. Thyroid nodularity after childhood irradiation for lymphoid hyperplasia: a comparison of questionnaire and clinical findings / *L.M. Pottern, M.M. Kaplan, P.R. Larsen et al.* // J. Clin. Epidemiol. — 1990. — Vol. 43. — P. 449–460.
57. Dose-responce relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid / *A.B. Schneider, E. Ron, J. Lubin et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, № 2. — P. 362–369.
58. *Conard R.A.* Thyroid nodules as a late effect of exposure to fallout // Radiation-Induced Cancer: Proc. Symp. Athens, 1969. — Vienna: IAEA, 1969. — 325 p.
59. High-dose radiation and the emergence of thyroid nodular disease / *I.B. Rosen, J.A. Simpson, S. Sutcliff, L. Gorenstein* // Surgery. — 1984. — Vol. 96, № 6. — P. 988–995.
60. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / *F.A. Mettler, M.R. Williamson, H.D. Royal et al.* // JAMA. — 1992. — Vol. 268, № 5. — P. 616–619.
61. Анализ работы детского эндокринологического отделения клиники НИИ радиационной медицины МЗ БССР за 1989–1990 гг. / *Л.Н. Астахова, Л.Л. Леонова, В.М. Дроздович и др.* // Науч.-практ. аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиац. воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. респ. конф., Минск, 12–14 марта 1991. — Минск, 1991. — Р. 150–151.
62. *Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф.* Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.
63. *Тронько Н.Д., Кравченко В.И., Чернобров А.Д.* Заболеваемость детей и подростков новообразованиями щитовидной железы и задачи специализированной эндокринологической помощи Украины // Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 21–23 апреля 1992 г. — К., 1992. — Т. 1. — С. 225.
64. *Кравченко В.И., Чернобров А.Д., Дзюба В.И.* Некоторые итоги изучения заболеваемости населения Украины раком щитовидной железы // Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Т. 1. — С. 169.
65. Клинико-морфологическая характеристика и тактика хирургического лечения папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков / *И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков, Т.И. Богданова и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 202–203.
66. *Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е.* Хирургическое лечение рака щитовидной железы // Клин. хирургия. — 1993. — № 12. — С. 40–43.

67. *Komissarenko I.V., Kovalenko A.Y., Larin A.S.* Surgical Treatment of Thyroid Cancer in Residents of the Ukraine Exposed to Radiation // The Chernobyl accident. Thyroid abnormalities in children, congenital abnormalities and other radiation related information — the first ten years. - Hiroshima-Nagasaki Peace Foundation, 1996. — P. 81–86.
68. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology / *M. Ito, S. Yamashita, K. Ashizawa et al.* // Thyroid. — 1995. — Vol. 5, № 6. — P. 365–368.
69. *Tsyb A.F.* Disease indices of thyroid and their dose dependence in children and adolescents affected as a result of the Chernobyl accident // Proceeding of Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future/ *Ed. Sh. Nagataki.* — Amsterdam–Lausanne–New-York–Oxford–Shannon–Tokyo: Elsevier, 1994. — P. 9–15.
70. Development of cancer and non-cancer thyroid diseases in children and adolescents after the Chernobyl accident / *A.F. Tsyb, V.V. Shakhtarin, E.F. Lushnikov et al.* // Radiation and thyroid cancer. / *Eds. G. Thomas, A. Karaoglou, E.D. Williams.* - Singapore, New Jersey, London, Hong Kong: World Scientific Publishing Co., 1999. — P. 79–87.
71. Клинико-морфологическая характеристика доброкачественных новообразований щитовидной железы у детей и подростков / *М.Ю. Болгов, Т.И. Богданова, И.В. Комиссаренко и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 1999. — Т. 3–4, №3–4. — С. 94–103.
72. Thyroid cancer promoted by radiation in young people of Belarus (clinical and epidemiological features) / *E. Demidchik, A. Mrochek, Yu. Demidchik et al.* // Radiation and thyroid cancer. / *Eds. G. Thomas, A. Karaoglou, E.D. Williams.* — Singapore, New Jersey, London, Hong Kong: World Scientific Publishing Co., 1999. - P. 51–54.
73. *Коваленко А.Н., Тугучев В.А., Полянская В.М.* Гормональные изменения, предрасполагающие к развитию остеопороза, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Пробл. остеології. — 2001. — Т. 4, № 4. — С. 35–38.
74. *Коваленко А.Н., Тугучев В.А.* Состояние обмена кальция и фосфора у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Проблеми остеології. — 2002. — Т. 5, №1. — С. 61–62.
75. *Bebeshko V.G., Darchuk L.O., Zaverbna L.V.* Changes of hydroxyapatite crystals in dental tissues and alveolar processus in persons with high absorbed dosesof radiation // Int. J. Radiat. Med. — 2001. — Vol. 3, №1-2. — P. 16.
76. *Поворознюк В.В., Подрушняк Э.П., Коштура И.Д.* Структурно-функциональное состояние костно-мышечной системы у лиц разного возраста, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения и пути его коррекции // Пробл. старения и долголетия. — 1995. — Т. 5, №3–4. — С. 227–238.
77. Salivary glands tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. II Pathologic study and supplmentary epidemiologic observations / *N. Takeichi, F.Hirose, H. Yamamoto H. et al.* // Cancer. — 1983. — Vol. 52, №2. — P. 377–385.
78. Induction of hyperparathyreoidism by radioactive iodine / *I. Rozen, J.A. Palmer, J. Rowen et al.* // Am. J. Surg. — 1984. — Vol. 148, №4. — P. 441–445.
79. *Graham G.D., Burman K.D.* Iodine-131 for Grave's disease // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol.105. — P. 900–905.
80. *Wynford-Thomas V., Wynford-Thomas D., Williams E.D.* Experimental induction of parathyroid adenomas in the rat // J. Natl. Cancer Inst. — 1983. — Vol. 70, №1. — P. 127–134.

(О.М. Коваленко, Д.Є. Афанасьєв, І.Г. Чикалова, О.В. Камінський, О.О. Самойлов, І.М. Муравйова, Л.В. Рожківська, К.О. Ваколюк, О.В. Тепла, І.В. Ульянченко)

Розділ 7

ЦИТОГЕНЕТИЧНІ НАСЛІДКИ У ЧОРНОБИЛЬСЬКИХ КОНТИНГЕНТІВ ПРІОРИТЕТНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Аварія на Чорнобильській АЕС значно ускладнила екологічну ситуацію в Україні та на тлі вже існуючого техногенного забруднення сприяла розширенню контакту її населення з одним із найпотужніших універсальних мутагенів — іонізуючим випромінюванням, яке індукує пошкодження геному у всіх живих організмів, включаючи людину. А, як відомо, саме радіоіндуковані генетичні порушення можуть лежать в основі виникнення та реалізації як стохастичних ефектів (спадкова патологія, онкопатологія), так і деяких нестохастичних ефектів із мутаційною компонентою (мультифакторіальна патологія, вроджені вади розвитку).

Тому необхідним компонентом в системі медичного спостереження за пріоритетними контингентами, які безпосередньо зазнали впливу факторів Чорнобильської аварії, і, в першу чергу, дії неконтрольованого опромінення, є селективний цитогенетичний моніторинг. Такий моніторинг проводиться з січня 1987 р. до сьогодення співробітниками лабораторій цитогенетики та генетичного моніторингу НЦРМ АМН України серед деяких критичних груп постраждалих осіб — ліквідаторів з різними дозами опромінення, включаючи перехворівших на гостру променеву хворобу (ГПХ); працівників ЧАЕС; персоналу об'єкту "Укриття"; евакуантів; дитячого і дорослого населення радіаційно забруднених територій; самоселів з 30-км зони відчуження [1, 2].

У обстежених контингентів визначали частоту всіх типів хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові. Хромосомні аберації виявляли, в основному, традиційним методом аналізу рівномірно забарвлених метафазних хромосом (рис. 7.1) і вибірково — за допомогою диференційного G-забарвлення хромосом (рис. 7.2), FISH-техніки (рис. 7.3), а також мікроядерного та глікофоринового тестів.

Цитогенетичними індикаторами радіаційного впливу вважали обмінні аберації хромосомного типу — нестабільні, що елімінуються з часом (дицентричні та кільцеві хромосоми), і стабільні (аномальні моноцентрики — при рівномірному забарвленні; повні та неповні хромосомні транслокації, інсерції, інверсії — при диференційному та флюоресцентному забарвленні), які не лише майже повністю зберігаються після гострого радіаційного впливу, але й акумулюються при хронічному опроміненні.



Рисунок 7.1 — Хромосомні аберації (традиційне забарвлення)
A — дицентрик; B — центричні кільця; C — аномальний моноцентрик



Рисунок 7.2 — Хромосомні аберації (G-забарвлені хромосоми)

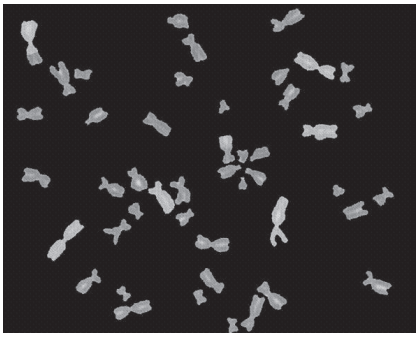


Рисунок 7.3 — Хромосомні аберації (метод FISH)

Отримані результати дозволяють зробити наступні основні узагальнення щодо цитогенетичних ефектів, індукованих зовнішнім і внутрішнім опроміненням у людини, в найближчі та віддалені строки після Чорнобильської аварії.

Через 10–15 років після аварії у пацієнтів, які перенесли ГПХ різного ступеня тяжкості, середньогрупова частота аберацій хромосом (як інтегральних, так і специфічних для радіаційного впливу) стабілізувалась на певному рівні, який вірогідно перевищував показники спонтанного хромосомного мутагенезу і залежав від вихідної інтенсивності променевого ураження. Підвищена частота радіоіндукованих цитогенетичних маркерів виявлялась у віддалені строки після аварії навіть при використанні класичного цитогенетичного аналізу з груповим каріотипуванням (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 — Результати цитогенетичного обстеження пацієнтів з діагнозом гостра променева хвороба

Ступінь ГПХ	Класичний цитогенетичний аналіз з груповим каріотипуванням								
	частота аберацій хромосомного типу (на 100 клітин)			дицентрики та центричні кільця (на 100 клітин)			аномальні моноцентрики (на 100 клітин)		
	Мін.	Макс.	Серед.	Мін.	Макс.	Серед.	Мін.	Макс.	Серед.
ГПХ – I	0,50	3,00	1,65	0,00	1,50	0,30	0,00	1,00	0,30
ГПХ – II	2,00	10,50	4,80	0,00	3,50	1,34	0,00	2,50	1,26
ГПХ – III	9,50	13,00	11,25	2,50	3,00	2,75	5,00	6,50	5,75

Впровадження методів G-banding аналізу і FISH-техніки (рис. 7.4) суттєво збільшило можливості цитогенетичного моніторингу пацієнтів з ГПХ для виявлення стабільних хромосомних аберацій (повних та неповних хромосомних транслокацій та інсерцій), включаючи клонові [3–7]. Як при традиційному аналізі, так і при використанні G-banding та FISH-техніки спостерігали широку міжіндивідуальну варіабельність цитогенетичного ефекту при ідентичній радіаційній дії. Крім того, при G-banding аналізі виявили сайти підвищеної ламкості хромосом, де, зокрема, локалізувались гени, порушення функції яких може бути пов'язано з ініціацією або промоцією онкопатології [8].

У частини ліквідаторів, які, згідно з офіційними документами, отримали дози зовнішнього гамма-опромінення від 250 до 500 мГр протягом декількох днів або місяців 1986 р., навіть через 15 і більше років після аварії зберігався радіоіндукований цитогенетичний ефект — як за рахунок залишкової частоти дицентричних і кільцевих хромосом (на рівні 0,5–2,0 на 100 клітин ~ у 30% обстежених осіб), так і в результаті збереження підвищеного

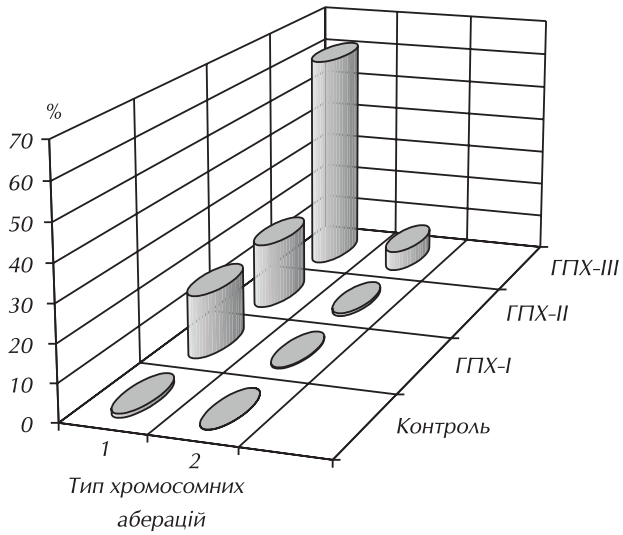


Рисунок 7.4 — Частота стабільних маркерів радіаційної дії в осіб з діагнозом гостра променева хвороба при використанні традиційного аналізу та методу FISH

рівня стабільних цитогенетичних маркерів (з індивідуальними коливаннями 0,5–4,5 аномальних моноцентриків на 100 клітин ~ у 45% обстежених осіб) [7]. Разом з тим, у ліквідаторів зі стійкою лімфопенією стабільні пошкодження хромосом спостерігали у 95% обстежених із міжіндивідуальними коливаннями 0,1–4,0 на 100 метафаз) [9].

Виявлений у віддалені строки залишковий цитогенетичний ефект не завжди корелював з документованими офіційними дозами радіації, що може бути пов'язано як з індивідуальними особливостями елімінації нестабільних і, можливо, деякої частини стабільних аберацій, так і, в ряді випадків, з некоректністю офіційних доз. Останнє було підтверджено нами в рамках Міжнародного проекту "Українсько-Американське дослідження лейкемії та споріднених гематологічних захворювань у ліквідаторів Чорнобильської аварії" за допомогою молекулярно-цитогенетичного методу FISH-WCP (флюоресцентної *in situ* гібридизації метафазних хромосом людини з ДНК-зондами до цільних хромосом) при реконструкції та верифікації офіційних доз опромінення в групі ліквідаторів із дозовим навантаженням вище припустимих 250 мГр [10–12]. Всього було обстежено 180 ліквідаторів Чорнобильской аварії 1986 р. — 76 осіб з Державного реєстру України, які постраждали від Чорнобильської катастрофи (ДРУ), 70 осіб — з реєстру Міністерства оборони України та 34 особи з діагнозом гостра променева хвороба (ГПХ). Результати флюоресцентного цитогенетичного аналізу, згідно з якими було реконструйовано біологічні дози опромінення, показали (табл.7.2), що у цивільних ліквідаторів індивідуальні офіційні дози опромінення коливались від 80 до 1800 мГр, середньогрупова доза складала 640 мГр.

Таблиця 7.2 — Порівняння індивідуальних офіційних доз опромінення та FISH доз у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Групи	Кількість обстежених осіб	Кількість проаналізованих метафаз	Кількість повних транслокацій на клітину	Офіційна доза(мГр)			FISH доза (мГр)		
				мін.	макс.	серед.	мін.	макс.	серед.
Ліквідатори з державного реєстру	76	32 174	0,024	80	1800	640	270	1330	460
Ліквідатори з реєстру Міністерства оборони	70	33 200	0,017	250	600	330	160	630	390
Особи з діагнозом ГПХ	34	26 685	0,195	600	5500	2410	210	4040	1460

Біологічні дози варіювали від 270 до 1330 мГр, тобто за результатами FISH аналізу майже всю групу цивільних ліквідаторів можна вважати за "високодозну" із середньогруповою дозою 460 мГр. У 28 випадках індивідуальні офіційні та біологічні дози опромінення практично не відрізнялись; у 34 — офіційні дози були вище за біологічні; у 14 — офіційні дози були дещо нижче за FISH-дози.

Аналогічні данні (тільки при значно більш високих дозових навантаженнях) були виявлені в групі осіб з діагнозом ГПХ. Так, індивідуальні офіційні та біологічні дози опромінення коливались від 600 до 5500 та від 210 до 4040 мГр, відповідно, завдяки чому аналогічні середньогрупові показники склали 2410 и 1460 мГр. У цій групі також переважали випадки с більш високими (у порівнянні з FISH дозиметрією) значеннями офіційних доз опромінення, які були виявлені у 24-х з 34-х обстежених. Тільки у 2 осіб офіційні дози опромінення були нижче за біологічні дози, у 8 осіб біологічні та офіційні дози практично не відрізнялись.

У групі військових ліквідаторів індивідуальні офіційні дози опромінення коливались від 250 до 600 мГр, біологічні — від 160 до 630 мГр. Тільки у 8 випадках офіційні дози були дещо вище за біологічні. У 32 ліквідаторів FISH-дози перевищували офіційні дози. У 30 осіб офіційні дози відповідали біологічним. За результатами FISH аналізу групу військових ліквідаторів також можна віднести до "високодозної" із середньогруповою біологічною дозою 390 мГр, що дещо перевищувало середню офіційну дозу (330 мГр).

Таким чином, за результатами роботи встановлено, що у цивільних ліквідаторів та осіб з діагнозом ГПХ домінували випадки з перевищенням індивідуальних офіційних доз опромінення над FISH-дозами, завдяки чому середньогрупова FISH доза була нижча за офіційну. В той же час, у осіб з реєстру Міністерства оборони переважали випадки з деякою недооцінкою індивідуальних офіційних доз в порівнянні з біологічними дозами опромінення, тому середньогрупова FISH доза була вища за офіційну. За середньогруповими значеннями біологічних доз опромінення можна вважати, що обидві групи, які можна віднести до "високодозних", одержали майже ідентичне радіаційне навантаження (460 та 380 мГр, відповідно).

При цитогенетичному обстеженні професійних груп (рис. 7.5), які зазнавали хронічного радіаційного впливу через свою виробничу діяльність (механізатори сільського господарства і працівники лісництв, що проживають та працюють на території жорсткого радіаційного контролю; співробітники ЧАЕС і об'єкту "Укриття"), виявили додатковий внесок професійної компоненти в радіоіндукований цитогенетичний ефект [13].

1. *Середньогрупова частота всіх хромосомних аберацій.*
2. *Середньогрупова частота аберацій хромосомного типу.*
3. *Середньогрупова частота дицентриків та центричних кілець.*
4. *Середньогрупова частота аномальних моноцентриків.*

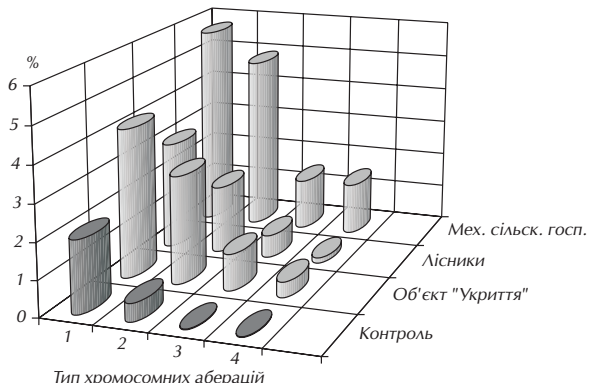


Рисунок 7.5 — Результати цитогенетичного обстеження професійних груп населення, які зазнають хронічного радіаційного впливу через свою виробничу діяльність

Персонал об'єкту "Укриття" виявився дуже різнорідною групою за індукованим цитогенетичним ефектом — як за інтегральними цитогенетичними показниками (1,0–9,5% аберантних клітин), так і за частотою радіогенних цитогенетичних маркерів (0–5,5 суми дицентричних і кільцевих хромосом та 0–10,0 аномальних моноцентриків на 100 клітин) [14]. У двох індивідів з цієї групи з максимальним цитогенетичним ефектом частота акумульованих за 10 років стабільних аберацій, встановлена за допомогою методу FISH, більше ніж в 20 разів перевищувала вікову норму, що відповідає дозі хронічного гамма-опромінення ~ 7 Гр. Один з цих обстежених помер в 2002 р., другий в теперішній час тяжко хворіє.

Додаткові обстеження цієї групи за допомогою молекулярно-генетичного глікофоринового (ГФА) тесту показали значну обтяженість більшості осіб щодо як інтенсивності опромінення, так і можливості виникнення порушень стану здоров'я [14]. Троє осіб з цієї групи з високим генетичним ефектом померли від онкопатології.

При порівнянні чутливості мікроядерного тесту з тестом хромосомних аберацій (на прикладі обстеження співробітників третього блоку ЧАЕС) підтверджено, що в умовах хронічного опромінення людини в малих дозах мікроядерний тест відображає загальне мутагенне навантаження і не є специфічним для оцінки радіаційної дії [15]. Показана можливість використання мікроядерного тесту як менш трудомісткого для виявлення прихованої хромосомної нестабільності за допомогою тестуючої мутагенної дії *in vitro*.

У самоселів з 30-км зони відчуження (3 населених пункти) середньогруповий рівень нестабільних і стабільних хромосомних аберацій достовірно перевищував їх спонтанну частоту, але не відрізнявся у мешканців різних населених пунктів. При використанні методу FISH виявили 7-кратне перевищення вікової норми хромосомних транслокацій, що підтвердило радіаційний генез виявленого ефекту. За цитогенетичним критерієм мутагенне навантаження в обстеженій групі самоселів відповідало такому у мешканців забруднених радіонуклідами областей України за межами зони відчуження (зона добровільного відселення) [16].

В усіх групах дітей (рис. 7.6), обстежених за період 1987–2000 рр. — мешканців забруднених радіонуклідами територій України (Київська, Житомирська, Чернігівська області), — виявили не лише вірогідне в порівнянні з доаварійними показниками підвищення середньогрупової частоти хромосомних аберацій різного типу (включаючи більш ніж 10-кратне зростання рівня специфічних маркерів опромінення по групах в середньому з суттєвими міжіндивідуальними коливаннями), але й тенденцію до збільшення цитогенетичного ефекту з часом (рис. 7.7) — переважно за рахунок накопичення стабільних пошкоджень хромосом при збереженні відносно постійного підвищеного рівня нестабільних аберацій, що, зокрема,

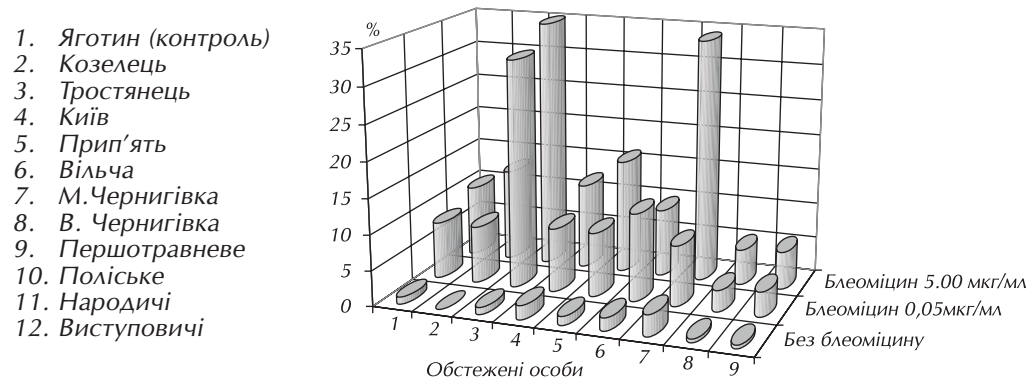


Рисунок 7.6 — Результати цитогенетичного обстеження дітей, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України

було підтверджено результатами повторного цитогенетичного обстеження дітей із смт. Народичі та Виступовичі [17–19].

1. *Середньогрупова частота хромосомних аберацій.*
2. *Частота аберацій хроматидного типу.*
3. *Частота ацентричних фрагментів.*
4. *Частота дицентриків та центричних кілець.*
5. *Частота аномальних моноцентриків.*

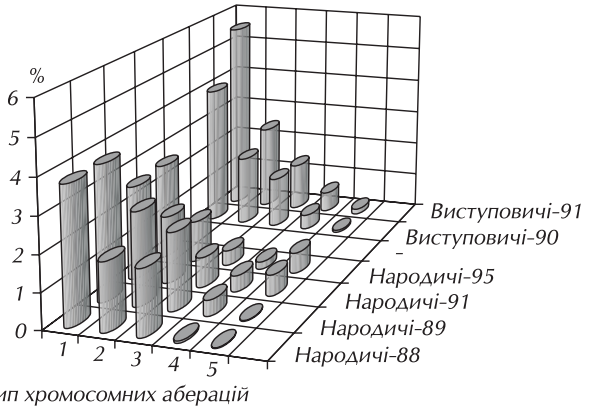
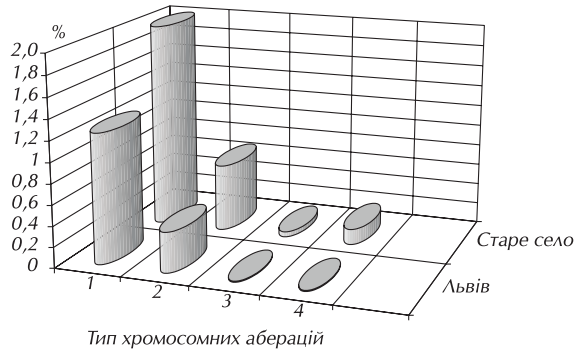


Рисунок 7.7 — Результати динамічного цитогенетичного обстеження дітей, які мешкають у смт. Народичі Народицького району Житомирської області та смт. Виступовичі Овруцького району Житомирської області

Так, у дітей із смт. Народичі сумарна середньогрупова частота дицентричних і кільцевих хромосом, виявлена при традиційному цитогенетичному аналізі, складала лише 17% від сумарної частоти повних і неповних транслокацій, встановленої при FISH-WCP аналізі, тобто незважаючи на продовження мутагенної дії радіації, елімінувалося до 83% клітин із нестабільними радіоіндукованими аберраціями. Частота стабільних маркерів радіаційної дії, виявлена при FISH аналізі, відрізнялась від вікової норми, що з високим ступенем вірогідності свідчить про домінування радіаційної природи хромосомного мутагенезу в обстеженій групі дітей. Разом з тим, беручи до уваги, що, згідно з дозиметричною паспортизацією, середня накопичена доза опромінення людини в смт. Народичі за 15 років складала приблизно 25 мГр, можна припустити, що цей феномен обумовлений не лише дією факторів Чорнобильської аварії, але й зростанням чутливості хромосомного апарату обстежених дітей до впливу деяких природних чи антропогенних мутагенів невідомого походження, характерних для екологічного стану даного регіону, а також його ландшафтно-геохімічними особливостями.

Статистично значуще підвищення частоти цитогенетичних маркерів радіаційного впливу виявили і в декількох групах дітей з тироїдною патологією, обстежених в 2000–2003 рр., які проживають в ендемічному за йодом регіоні України (Рівненська область), де зафіксована висока частота виникнення раку щитоподібної залози [18]. Обстежені діти зазнали впливу радіоактивного йоду під час Чорнобильської аварії (in utero або в ранньому дитячому віці) та продовжують зазнавати впливу радіоактивного цезію, що підтверджено досить високим вмістом ^{137}Cs в організмі обстежених (до 520 нКі). Отримані дані свідчать (рис. 7.8) про продовження мутагенного пресингу на обстежені дитячі контингенти, можливо, за рахунок дії комплексу мутагенів довкілля, провідним з яких є радіаційний фактор.

Акумульовані з 1986 р. середньогрупові частоти стабільних аберацій, виявлені у дітей з тироїдитом, які народилися до та після Чорнобильської аварії, еквівалентні поглинутим дозам опромінення 320 мГр і 40 мГр, відповідно, що позитивно корелює з середніми даними тиреодозиметричного паспорту для обстежених вікових груп із цього населеного пункту (829–1626 мГр та 0 мГр, відповідно). Таким чином, можна вважати, що дія радіоактивного йоду в ранньому дитячому віці на тлі йодної ендемії та підвищеного рівня забруднення продуктів харчування радіоактивним цезієм сприяла як дестабілізації функції щитоподібної залози, так і індукції хромосомної нестабільності у обстежених осіб.



1. *Середньогрупова частота хромосомних аберацій.*
2. *Аберації хромосомного типу.*
3. *Дицентрики та центричні кільця.*
4. *Аномальні моноцентрики.*

Рисунок 7.8 — Результати цитогенетичного обстеження дітей, які мешкають в різних екологічних умовах

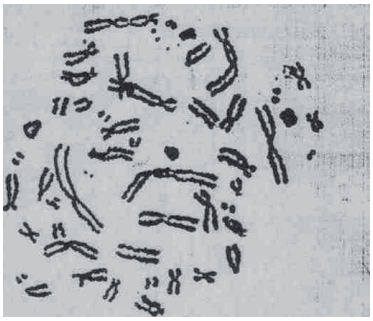
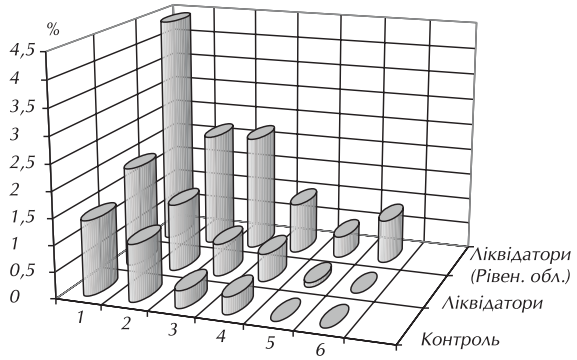


Рисунок 7.9 — Мультиаберантна клітина у пацієнта №12, який мешкає на території з підвищеним радіаційним фоном

У 11 дітей, які мешкали в смт. Поліське і Народичі (рис. 7.9), виявили 19 мультиаберантних клітин, що містили від трьох до 11 різних радіозалежних маркерів [20, 21]. Поява так званих навантажених клітин (включаючи специфічні "rogue" клітини, що містять інтерстиціальні делеції), незалежно від причини, яка їх викликала, вважається несприятливою прогностичною ознакою через їх можливу етіологічну роль в індукції канцерогенезу, зумовлену активацією протоонкогенів [22].

При обстеженні експонованих груп дітей виявили позитивну кореляцію між інтенсивністю цитогенетичного ефекту (особливо за середньогруповою сумарною частотою нестабільних і стабільних маркерів опромінення) та щільністю забруднення ґрунту радіоізотопами цезію. Винятком були групи дітей з патологією щитоподібної залози, народжені після 1986 р. від батьків, які одержали т. з. "йодний удар", мешкаючи в с. Старе Село Рівненської області (рис. 7.10), де, незважаючи на порівняно невисокі рівні забруднення ґрунту радіонуклідами цезію (~$3{,}7\times10^{10}$Бк/км^2), спостерігався високий цитогенетичний ефект — вірогідне зростання частоти аберацій як хроматидного (одиночні



1. *Середньогрупова частота хромосомних аберацій.*
2. *Аберації хроматидного типу.*
3. *Аберації хромосомного типу.*
4. *Ацентричні фрагменти.*
5. *Дицентрики та центричні кільця.*
6. *Аномальні моноцентрики.*

Рисунок 7.10 — Результати цитогенетичного обстеження дітей з морфофункціональними порушеннями щитоподібної залози, народжених від опромінених батьків (ліквідаторів), при довгостроковому (144-х годинному) культивуванні лімфоцитів периферичної крові

ацентричні фрагменти), так і хромосомного (аномальні моноцентрики) типів, особливо в довготривалих (144-годинних) культурах лімфоцитів у дітей з хронічним тиреоїдитом [22].

Такий ефект через 18 років після аварії може бути зумовлений як характерною особливістю зони Полісся — високим коефіцієнтом переходу радіоцезію з ґрунту у рослини і акумуляцією його в продуктах харчування (особливо в молоці та картоплі, де його вміст більш ніж в 5 разів перевищував дозволену норму), тобто продовженням внутрішнього опромінення, так і гормональним дисбалансом, викликаним патологією щитоподібної залози. Не можна виключити також і трансмісивну (трансгенераційну) хромосомну нестабільність, що експресується у нащадків батьків, опромінених радіоізотопами йоду. Саме ефект передачі через опромінені статеві клітини батьків стану нестабільності геному першому поколінню їх нащадків вважається на сьогодні однією з найбільш актуальних проблем радіаційної генетики, для вирішення якої розробляються різні методичні підходи як на хромосомному, так і на молекулярному рівнях.

Результати цитогенетичного обстеження дитячих контингентів підтверджують високу чутливість хромосомного апарату соматичних клітин дітей до мутагенної дії т. з. малих доз іонізуючого випромінювання і свідчать про продовження мутагенного пресингу на обстежені дитячі контингенти, ймовірно, за рахунок дії комплексу мутагенів довкілля.

Слід відзначити, що практично в усіх експонованих групах спостерігали зростання індивідуальної (0,5–5,5 на 100 клітин) і середньогрупової (1,2–2,6 на 100 клітин) частоти аберацій хроматидного типу, що не характерно для мутагенної дії іонізуючого опромінення, однак може бути результатом радіоіндукованої хромосомної нестабільності в потомстві первинно опромінених (у тому числі, стовбурових) клітин і, отже, до модифікації чутливості геному до дії інших генотоксичних факторів забруднення навколишнього середовища.

При спеціальному дослідженні можливої прихованої нестабільності хромосом лімфоцитів периферичної крові опромінених осіб за допомогою тестуючого мутагенного (хімічного та радіаційного) навантаження in vitro, на груповому рівні виявили так званий "адаптивний відгук" (зниження чутливості геному до дії мутагена-провокатора) у дітей, які проживали в забрудненому радіонуклідами регіоні (с. Виступовичі Овруцького району, через 6 та 7 років після аварії), а також в групі ліквідаторів (через 10–12 років після аварії) [23]. В той же час, у пацієнтів з ГПХ через 13 років після аварії спостерігали підвищення чутливості хромосом до дії обох використаних мутагенів-провокаторів. В усіх обстежених групах встановили значну варіабельність надспонтанного цитогенетичного ефекту, який не корелював з вихідним рівнем аберацій, що може бути відображенням генетично обумовлених і/або радіаційно індукованих адаптаційних можливостей організму.

Підвищення чутливості хромосом лімфоцитів до додаткового мутагенного навантаження in vitro розцінюється в теперішній час як схильність до розвитку онкопатології, що, на жаль, підтверджується на прикладі осіб, які перенесли ГПХ: у 22% таких пацієнтів розвинулися злоякісні новоутворення.

Таким чином, за допомогою традиційних підходів до оцінки цитогенетичних наслідків опромінення людини, які використовувались для моніторингу за Чорнобильськими контингентами пріоритетного спостереження в перші 10–15 років після аварії, доведено зростання інтенсивності соматичного хромосомного мутагенезу у людини на тлі загального екологічного та соціального неблагополуччя, що дозволяє вважати аварію на ЧАЕС новим екогенетичним фактором для населення України.

Отримані результати, що є показниками загального мутагенного навантаження, добре узгоджуються з даними колег з України, ближнього і далекого зарубіжжя, свідчать про дестабілізацію хромосомного апарату в деяких критичних групах осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії [24–28].

Доведено, що навіть так звані малі для людини дози іонізуючої радіації при тривалій дії можуть бути "подвоюючими" за цитогенетичними критеріями, індукуючи специфічні пошкодження хромосом в індикаторних клітинах, які є не лише біомаркерами мутагенної дії радіації на людину, але й призводячи до загибелі або порушення функціонування клітин-мішеней (соматичних і статевих), можуть лежати в основі виникнення стохастичних і, можливо, деяких нестохастичних післярадіаційних ефектів з генетичною компонентою (зокрема, мультифакторіальної патології).

Міжіндивідуальна варіабельність частоти хромосомних аберацій, що спостерігається при ідентичних умовах опромінення, може слугувати показником адаптаційних можливостей та індивідуальної реактивності організму на дію мутагенних факторів, що належить враховувати при професійному відборі осіб для роботи в умовах хронічного опромінення навіть при дотриманні гігієнічних регламентів.

Разом з тим, отримані дані дозволяють припустити існування таких рівнів опромінення, нижче яких цитогенетичні ефекти у окремих індивідуумів або не індукуються, або індукуються, але можуть бути репаровані, або не виявляються за допомогою методів, які використовуються у теперішній час, що і є лімітуючим для індивідуальної оцінки ступеня малоінтенсивного радіаційного впливу.

У так званий пізній постчорнобильський період (через 15–20 років після аварії) виникла необхідність впровадження не тільки нових методів, але й розробки нових підходів для оцінки радіогенного пошкодження геному людини — визначення як прямих цитогенетичних ефектів в безпосередньо опромінених клітинах-мішенях, так і так званих "дисгеномних" (немішеневих) ефектів, серед яких провідну роль має радіаційно-індукована нестабільність геному — феномен, при якому з плином часу в клітинах акумулюються множинні зміни, що сприяють переходу стабільного геному нормальних клітин до нестабільного геному, характерного, зокрема, для пухлинних клітин, а також так званий "ефект свідка" (bystander effect) [29–32].

На цитогенетичному рівні важливу роль в дестабілізації геному людини відіграє прихована хромосомна нестабільність, яка проявляється як підвищення чутливості хромосом соматичних клітин опромінених осіб до дії інших мутагенів *in vivo* та *in vitro*; затримана хромосомна нестабільність, що експресується у віддалених клітинних генераціях після радіаційної дії; трансмісивна хромосомна нестабільність, яка передається через опромінені статеві клітини батьків в соматичні клітини їх нащадків.

Дослідження немішеневих ефектів у осіб Чорнобильського контингенту розпочаті нами з 2000 р, для чого вперше в Україні використано такі новітні методичні підходи:

- тест "провокаційного мутагенезу" із застосуванням трьох мутагенів-провокаторів при дії in vitro — похідного етиленіміну алкілуючого агента діматіфа (в кінцевій концентрації 0,4 мкг/мл, на стадії G1 мітотичного циклу); протипухлинного антибіотика радіоміметика блеоміцину (в кінцевих концентраціях 0,05 та 5,00 мкг/мл, на стадії G2 мітотичного циклу); гамма-опромінення (в дозі 500 мГр, на Go стадії клітинного циклу);
- двотермінове культивування лімфоцитів периферичної крові людини — не тільки стандартну короткотермінову 48-ми-годинну інкубацію, але й довгострокове 144-годинне культивування, що давало змогу аналізувати клітини першої та п'ятої клітинних генерацій, відповідно;
- розробка та апробація нової модельної системи для дослідження "ефекту свідка" в клітинах людини на цитогенетичному рівні з використанням змішаної культури лімфоцитів периферичної крові, що складалась з популяції опромінених клітин (як джерела пошкоджуючого сигналу) та популяції неопромінених лімфоцитів у осіб іншої статі, що використовувалася як "свідок".

Тест "провокаційного мутагенезу" був використаний при цитогенетичному обстеженні декількох критичних груп Чорнобильського контингенту: особи, які перехворіли на ГПХ (гостре опромінення у великих дозах); ліквідатори Чорнобильської аварії (малоінтенсивна пролонгована радіаційна дія); діти із зони добровільного відселення (с. Виступовичі) (хронічна радіаційна дія в малих дозах).

При використанні тесту "провокаційного мутагенезу" було підтверджено генетичну детермінованість індивідуальної чутливості людини до дії мутагенів і показано реальність радіаційно індукованої зміни стабільності геному лімфоцитів периферичної крові, яка, в залежності від інтенсивності та тривалості опромінення, експресується у вигляді прихованої хромосомної нестабільності (у осіб, які перехворіли на ГПХ) або адаптивного відгуку (у ліквідаторів та дітей з контамінованої радіонуклідами місцевості) [23]. Виявлено суттєву міжіндивідуальну варіабельність надспонтанного цитогенетичного ефекту в обстежених групах, що може бути відображенням генетично зумовленої та/чи радіаційно-індукованої індивідуальної реактивності людини на дію мутагенних факторів. Одержані результати показали можливість радіаційно-індукованої модифікації чутливості хромосом соматичних клітин людини до мутагенного впливу, що, зважаючи на сучасну екологічну ситуацію (забруднення довкілля різними ксенобіотиками), може мати негативні медичні наслідки.

Для визначення можливості реалізації прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини у віддалені строки після Чорнобильської аварії нами було опрацьовано та вдосконалено модельну систему для дослідження прихованої хромосомної нестабільності в лімфоцитах периферичної крові людини за допомогою тестуючого мутагенного навантаження радіоміметиком блеоміцином *in vitro*. Проведена робота дозволила адаптувати "G_2 bleomycin sensitivity assay" для виявлення індивідуальної радіаційно-індукованої прихованої хромосомної нестабільності в соматичних клітинах людини. в результаті чого було визначено оптимальні строки обробки культури лімфоцитів блеоміцином (пізня постсинтетична G_2 стадія мітотичного циклу) та відповідні концентрації препарату (0,05 та 5,00 мкг/мл), придатні для оцінки чутливості хромосом соматичних клітин людини *in vitro* до мутагенного навантаження. Доведено, що основним критерієм чутливості хромосом до тестуючої мутагенної дії блеоміцину доцільно вважати загальну частоту аберацій хромосом, а не аберантних метафаз. Концентрації блеоміцину, які індукували достовірне підвищення частоти хромосомних аберацій без пригнічення мітотичної активності культури, протестовано в культурах лімфоцитів периферичної крові, одержаних від осіб з групи порівняння з фоновим рівнем хромосомних аберацій, що не перевищував спонтанний рівень. Показано, що для ідентифікації осіб з підвищеною чутливістю хромосом до мутагенної дії необхідно використовувати обидві концентрації блеоміцину, за допомогою яких виявлено трьох осіб, гіперчутливих до дії мутагена-провокатора (рис. 7.11). Виходячи з анамнезу цих осіб (відсутність контакту із знаними чи потенційними мутагенами), одержані нами результати підтвердили дані інших авторів про те, що індивідуальна гіперчутливість до генотоксичного впливу, як і резистентність до нього, у інтактних індивідів обумовлюється генетичними факторами [33–35]. Двотермінове культивування лімфоцитів було використано при цитогенетичному обстеженні 4 груп дітей з наявною та відсутньою патологією щитоподібної залози, народжених від батьків, в яких іонізуюче випромінювання виступало як виробничий (учасники ліквідації аварії на ЧАЕС) чи екологічний (мешканці забрудненої радіонуклідами Cs місцевості, які одержали так званий йодний удар в 1986 р.) фактори шкідливості [36, 37]. Показали, що при стандартному 48-годинному культивуванні лімфоцитів, яке дозволяло аналізувати клітини переважно першого мітотичного розподілу, тиреоїдна патологія не супроводжувалась підвищенням цитогенетичного ефекту ні в одній з обстежених груп дітей — експонованих та контрольних (народжених від опромінених та неопромінених

батьків, відповідно). В той же час, в тривалих (144-годинних) культурах лімфоцитів, де аналізувалися клітини переважно 5-го мітотичного циклу, у дітей з морфофункціональними порушеннями щитоподібної залози, народжених від опромінених батьків, виявлено вірогідно підвищений цитогенетичний ефект за рахунок зростання частоти аберацій як хроматидного (одиночні фрагменти), так і хромосомного (центричні кільця та аномальні моноцентрики) типів. Встановили суттєву міжіндивідуальну варіабельність у відповіді хромосомного апарату дітей на довготермінове культивування. Порівняння результатів цитогенетичного обстеження дітей з тиреоїдною патологією, народжених від ліквідаторів та батьків з контамінованих територій, показало, що при тривалому культивуванні лімфоцитів більш виражений середньогруповий цитогенетичний ефект (як за інтегральними показниками, так і за більшістю окремих типів аберацій) спостерігався в другій групі обстежених. Не виключено, що проживання в місцевості, забрудненій радіонуклідами цезію, може сприяти дестабілізації геному як модифікуючий фактор, що підвищує чутливість хромосом соматичних клітин до інших мутагенних чинників, оскільки дози опромінення цих батьків могли бути меншими, ніж дози опромінення ліквідаторів. Разом з тим, односпрямованність спектру пошкоджень хромосом у дітей з морфофункціональними порушеннями в щитоподібній залозі — вірогідне зростання частоти простих хроматидних аберацій в довгостроковій культурі лімфоцитів, що характерно для затриманого мутагенезу у нащадків багаторазово поділених клітин, підтверджують негативний вплив тиреоїдної патології, як і деяких інших факторів ендогенної природи, на стабільність геному. Отримані дані дозволяють припустити синергічну дію обох факторів — тиреоїдної патології, що супроводжується зрушенням гормональної рівноваги, та радіаційної компоненти — на хромосомну стабільність соматичних клітин у нащадків опромінених батьків. Не виключено, що реалізації тиреоїдної патології у дітей з наявною чи прихованою функціональною недостатністю гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, які народилися від батьків з опроміненою щитоподібною залозою, сприяла саме трансмісивна хромосомна нестабільність.

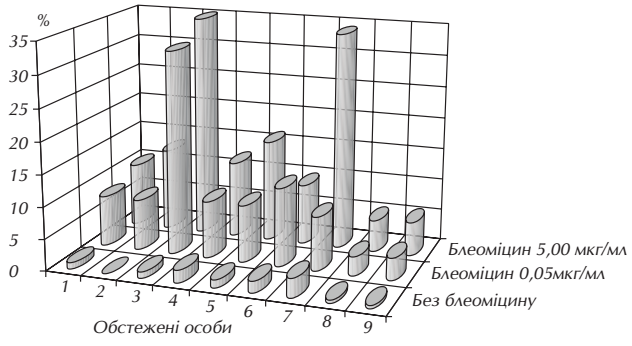


Рисунок 7.11 — Дослідження прихованої хромосомної нестабільності, індукованої факторами Чорнобильської аварії, за чутливістю лімфоцитів периферичної крові постраждалих осіб до тестуючої мутагенної дії блеоміцину

Для дослідження "bystander effect" — цитогенетичного ефекту, який індукується не лише прямим радіаційним ушкодженням клітин-мішеней, але й спостерігається в клітинах-свідках, які не були опромінені, проте знаходились в безпосередній близькості до останніх чи навіть на відстані від них, нами було розроблено оригінальну модельну систему — змішану культуру лімфоцитів, одержану від осіб різної статі [38]. Для розрізнення опромінених та неопромінених популяцій лімфоцитів у змішаній культурі в якості цитогенетичних маркерів використовували статеві хромосоми (Y, XX) та деякі морфологічні варіанти соматичних хромосом. Встановили що рівні аберацій хромосом в неопромінених соматичних клітинах людини, які культивувались в змішаних культурах з клітинами осіб іншої статі, опроміненими *in vitro* в дозах 250 і 1000 мГр (табл. 7.3) та in vivo в дозах 1,01–2,37 Гр (табл. 7.4), статистично достовірно перевищували контрольні показники ($p<0,05$), що саме є наслідком радіаційно-індукованого "ефекту свідка" [39].

Таблиця 7.3 — Основні цитогенетичні показники в неопромінених клітинах-свідках при культивуванні з лімфоцитами, опроміненими *in vitro*

Доза опромінення популяції лімфоцитів, Гр.		Частота аберантних клітин,%	Рівень аберацій хромосом, на 100 клітин	
досліджуваної ("ефект свідка")	суміжної		середній	мінімальний–максимальний
0,00	0,00	2,27 ± 0,36	2,27 ± 0,36	0,67–4,00
	0,25	4,13 ± 0,59	4,31 ± 0,60	3,00–6,72
	1,00	5,98 ± 0,65	6,13 ± 0,66	3,48–7,94

Таблиця 7.4 — Цитогенетичні показники в неопромінених "клітинах-свідках" при культивуванні в змішаних культурах з лімфоцитами ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Тип пошкоджень	Частота аберацій, на 100 клітин	
	змішані культури неопромінених лімфоцитів (контроль)	"клітини-свідки"
Аберації хромосом	2,56 ± 0,53	4,05 ± 0,64
хроматидного типу	1,12 ± 0,42	2,49 ± 0,50
хромосомного типу	1,44 ± 0,48	1,56 ± 0,40
делеції	1,28 ± 0,45	1,25 ± 0,36
транслокації і інверсії	0,16 ± 0,16	0,21 ± 0,15
дицентрики і центричні кільця	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,10

Виявлено різницю між спектрами аберацій хромосом в опромінених клітинах-мішенях та неопромінених клітинах-свідках. Для перших притаманна індукція пошкоджень хромосомного типу (делецій, дицентриків, центричних кілець, транслокацій, інверсій), для других — хроматидних розривів, які є характерними для хромосомної нестабільності. Встановлено значну міжіндивідуальну варіабельність обстежених донорів за рівнем радіочутливості до опромінення в малих та високих дозах, а також за вираженністю радіаційно-індукованого ефекту свідка.

Таким чином, використання нових підходів до оцінки віддалених немішеневих цитогенетичних ефектів як наслідків попереднього опромінення людини дозволило виявити різні форми радіаційно-індукованої нестабільності геному в деяких пріоритетних групах осіб, постраждалих від дії факторів Чорнобильської аварії, що може вважати фактором ризику реалізації патології з генетичною компонентою [40,41].

Найважливішим завданням подальших наукових досліджень є поглиблене вивчення немішеневих ефектів, а також порівняння виявлених первинних структурних пошкоджень геному (на рівні хромосом або ДНК) з реалізованими несприятливими прямими (онкопатологія, вроджені вади розвитку) і непрямими (неспецифічні порушення стану здоров'я, мультифакторіальна патологія) радіаційними ефектами.

З практичної точки зору необхідно налагодити обов'язковий цитогенетичний моніторинг на об'єктах ядерної енергетики (включаючи реконструйований об'єкт "Укриття") для кваліфікованого професійного відбору і впровадити використання антимутагенів.

Такі дослідження дадуть можливість отримати унікальні дані щодо значення радіогенних структурних пошкоджень геному людини для реалізації віддалених медичних наслідків опромінення, що дозволить науково обґрунтувати заходи, спрямовані на мінімізацію таких наслідків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pilinskaya M.A.* The results of selective cytogenetic monitoring of Chernobyl accident victims in Ukraine // Health Phys. — 1996. — Vol. 71, № 1. — P. 29–33.
2. Результаты 14-летнего цитогенетического мониторинга контингентов приоритетного наблюдения, пострадавших от действия факторов аварии на Чернобыльской АЭС / *М.А. Пилинская, А.М. Шеметун, С.С. Дыбский, и др.* // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. — 2001. — № 10. — С. 80–84.
3. *Пилинская М.А., Шеметун А.М., Шеметун Е.В.* Радиоиндуцированные цитогенетические маркеры, обнаруженные через 8 лет после аварии на ЧАЭС при различных способах анализа препаратов метафазных хромосом у лиц, перенесших ОЛБ // Цитология и генетика. — 1995. — Т. 29, № 5, С. 3–11.
4. *Пілінська М.А., Шеметун О.В.* Виявлення стабільних та нестабільних маркерів радіаційної дії у осіб, що зазнають хронічного опромінення, за допомогою методів рутинного та диференційного забарвлення метафазних хромосом // Цитологія і генетика. — 1998. — Т. 32, № 1. — С. 32–37.
5. *Шеметун О. В.* Хромосомні маркери дії радіації у віддалені строки після гострого та при хронічному опроміненні людини. — Дис. ... канд. мед. наук. — Київ, 1998. — 134 с.
6. *Пилинская М.А., Дыбский С.С., Халявка И.Г.* Использование метода FISH для цитогенетического обследования лиц, перенесших острую лучевую болезнь в связи с аварией на ЧАЭС // Цитология и генетика. — 1998. — Т. 32, № 1. — С. 22–32.
7. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Порівняння результатів цитогенетичного обстеження ліквідаторів наслідків Чорнобильської аварії, проведеного за допомогою традиційного цитогенетичного аналізу та методу FISH // Ж. АМН України. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 465–475.
8. *Пілінська М.А., Шеметун О.В., Шеметун Г.М.* Розподіл радіаційно індукованих розривів у хромосомах опромінених осіб // Цитологія і генетика. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 10–16.
9. *Пілінська М.А., Шеметун Г.М., Михайловська Е.В.* Віддалений цитогенетичний ефект у ліквідаторів наслідків Чорнобильської аварії із стійкою лімфопенією // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології. — 1999. — Київ-Луганськ. — С. 227–235.
10. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Скалецький Ю.М.* Використання методу FISH для верифікації доз опромінення у ліквідаторів Чорнобильської аварії // Цитологія і генетика. — 2002. — Т. 35, № 5. — С. 16–20.
11. *Dibskiy S.S., Pilinskaya M.A.* Verification of the official dose records in Chernobyl liquidators from National and Military Registers with the help of FISH-WCP technique // Annales de Genetique. — 2003. — № 8. — P. 8–11.
12. Опыт использования метода FISH для реконструкции индивидуальных доз облучения у ликвидаторов Чернобыльской аварии в рамках Украинско-Американского проекта “Лейкемия” / *М.А. Пилинская, С.С. Дыбский, Ю.Н. Скалецкий и др.* // Цитологія і генетика. — 2006. — Т. 40, № 3. — С. 34–39.
13. *Пилинская М.А., Пилинский В.В.* Значимость вклада профессиональной компоненты в цитогенетический эффект, индуцированный факторами Чернобыльской аварии, у населения зон жёсткого радиационного контроля // Доп. НАН України. — 1995. — № 7. — С. 130–132.
14. *Пілінська М.А.* Генетичні ефекти в соматичних клітинах осіб, які працювали в Чорнобильській зоні відчуження // Чорнобиль. Зона відчуження. — К.: Наукова думка. — 2001. — С. 255–262.
15. *Шеметун Г.М., Пілінська М.А., Єремєєва М.Н.* Порівняння можливостей мікроядерного тесту та тесту хромосомних аберацій для оцінки радіаційної дії різної інтенсивності // Цитологія і генетика. — 2000. — Т. 34, № 5. — С. 3–11.
16. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Редько Д.В.* Цитогенетический эффект в группе самосёлов из 30-ти км зоны отчуждения // Цитология и генетика. — 1999. — Т. 33, № 6. — С. 39–44.
17. *Пілінська М.А., Дибський С.С.* Частота хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови детей, проживающих в районах с различной радиоэкологической обстановкой // Цитология и генетика. — 1992. — Т. 26, № 2. — С. 11–17.
18. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б.* Цитогенетичний ефект в лімфоцитах периферичної крові дітей, що мешкають в деяких населених пунктах Овручського району Житомирської області України // Цитологія і генетика. — 1992. — Т. 26, № 4. — С. 10–15.
19. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Результати цитогенетичного обстеження дітей, які мешкають на контамінованій радіонуклідами території зони зобної ендемії Рівненської області України // Цитологія і генетика. — 2003. — Т. 37, № 3. — С. 55–60.
20. Выявление мультиаберрантных лимфоцитов при цитогенетическом обследовании различных групп людей, контактирующих с мутагенными факторами / *М.А. Пилинская, А.М. Шеметун, С.С. Дыбский и др.* // Цитология и генетика. — 1994. — Т. 28, № 1. — С. 27–32.
21. *Pilinskaya M.A.* Concerning the problem of appearance of multiaberrant cells in man // Доп. НАН України. — 1993. — № 3. — С. 180–183.

22. *Пілінська М. А., Дибський С. С., Дибська О. Б., Педан Л. Р.* Результати цитогенетичного обстеження дітей, які мешкають на контамінованій радіонуклідами території зони зобної ендемії Рівненської області України // Цитологія і генетика. — 2003. — Т. 37, № 3. — С. 55–60.
23. *Педан Л.Р., Пілінська М.А.* Оцінка стабільності хромосом лімфоцитів периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою тестуючого мутагенного навантаження in vitro // Доп. НАН України. — 2004. — № 12. — С. 175–179.
24. *Бочков Н.П.* Аналитический обзор цитогенетических исследований после Чернобыльской аварии // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. — 1993. — № 6. — С. 51–56.
25. *Севанькаев А.В.* Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий Чернобыльской аварии // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2000. — Т. 40, № 5. — С. 589–596.
26. Hereditary effects of radiation.: United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation UNSCEAR 2001 Report to the General Assembly. — New York: United Nations, 2001. — 92 p.
27. *Дьоміна Е.А.* Радіогенні цитогенетичні ефекти у учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС. — Дис.... докт. биол. наук, 03.00.01. — К., 2003. — 319 с.
28. *Мазник Н.О.* Цитогенетичні ефекти як біологічний індикатор дії іонізувальної радіації в низьких дозах у ранні та віддалені строки після опромінення у осіб Чорнобильського контингенту. — Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — К., 2005. — 46 с.
29. *Mothersill C., Seymour C.* Genomic instability, bystander effects and radiation risks: implications for development of protection strategies for man and the environment // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2000. — Т. 40, № 5. — С. 615–620.
30. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2001. — Т. 41, № 35. — С. 272–289.
31. *Шеметун О.В., Пілінська М.А.* Радіаційно індукований ефект свідка (науковий огляд) // Цитологія і генетика. — 2007. — Т. 41, № 4. — С. 66–41.
32. *Литтл Д.Б.* Немишеневые эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2007. — Т. 47, № 3. — С. 262–272.
33. *Тельнов В.И.* Оценка роли генетических факторов в радиорезистентности людей // Генетика. — 2005. — Т. 41, № 1. — С.85–92.
34. Increased Rates of Chromosome Breakage in BRCA1 Carriers Are Normalized by Oral Selenium Supplementation / *E. Kowalska, S. Narod, T. Huzarski et al.* // Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention. — 2005. — Vol. 14. — P. 1302–1306.
35. High Mutagen Sensitivity in Peripheral Blood Lymphocytes Predicts Poor Overall and Disease-Specific Survival in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Radiotherapy and Chemotherapy / R. Chang, R. Komaki, Z. Sasakiet et al. // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11, № 8. — P. 2894–2898.
36. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Виявлення хромосомної нестабільності у нащадків батьків, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи, за допомогою двотермінового культивування лімфоцитів периферичної крові // Цитология и генетика. — 2005. — Т. 39, № 4. — С. 32–40.
37. Експресія хромосомної нестабільності у дітей з патологією щитоподібної залози, батьки яких потерпіли від дії факторів Чорнобильської аварії // *М.А. Пілінська, С.С. Дибський, О.Б. Дибська та ін.* / Доп. НАН України. — 2006. — № 7. — С. 183–188.
38. *Шеметун О.В., Талан О.О., Пілінська М.А.* Модель дослідження радіаційно-індукованого “ефекту свідка” з використанням лімфоцитів периферичної крові людини // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 556–565.
39. *Шеметун О.В., Талан О.О., Пілінська М.А.* Дослідження радіаційно-індукованого ефекту свідка з використанням моделі з лімфоцитів крові людини при опроміненні in vitro // Ж. АМН України. — 2007. — № 3. — С. 592–599.
40. New approaches to the evaluation of delayed cytogenetic effects in somatic human cells following Chernobyl accident / *M.A. Pilinskaya, S.S. Dibskiy, O.V. Shemetun et al.* // Proc. 5th Int. Conf. on Environmental Mutagens in Human Populations. — Antalia, June 2007. — P. 53.
41. Targeted and untargeted cytogenetic effects of radiation in different terms following Chernobyl accident/ *MA. Pilinskaya, S.S. Dibskiy, O.V. Shemetun et al.* // Chromosome Research. — 2007. — Vol. 15, Suppl.1. — P. 47.

(М.А. Пілінська, Г.М. Шеметун, С.С. Дибський, О.В. Шеметун, О.Б. Дибська, Л.Р. Педан, О.О. Талан)

Розділ 8

ДЕТЕРМІНОВАНІ РАДІАЦІЙНІ ЕФЕКТИ

ОНКОЛОГІЧНА І СОМАТИЧНА ПАТОЛОГІЯ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

Злоякісні новоутворення і лейкемії відносять до стохастичних ефектів опромінення. Вважається, що для більшості радіогенних пухлин не існує дозового порога [1, 2], а ризик виникнення раків зростає зі збільшенням дози опромінення. Вивчаючи наслідки Чорнобильської катастрофи, деякі автори прийшли до висновку про збільшення онкологічної захворюваності в потерпілих у післяаварійному періоді [3–5]; на думку інших, аварія на ЧАЕС не призвела до істотного приросту раків і, відповідно, смертності від злоякісної патології в опромінених осіб у порівнянні з іншим населенням країни [6–9]. Настільки протилежні результати досліджень, швидше за все, пов'язані з тим, що для учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС був характерний широкий діапазон коливання доз. У той же час, існує думка, що тільки дози понад 0,1 Зв здатні викликати статистично значимі величини ризиків раку [1, 10, 11]. Дана обставина робить актуальним вивчення онкологічної та онкогематологічної патології в осіб, опромінених у дозах вище 0,1 Зв. Пацієнти, які перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) у результаті Чорнобильської катастрофи, були адекватним об'єктом для цієї мети. За 20-літній період спостереження з 209 чоловік, яким в 1986 р. був виставлений цей діагноз, виявлено 18 випадків злоякісних захворювань крові і солідних пухлин, що дало можливість розраховувати на достовірний статистичний результат. Аналіз онкологічної захворюваності і смертності проводився в зіставленні з динамікою соматичної патології.

За 20-річній період, що пройшов з моменту аварії на ЧАЕС, аналіз випадків онкологічних і онкогематологических захворювань був проведений у 85 реконвалесцентів ГПХ різного ступеня тяжкості та 90 осіб, які зазнали γ-опромінення в діапазоні доз від 0,1 до 1 Гр, яким встановлений в 1986 р. діагноз ГПХ не був підтверджений в наступному, оскільки в цих пацієнтів були відсутні ознаки променевого кістково-мозкового синдрому (так звана "непідтверджена" ГПХ, група ГПХ0). Всі обстежені були громадянами України і після опромінення перебували під постійним медичним спостереженням у клініці НЦРМ АМН України. Як видно з табл. 8.1, 38 осіб перенесли ГПХ 1 ступеня тяжкості, 35 — 2 ступеня і 12 — 3 ступеня. Поглинені дози визначалися за результатами цитогенетичного аналізу хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові в гострому періоді після опромінення. Пацієнти всіх груп, незважаючи на досить широкий діапазон індивідуальних значень віку на момент опромінення, по середніх його показниках вірогідно не розрізнялися (за винятком ГПХ1 і ГПХ2, $p<0,05$).

Про розвиток злоякісної гіпоплазії кровотворення в пацієнта, що працював по кілька днів на ЧАЕС у травні і липні 1986 р., лікарі НЦРМ дійшли висновку через 2 місяці після його госпіталізації в одну з лікарень м. Києва в серпні 1986 р. Гематологічний статус характеризувався вираженою лейкопенією і незначною анемією. Дебют онкогематологічної патології

був помилково розцінений як прояв ГПХ 1 ст. тяжкості. Однак, подальший перебіг захворювання не залишив сумнівів у правильності діагнозу хвороби системи кровотворення, що підтверджували і дослідження кісткового мозку. Термін часу від першого входження в зону підвищеної радіації і до появи первинних змін в аналізах крові склав всього 12 днів. Настільки короткий латентний період ставив під сумнів зв'язок захворювання із впливом іонізуючого випромінення. У публікаціях, присвячених вивченню стохастичних наслідків опромінення, латентний період індукованих радіацією лейкемій виміряється в роках, а не в добах [12-14]. Проте, цей випадок залишається першим, коли пацієнт, який зазнав опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи, помер від злоякісної патології гемопоезу.

Таблиця 8.1 — Дозиметрична і віково-гендерна характеристика груп обстежених

Характеристика груп	ГПХ0	ГПХ1	ГПХ2	ГПХ3
Кількість обстежених	90	38	35	12
Стать, чоловіки/жінки	81/9	36/2	34/1	12/0
Число осіб, яким визначалася доза опромінення	15	30	32	11
Поглинута доза, M ± SD Гр	0,39 ± 0,27	1,03 ± 0,61	2,35 ± 0,86	4,55 ± 1,38
розкид	0,10–1,00	0,10–3,30	0,50–4,20	2,90–7,10
95% довірчий інтервал	0,24–0,54	0, 80–1,25	2,04–2,66	3,62–5,47
Вік на момент опромінення, M ± SD років	36,3 ± 10,3	33,2 ± 8,1	38,4 ± 12,5	40,9 ± 16,5
розкид	20,8–60,3	17,6–56,3	20,7–68,2	20,4–72,6
95% довірчий інтервал	34,2–38,5	30,5–35,9	34,1–42,8	30,4–51,3

У наступні роки в двох реконвалесцентів ГПХ 3 ст. і одного пацієнта, який переніс ГПХ 1 ст. тяжкості, виник мієлодиспластичній синдром (МДС), що закінчився смертю кожного з них (табл. 8.2). Ще один пацієнт з групи ГПХ2 занедужав на гостру мієломонобластну лейкемію через 11,8 років після опромінення і, незважаючи на активне лікування, помер.

Аналіз випадків онкогематологічної патології показав, що після променевого впливу вона розвинулася тільки в реконвалесцентів ГПХ; всі хворі були особи чоловічої статі, їхній середній вік на момент опромінення становив 46,3±7,5 років, на момент захворювання — 54,0±8,1 і на момент смерті — 55,5±6,8 року. На сьогоднішній день частка осіб, які захворіли на злоякісну патологію крові і померли від неї, серед 175 пацієнтів, що перебували під медичним наглядом НЦРМ, становить 2,9%.

Таблиця 8.2 — Випадки онкогематологічної патології в реконвалесцентів ГПХ і осіб з непідтвердженою ГПХ

ІН*	Група	Діагноз	Дата діагностики	Результат
58	ГПХ0	Гіпоплазія кровотворення	19.08.1986	Помер 17.04.1987
23	ГПХ3	МДС	02.03.1993	Помер 27.04.1993
38	ГПХ3	МДС	02.10.1995	Помер 12.1995
197	ГПХ1	МДС	30.09.1996	Помер 19.05.2002
187	ГПХ2	Гостра мієломонобластна лейкемія	05.02.1998	Помер 12.1998

Примітки: * — ідентифікаційний номер пацієнта в комп'ютерній базі даних (також і в наступних таблицях)

Перший випадок злоякісної пухлини стався у групі ГПХ0 в 1992 р. (табл. 8.3). У 34-літнього пацієнта (ІН=107) при обстеженні виявили підшкірне, щільне, злегка болюче утворення правого стегна розміром з голубине яйце. Хворого направили у міський онкологічний центр,

однак з невідомих причин він відмовився від обстеження. При повторній госпіталізації в НЦРМ через рік (08.04.1993) на правому стегні виявлялось вже декілька щільних підшкірних вузлів. Хворий знову ігнорував консультацію онколога. Наприкінці 1993 р. він помер. За результатами аутопсії встановлено діагноз саркоми м'яких тканин стегна.

Другий випадок розвитку онкологічної патології — раку сигмовидної кишки, діагноз встановлено в 1997 р. Єдиною скаргою пацієнта (ІН=226) було виділення свіжої крові із заднього проходу під час дефекації. Діагноз аденокарциноми *in situ* визначили при колоноскопії і підтвердили гістологічним дослідженням.

Слід зазначити, що всі наступні випадки виникнення солідних пухлин або не давали клінічної симптоматики і були результатом випадкового виявлення при плановому обстеженні (ендоскопія, ультразвукове дослідження), або їх перебіг характеризувався мінімумом неспецифічних скарг (так званий "синдром малих ознак"), і діагноз поставлено завдяки онкологічному пильнуванню лікарів. Однак, були ситуації, коли пацієнти, зневажаючи рекомендаціями фахівців, відмовлялися від проведення інформативних діагностичних процедур. В одного з них (ІН=78) рак шлунка був виявлений у стадії виражених клінічних проявів і чіткої ендоскопічної картини. Проте, хворий відмовився від операції і помер через 3 місяці після встановлення діагнозу.

Всього за 14 років після першого діагнозу саркоми було виявлено 12 раків різної локалізації (табл. 8.3): 3 — товстої кишки, 2 — шлунку, 2 — щитоподібної залози, по одному — гортані, легенів, нирки і передміхурової залози, а також невринома нижньої щелепи. В одного пацієнта (ІН=93) з групи ГПХ0, раку товстої кишки передував розвиток лейоміосаркоми лівої гомілки. У цьому випадку, на відміну від першого (ІН=107), було проведено оперативне втручання з наступним фракційним рентгенівським опроміненням гомілки в загальній дозі 52 Гр.

Таблиця 8.3 — Випадки онкологічних захворювань у реконвалесцентів ГПХ і осіб з непідтвердженою ГПХ

ІН	Група	Діагноз	Дата діагностики	Результат
107	ГПХ0	Саркома м'яких тканин стегна	04. 1992	Помер в 1993
226	ГПХ1	Рак товстої кишки	19.03.1997	Операція 06.1997
93	ГПХ0	Лейоміосаркома лівої гомілки	08. 1998	Операція 30.09.1998
		Рак товстої кишки	06. 1999	Операція 17.06.1999
216	ГПХ0	Рак гортані	17.07.2000	Помер 02.2001
206	ГПХ2	Рак щитоподібної залози	02.11.2000	Тиреоїдектомія 27.11.2000
39	ГПХ2	Рак щитоподібної залози	19.12.2000	Тиреоїдектомія 18.01.2001
14	ГПХ0	Рак нирки	12. 2000	Операція 16.01.2001
55	ГПХ0	Рак товстої кишки	19.11.2001	Помер 13.10.2005
95	ГПХ0	Рак передміхурової залози	23.05.2001	Помер в 2003
168	ГПХ0	Рак легенів	14.02.2001	Операція 26.06.2003
205	ГПХ2	Невринома нижньої щелепи	10. 2003	Помер 12.2004
78	ГПХ0	Рак шлунку	11.05.2004	Помер 06.01.2005
171	ГПХ0	Рак шлунку	01.07.2004	Помер 28.09.2004

Самими швидкоплинними злоякісні новоутворення були у двох пацієнтів з ГПХ0 (ІН 171 і 216). Період від моменту діагностики захворювання і до летального результату становив,

відповідно, 0,24 і 0,54 року. У першого хворого при гастроскопії, виконаної в лютому 2004 р., не виявлено змін слизової оболонки шлунка, а в липні цього ж року він знову був госпіталізований і на цей раз з клінічною та ендоскопічною картиною раку шлунка. Другому пацієнтові діагноз рака гортані $T_3N_1M_0$ встановлено під час планового щорічного обстеження, а рік тому він не мав ніяких скарг щодо голосового апарату. Розширене оперативне втручання не дало змоги запобігти виникненню метастазів у віддалені органи.

Якщо припустити, що кожний випадок розвитку пухлини в обстежених пацієнтів є радіаційно індукованим (за відсутністю можливості довести зворотне), то період від моменту опромінення і до появи перших ознак раку можна вважати латентним. Як видно з табл. 8.4, перша солідна пухлина розвинулася майже через 11 років після опромінення, а середня тривалість латентного періоду дорівнювалася 15,1 року. Це підтверджує думку японських дослідників [15] про те, що мінімальний латентний період для солідних пухлин становить 10 і більше років.

Таблиця 8.4 — Вікова характеристика пацієнтів, що захворіли на рак, і латентний період його виникнення

Статистичні показники	Латентний період	Вік на момент діагностики раку	Вік на момент смерті від раку*
M ± SD, роки	15,1 ± 2,1	57,5 ± 13,2	66,4 ± 8,8
Мінімальні–максимальні значення	10,9–18,4	37,6–77,5	53,9–78,1
95% довірчий інтервал	13,8–16,5	49,1–65,8	59,4–73,5

Примітка: померло 6 пацієнтів

Середній вік пацієнтів на момент виявлення у них онкологічних захворювань становив 57,5 років. Тільки два пацієнти належали до осіб молодого і зрілого віку (20-44 років), 5 входили в групу середнього віку (45–59 років) і 5-літнього і похилого віку (60 і більше років). Середній вік п'яти померлих від раку склав 66,4 року. Слід зазначити, що вік чотирьох пацієнтів перевищив показник середньої тривалості життя для чоловічого населення України, що в 2001–2003 р., за даними ВООЗ [16, 17], складав 62,3 року, а в 2005 р. знизився до 61,6 років.

Як показав статистичний аналіз, поява пухлин і частота їх розвитку не залежали від ступеня тяжкості ГПХ, а також від наявності або відсутності ГПХ у пацієнта (табл. 8.5).

Таблиця 8.5 — Залежність раку від радіаційного чинника

Чинник	Рангова кореляція Спірмена		χ2-тест	
	r	p	F	p
Ступінь тяжкості ГПХ	–0,07	0,36	2,69	0,44
Наявність перенесеної ГПХ	–0,083	0,28	1,20	0,27

Згідно з даними ВООЗ [16, 17], вже кілька останніх десятиліть серед причин смерті населення європейських країн, включаючи Україну, рак різної локалізації посідає друге місце після хвороб серцево-судинної системи. В обмеженій групі осіб, які перенесли і не перенесли ГПХ, за 20 років після Чорнобильської аварії від онкологічної та онкогематологічної патології померло 12 чоловік (від раків — 6).

Серед соматичної патології від хвороб системи кровообігу померло 8 пацієнтів (по 2 у групах ГПХ0, ГПХ1, ГПХ2 і ГПХ3). З числа останніх особами молодого і зрілого віку були 2 чоловіки, середнього — 1, літнього і похилого — 5 (табл. 8.6). Вік 4 померлих був нижче середньопопуляційної тривалості життя.

Таблиця 8.6 — Вікова характеристика пацієнтів, що померли від кардіальної патології

ІН	Група	Рік смерті	Вік на момент діагностування кардіальної патології, років	Вік на момент смерті, років
86	ГПХ2	1990	65,2	67,8
225	ГПХ3	1992	61,9	66,5
167	ГПХ1	1993	35,2	41,2
215	ГПХ0	1993	52,1	55,9
200	ГПХ1	1995	20,1	26,3
13	ГПХ2	1998	57,9	80,5
10	ГПХ3	2001	73,7	86,3
54	ГПХ0	2004	48,8	61,6
M±SD			51,9±17,3	60,9±19,9
95% довірчий інтервал			37,4 – 66,3	44,2 – 77,5

У 6 пацієнтів раніше була виявлена ішемічна хвороба серця (ІХС), а у двох — гіпертонічна хвороба (ГХ). У всіх випадках причину смерті класифікували по МКХ-10 як "раптову серцеву смерть так описану" (I46.1) або "зупинку серця неуточнену" (I46.9). Як видно з табл. 8.6, середній вік пацієнтів, що померли через хвороби кровообігу, був молодше, чим в осіб, що страждали на злоякісні пухлини. Всього за 20 років, що пройшли після аварії на ЧАЕС, хвороби системи кровообігу були виявлені в 139 чоловік (79,%). Середній вік пацієнтів на момент появи в них перших ознак кардіальної патології становив 42,±10.9 років і був вірогідно молодше ($p<0,01$), чим в осіб, що занедужали на рак. Частота захворювань серцево-судинної системи не залежала ні від ступеня тяжкості ГПХ, ні від наявності або відсутності ГПХ у потерпілих (табл. 8.7).

Таблиця 8.7 — Залежність захворювань серцево-судинної системи від радіаційного чинника

Чинник	Рангова кореляція Спирмена		χ2-тест	
	r	p	F	p
Ступінь тяжкості ГПХ	0,007	0,93	4,80	0,19
Наявність перенесеної ГПХ	0,04	0,58	0,31	0,58

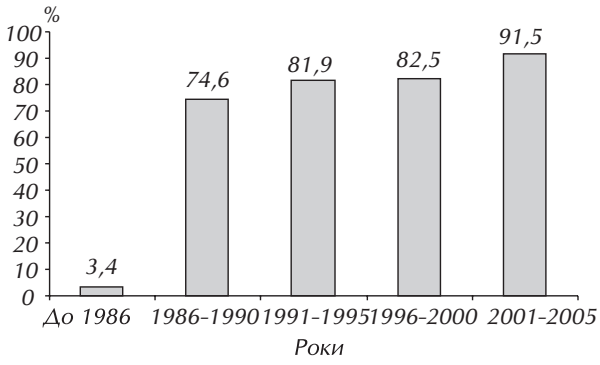


Рисунок 8.1 — Динаміка відносного числа хворих з патологією серцево-судинної системи за роки, що пройшли після аварії на ЧАЕС

Оцінюючи частоту патології серцево-судинної системи серед потерпілих, які перенесли і не перенесли ГПХ, важливо відзначити, що вже через 2 роки після аварії вона рівнялася 62,%, а через 5 років — 74,% (рис. 8.1). Її приріст у порівнянні з доаварійним періодом склав 71,%, тому що до опромінення тільки 6 чоловік страждали на захворювання органів кровообігу. На кожному наступному етапі спостереження, через 10,15 і 20 років, частка осіб з кардіальною патологією збільшувалася в

порівнянні з попереднім періодом на 7,3, 0,6 і 9,0%, відповідно. Отже, пік реалізації серцево-судинних захворювань припав на перші 5 років після опромінення.

У структурі захворюваності системи кровообігу провідну роль грали ГХ та ІХС. Число хворих ГХ різко зростало протягом перших 5 років після опромінення (45,7%), а потім до кінця 10 і 15-го року спостереження збільшувалося, відповідно, на 15,6 і 11,4% (рис. 8.2). У проміжку між 15 і 20-м післяаварійними роками частота ГХ практично не збільшилася. ІХС була менш розповсюдженою патологією серед обстежених пацієнтів у порівнянні з ГХ і приріст нових випадків ІХС протягом 20 років після аварії відбувався повільнішими темпами.

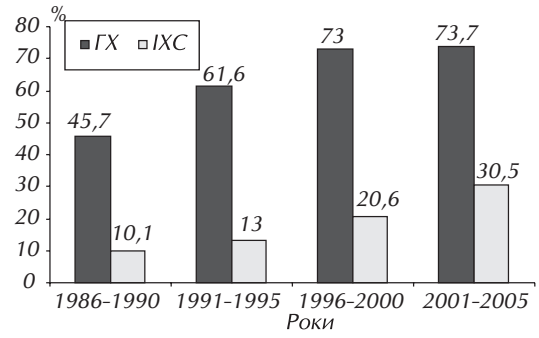


Рисунок 8.2 — Динаміка відносного числа хворих на ГХ та ІХС за роки, що пройшли після аварії на ЧАЕС

Поряд з кардіальною патологією в реконвалесцентів ГПХ високу частоту мали хвороби травної системи. Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) представлена хронічними неспецифічними запальними захворюваннями (хронічний гастрит, гастродуоденіт, коліт) і виразковою хворобою. До аварії на ЧАЕС вона була виявлена в 12% реконвалесцентів ГПХ і осіб з непідтвердженим діагнозом ГПХ. Через 5 років після опромінення число захворілих зросло до 84,7%, а до кінця 20-го року спостереження — до 97,6% (рис. 8.3). Аналогічну динаміку мала частота захворювань на хронічний гепатит і холецистит (рис. 8.4).

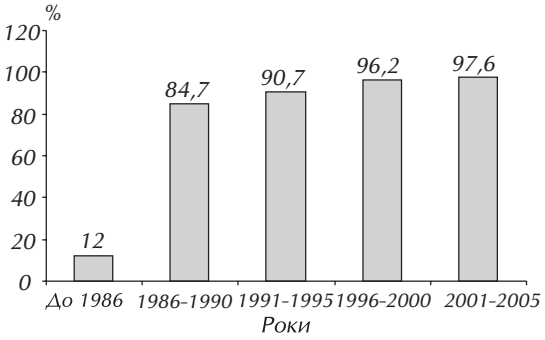


Рисунок 8.3 — Динаміка відносного числа хворих з патологією ШКТ за роки, що пройшли після аварії на ЧАЕС

Патологія гепатобіліарної системи, а саме: цироз печінки, можливо, алкогольного генезу, виявилася причиною смерті двох пацієнтів із групи ГПХ2 в 1995 і 1998 р. Обом на момент смерті було 46 років.

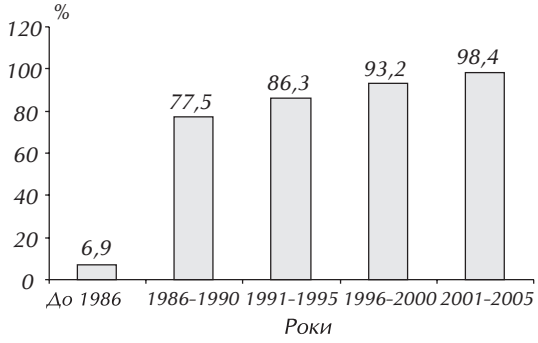


Рисунок 8.4 — Динаміка відносного числа хворих з патологією гепатобіліарної системи за роки, що пройшли після аварії на ЧАЕС

Захворювання респіраторної системи, в основному, у вигляді хронічного обструктивного і необструктивного бронхіту, через 20 років після аварії на ЧАЕС зустрічалися в 73,5% обстежених осіб. У цей список входили і два пацієнти, що померли від туберкульозу легенів, один у віці 50 років в 1995 р. (ГПХ1), а другий на 42-му році життя в 2004 р. (ГПХ3). Ще один пацієнт, віком 81 рік, із групи ГПХ2 помер в 1987 році від гангрени легенів з емпіємою плеври.

В 1988 р. хворий з непідтвердженою ГПХ помер від енцефаліту. Причиною смерті ще 4 пацієнтів були травми внаслідок нещасних випадків.

Всього за 20-літній період спостереження після Чорнобильської аварії вмерло 30 пацієнтів із об'єднаної групи осіб, яким в 1986 році був встановлений діагноз ГПХ (підтверджена і непідтверджена). На першому місці з причин смерті стояла онкологічна та онкогематологічна патологія (12 осіб), на другому — раптова серцева смерть (8 осіб), на третьому — соматичні та інфекційні захворювання (6 осіб) і на четвертому — травми (4 осіб). Логічно припустити, що й у наступні роки подібна пропорція причин смертності може зберігатися, хоча в майбутньому в зв'язку з постарінням пацієнтів і ускладненнями перебігу кардіальної патології смерть від останньої все-таки вийде на перше місце. Однак, саме ці дві причини летальності будуть домінувати і далі, спричиняючи зменшення чисельності когорти осіб, що знаходяться під систематичним спостереженням.

З наукової точки зору не зовсім коректно проводити кількісне порівняння випадків смерті в обмеженій і невеликій за чисельністю групі спостереження з демографічними показниками для населення країни, але ми вважаємо цілком логічним зіставити цифри середньої тривалості життя в Україні з віком кожного померлого від злоякісних новоутворень. Відзначено, що в 7 чоловік з 12 вік на момент смерті був молодше найнижчого з показників тривалості життя чоловічого населення України, які наведені у науковій літературі. І хоча на сьогоднішній день ми не можемо відповістити на запитання, чи є кожний конкретний випадок розвитку злоякісної пухлини спонтанним або індукованим радіацією, однак вже один той факт, що більше половини померлих не дожили до дуже низької (у порівнянні з економічно розвинутими європейськими країнами) середньої тривалості життя, дозволяє вважати онкологічну ситуацію, що склалася в групі осіб з дозами опромінення від 0,1 до 7,1 Гр (табл. 8.1), вкрай тривожною. Одним із виходів з неї є рання діагностика пухлин і радикальне лікування. Наявність сучасного діагностичного устаткування дозволяє виявляти неоплазми на ранніх стадіях їх розвитку.

Друга проблема, що пов'язана з успішною діагностикою, — це своєчасне звернення потерпілих за медичною допомогою. Внаслідок низької санітарної і загальної культури деякі пацієнти не зверталися до лікаря з появою нових скарг або зміною характеру колишніх скарг на стан здоров'я. Були випадки звертання до "народних цілителів" і пряме ігнорування медичної допомоги. Тому обов'язкове щорічне (а в окремих випадках частіше) обстеження реконвалесцентів ГПХ і осіб, опромінених у дозах нижче 1 Гр, слід поєднувати з санітарно-просвітницькою роботою та онкосторожкістю лікарського персоналу.

Проведені дослідження показали, що розвиток злоякісних пухлин в опромінених осіб відбувався на тлі хронічних неспецифічних захворювань ШКТ, гепатобіліарної і бронхолегеневої систем, які самі по собі не несли фатальної загрози життю пацієнта. Проте як усякий патологічний процес ці хронічні хвороби підвищували ймовірність клітинного мутагенезу. Отже, наполегливе їх лікування — ще один шлях до зменшення ризику розвитку злоякісних новоутворень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Beebe G.W. A methodologic assessment of radiation epidemiology studies // Health Phys. — 1984. — Vol. 46, № 4. — P. 745-762.
2. *Trosko J.E.* Biomarkers for low-level exposure causing epigenetic responses in stem cells // Stem Cells. — 1995. — Vol. 13, suppl. 1. — P. 231–239.
3. Содержание ^{137}Cs у жителей Витебской области, умерших от злокачественных новообразований различной локализации / *Л.М. Кириллов, Ю.В. Крылов, С.В. Жаворонок и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2001. — Т. 46, № 4. — С. 19–22.
4. Overview of research and future prospects in radiation medicine based on the current health status in Belarus / *P.I. Bespalchuk, S. Kabak, E. Cherstvoy et al.* // Radiation and humankind: The first Nagasaki

symposium of the international consortium for medical care of hibakusha and radiation life science, Nagasaki, Japan, 21–22 February 2003: Proceedings / Eds. *Y. Shibata, S. Yamashita, M. Watanabe, M. Tomonaga.* — Amsterdam: Elsevier B.V., 2003. — P. 85–89.
5. Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risk (preliminary analysis) / *V.K. Ivanov , A.I. Gorski , M.A. Maksioutov et al.* // Health Phys. — 2001. — Vol. 81, № 5. — P. 514–521.
6. *Ганул В.Л., Федоренко З.П., Гуселетова Н.В.* Онкоэпидемиологическая ситуация в Украинской ССР в период до и после аварии на Чернобыльской АЭС // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. — К., 1991. — С. 48–49.
7. Радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / *В.К. Иванов, Л.А. Ильин, А.Ф. Цыб и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2001. — Т. 46, № 4. — С. 40–45.
8. Заболеваемость злокачественными новообразованиями ликвидаторов Чернобыльской аварии, работающих в атомной промышленности России / *А.Р. Туков, Л.Г. Дзагоева, И.Л. Шафранский и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 1998. — Т. 43, № 3. — С. 17–24.
9. *Moysich K.B., Menezes R.J., Michalek A.M.* Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review // The Lancet Oncology. — 2002. — Vol. 3, №5. — P. 269–279.
10. Отчет научного комитета ООН по действию атомной радиации генеральной ассамблее // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 28–47.
11. *Филюшкин И.В., Петоян* И.М. Объективизация оценок канцерогенного риска у человека при низких уровнях облучения: новый взгляд на старую проблему // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2000. –Т. 45, № 3. — С. 33–40.
12. *Hall E.J.* Radiation and life // Bull. N.Y. Acad. Med. — 1989. — Vol. 65, №4. — P. 430–466.
13. *Nenot J.-C., Thierry* D. Clinical approaches to treatment of radiation-induced haemopoietic injury // Radiation toxicology. Bone marrow and leukemia / *Eds. J.H. Hendry, B.I. Lord.* — Taylor & Francis, 1996. — P. 197–243.
14. *Preston* D. Cancer risks and biomarker studies in the atomic bomb survivors // Stem cells. — 1995. — Vol. 13, suppl. 1. — P. 40–48.
15. *Kato H., Shimizu Y.* Cancer mortality rates in atomic bomb survivors // Effects of A-bomb radiation on the human body. / *Eds. I. Shigematsu, C. Ito, N. Kamada, M. Akiyama, H. Sasaki.* — Singapore: Harwood Academic Publishers GmbH, 1995. — P. 26–39.
16. Atlas of health in Europe. Сайт http://www.who.dk, файл E79876.pdf
17. The European health report 2005: public health action for healthier children and populations. — World Health Organization, 2005. Printed in Denmark.

(Білий Д.О., Коваленко О.М.)

НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ НАСЛІДКИ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

Радіаційне ураження головного мозку

В класичних описах гострої променевої хвороби (ГПХ) роль центральної нервової системи (ЦНС) недооцінювали. ЦНС є радіочутливим органом, ступінь дисфункції якої квантифіковано електрофізіологічними, біохімічними та/або поведінковими параметрами. Порушення функцій ЦНС виявлено за цими ж параметрами також при загальному опроміненні у малих дозах. Еволюціонуюча концепція радіаційно-індукованого синдрому мультиорганної патології при ГПХ забезпечує підставу для розуміння ураження ЦНС [1]. Останніми роками було накопичено велику кількість нових нейрорадіобіологічних даних щодо молекулярно-біологічних механізмів радіаційного ураження головного мозку. Навіть класичні апологети радіорезистентності ЦНС фактично були змушені переглянути свої позиції на користь радіочутливості головного мозку [2]. У фокусі уваги при розумінні патогенезу радіаційного

ураження мозку зараз є не “судинно-гліальний союз”, а нейрональний апоптоз, інгібіція нейрогенезу і нейрозапалення (рис. 8.5).



Рисунок 8.5 — Схема, що відтворює сучасні погляди на молекулярно-біологічні механізми радіаційного ураження головного мозку (адаптовано з [2])



Рисунок 8.6 — Схема патогенезу радіаційного ураження головного мозку

Нині існують підстави для перегляду уявлень щодо патогенезу радіаційного ураження головного мозку на відміну від традиційного “судинно-гліального союзу” (рис. 8.6). Пряма дія радіації на ЦНС може реалізуватися у зв’язку з пошкодженням: мітоходріальних ДНК і

РНК постмітотичних клітин (нейронів); ядерної ДНК і РНК нейрогенних стовбурових клітин; нейрональних мембран та іонних каналів; "судинно-гліального союзу" — гліїі та ендотелію церебральних судин; нейросигналювання — апоптозу та "ефекту свідка" ("bystander effect") та, за умов дії дуже великих доз, — некрозу. Непряма дія радіації, яка знаходиться у фокусі уваги, полягає у мультиорганній дисфункції, запальному синдромі в ЦНС, аутоімунних процесах (антиген — деструктурований міелін) та метаболічних розладах [3].

Віддалені нейропсихіатричні ефекти ГПХ

Проспективне нейропсихіатричне спостереження за пацієнтами, які перенесли ГПХ, свідчить про формування прогресуючого структурно-функціонального пострадіаційного ураження головного мозку (енцефалопатії) [4–12]. Церебральною основою пострадіаційних органічних психічних розладів є патологія кортико-лімбічної системи та її зв'язків переважно у домінантній (лівій) півкулі з вираженими порушеннями центральних механізмів аферентації [13–20]. Структурно-функціональні зміни головного мозку у віддалений період після ГПХ полягають в ураженні лобних відділів і лівої скроневої долі з корково-підкорковими зв'язками, а також глибинних структур мозку переважно атрофічного характеру [18–23].

Нервово-психічні розлади у віддалений період ГПХ характеризуються прогресуючим перебігом з послідовною зміною вегетосудинного і вегетовісцерального етапу (3–5 років після опромінення) етапом церебрально-органічної і соматогенної патології (5–10 років і більше після опромінення) (рис. 8.7).

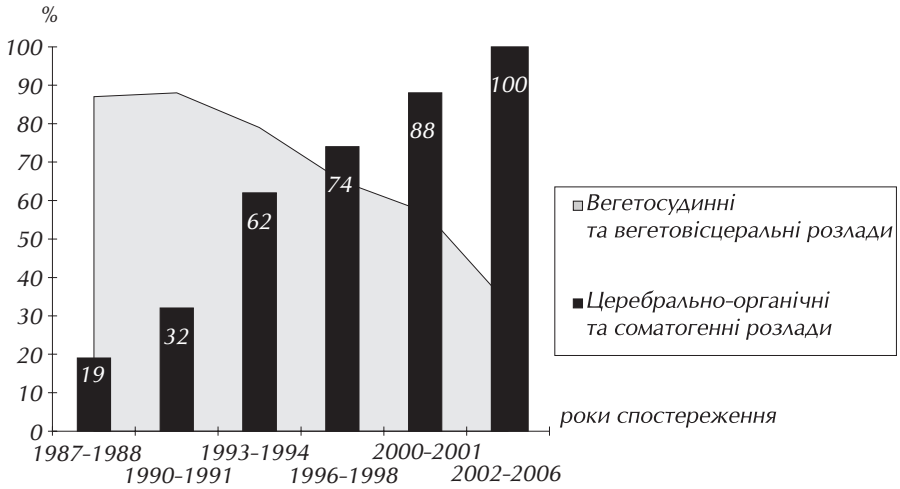


Рисунок 8.7 — Динаміка нервово-психічних розладів в осіб, які перенесли гостру променеву хворобу, в післяаварійні роки

Вегетосудинні і вегетовісцеральні розлади у пацієнтів, яким діагностували ГПХ, відрізнялися надсегментарним характером, поєднанням з вираженими порушеннями центральних механізмів аферентації, інтенсивністю, стійкістю і перманентно-пароксизмальним типом перебігу з діенцефальними кризами, які ми класифікуємо як симптоматичні парціальні епілептиформні лімбічні напади. Ці розлади у сполученні зі зростанням соматичної патології, у тому числі цереброваскулярної, зумовили прогресуюче формування церебрально-органічних і соматогенних психічних розладів у віддалений період ГПХ.

З роками, що пройшли після ГПХ, найбільших змін зазнала психопатологічна картина: поступово зменшився "афективний фасад" — неврозоподібна і стенічна психопатоподібна

симптоматика — з одночасним зростанням негативної психопатологічної симптоматики. Психопатологічна симптоматика у віддалений період ГПХ переважно складається з: 1) негативної психопатологічної симптоматики (зниження енергетичного потенціалу, дисгармонія і регрес особистості, афективне сплощення, апатія, ангедонія, гіпобулія, збідніліcть мови, соціальна відокремленість); 2) адинамічної депресивної симптоматики; 3) когнітивного дефіциту та 4) характерних психопатоподібних змін особистості при загальній оцінці життєдіяльності менше 70 балів. У сукупності цю психопатологію можна класифікувати як апатичний варіант психоорганічного синдрому. За критеріями МКХ-10 його слід діагностувати як апатичний варіант органічного розладу особистості (F07.0), що відповідає апатичному типу зміни особистості внаслідок загального медичного стану (310.1 за DSM-IV). Цей розлад має прогресуючий характер перебігу і частота його виникнення залежить від ступеню тяжкості перенесеної ГПХ і, відповідно, дози опромінення (рис. 8.8). Крім того, у пацієнтів, які перенесли ГПХ, спостерігаються інші органічні психічні розлади (F06, F07); невротичні, пов'язані зі стресом та соматоформні розлади (F40–F48) [14, 17, 24-26]. Також встановлена залежність "доза–ефект" для зниження психічної працездатності, що простежується після опромінення у дозах більших за 1 Зв [27, 28].

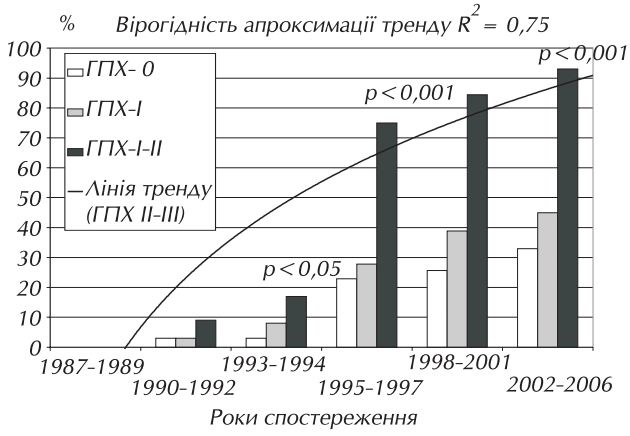


Рисунок 8.8 — Динаміка апатичного варіанту органічного розладу особистості у пацієнтів, яким діагностували гостру променеву хворобу

Неврологічна симптоматика у віддалений період ГПХ є мікровогнищевою і "ажурною". Характерні сенсорно-алгічні, вестибулоатактичні, м'язово-тонічні і вегетативні розлади з м'якими пірамідними і екстрапірамідними симптомами, а також пароксизмальні стани переважно у вигляді діенцефальних кризів (вегетативно-вісцеральних нападів), та, інколи, — скроневої епілепсії та амігдало-гіпокампальних (медіобазальних лімбічних) нападів. Неврологічні розлади переважно спостерігаються у структурі цереброваскулярної патології (церебральний атеросклероз — I67.2, гіпертонічна енцефалопатія — I67.4, дисциркуляторна енцефалопатія — I67.8), демієлінізуючих захворювань за типом енцефаломієльозу (G37) та пароксизмальних розладів (G40, G43, G44, G45) [26, 29].

За допомогою комп'ютерної електроенцефалографії (кЕЕГ) визначені нейрофізіологічні маркери іонізуючого випромінювання у діапазоні доз 1–5 Зв, що наведені на рис. 8.9 (*див. кольорову вклейку*): зменшення домінуючої частоти у лівій лобно-скроневій ділянці, латералізація абсолютної дельта-потужності до лівої гемісфери, збільшення відносної дельта-потужності у лобно-скроневих ділянках з латералізацією до домінантної (лівої) півкулі, зменшення абсолютної тета-потужності у лівій скроневій ділянці та дифузне зменшення абсолютної та відносної альфа-потужності з латералізацією її депресії до лівої гемісфери [18].

Нейрофізіологічні дослідження (кЕЕГ і викликані потенціали головного мозку) свідчать про ураження кортико-лімбічної системи переважно у домінантній, лівій, півкулі головного мозку у віддалений період після ГПХ і порушення центральних механізмів аферентації усіх сенсорних модульностей з перевагою обробки сенсорної інформації неспеціфічними системами аферентації при пригніченні спеціалізованих [16, 17].

Нейропсихологічні дослідження підтверджують наявність ураження лівої скроневої області, глибинних церебральних структур та лобних формацій переважно лівої гемісфери. Виявлено зниження активності домінантної (лівої) півкулі головного мозку (у праворуких осіб), та компенсаторне підвищення активності недомінантної (правої) півкулі. Тобто, церебральним базисом когнітивних порушень після ГПХ є патологія структур передніх відділів лівої півкулі головного мозку, які відповідають за одержання і переробку вербальної інформації, планування, регуляцію та контроль. На відміну від цих пацієнтів, в групі порівняння (пацієнти з дисциркуляторною енцефалопатією, ДЕП) спостерігається дифузне ураження головного мозку із залученням передніх (регуляторних) та задніх (гностичних) відділів обох гемісфер, з переважним ураженням неспецифічних серединних структур. Залежними від дози опромінення виявилися показники роботи асоціативних ділянок головного мозку, що відповідають за контроль та регуляцію виконання рухових програм, мнестичної (вербальної) та складної інтелектуальної діяльності, опосередкованих мовою [19, 20].

Нейровізуалізаційні дослідження у віддалений період ГПХ верифікували церебрально-органічний характер психічних розладів наявністю кортикальної атрофії, розширення шлуночків, вогнищевих змін. За даними морфометричного аналізу магнітно-резонансних зображень отримані нейровізуалізаційні маркери іонізуючого випромінювання при дозах 1–5 Зв: зменшення коефіцієнтів контрастності переднього стегна і коліна лівої внутрішньої капсули, лівої тім'яної частки в області лівого променистого вінця, білої речовини у правій скроневій частці. Кількісною нейровізуалізаційною особливістю віддаленого періоду ГПХ є атрофія кори гемісфер головного мозку та ураження провідникових шляхів домінантної півкулі [21–23].

Ультразвукові доплерографічні (УЗДГ) дослідження стану церебральної гемодинаміки показали прискорення інволюційних процесів в судинній стінці, дифузне зниження реактивності гемодинаміки з формуванням "ригідного" кровообігу, зменшення кровообігу по екстракраніальному відділу церебральних судин. У зв'язку з цим розвивається компенсаторний вазоспазм усіх церебральних артерій. Характерною особливістю церебральних судин є підвищена звивистість артерій із дифузними стенозуючими змінами. Крім того, визначена асиметрія кровообігу по внутрішній сонній артерії (ВСА) за рахунок більшого зменшення систолічного кровообігу по лівій ВСА. Зниження систолічної частоти кровообігу по лівій ВСА розцінено як маркер радіаційного ураження церебральних артерій, а сама ліва ВСА — мішенню для пошкоджуючої дії іонізуючого випромінювання [30–32].

Таким чином, отримано характерні та/або дозозалежні нейрофізіологічні, нейропсихологічні і нейровізуалізаційні ефекти після ГПХ. Причому ці ефекти у переважній більшості латералізовані до лівої (домінантної гемісфери), що вказує на підвищену вразливість домінантної півкулі до впливу іонізуючого випромінювання [25, 26]. Пострадіаційне ураження головного мозку локалізоване переважно у передніх відділах лівої гемісфери головного мозку. Після ГПХ пострадіаційні зміни спостергіаються як у білій, так і у сірій речовині головного мозку. Встановлені структурно-функціональні маркери радіаційного ураження головного мозку: патологія кори великих півкуль (атрофічні зміни лобно-скроневих ділянок), підкоркових структур та провідникових шляхів домінуючої півкулі, а також кортико-лімбічної системи переважно у домінантній (лівій) гемісфері [23, 25, 26]. На підставі співставлення клінічних нейропсихіатричних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних і нейровізуалізаційного методів дослідження верифікована наявність органічного (структурно-функціонального) церебрального ураження у віддалений період після ГПХ [29].

Незважаючи на ці дані і результати досліджень інших авторів щодо наявності органічного ураження головного мозку у віддалений період ГПХ [1, 8, 10], деякі дослідники вважають, "що в дозах до 10 Гр відповідь нервової системи на іонізуюче випромінювання здійснюється

без компонента незворотного ураження нейрональних структур та реалізується за рахунок біохімічної репарації нейрону і функціональної реорганізації нервової діяльності" [33]. Наполягають на високих регенеративних здібностях організму людини при радіаційному впливі, причому психоневрологічні розлади трактуються як "реактивні невротичні зрушення" [34]. Отже, більше, ніж сторічна дискусія щодо радіочутливості нервової системи триває.

Органічне ураження головного мозку після ГПХ є етіологічно гетерогенним. Ми вважаємо за недоцільне абсолютизацію радіаційного чинника, особливо за дії малих доз опромінення [35, 36], але й не поділяємо точку зору щодо ігнорування екзогенно-органічного впливу іонізуючого випромінювання на головний мозок людини навіть за великих доз опромінення [33, 34]. Отримані нами результати переконливо свідчать про наявність структурно-функціональних змін головного мозку у віддалений період після ГПХ внаслідок Чорнобильської катастрофи. Серед чинників, що сприяли виникненню цього церебрального ураження, можливо відокремити дві групи — екзогенні і ендогенні. До екзогенних віднесені радіаційні, хімічні і психогенні фактори. Серед ендогенних факторів відокремлені токсичні, імунні, гормональні, судинні і нейрогенні, які ініціюються і формуються в організмі постраждалих під впливом зовнішніх чинників [11]. У формуванні органічного ураження головного мозку після ГПХ, безумовно, мають внесок і традиційні чинники ризику, зокрема, вік, цереброваскулярна патологія, соматичні захворювання, стрес, зловживання психоактивними речовинами, спосіб життя тощо. Однак, при дозах понад 1 Зв отримані докази щодо вирішального значення впливу іонізуючого випромінювання.

Діагностика і верифікація пострадіаційних органічних психічних розладів

Проведені дослідження свідчать про те, що головний мозок є радіочутливим органом, причому його вразливість до дії іонізуючого випромінювання неоднакова: радіаційне ураження мозку перед усім локалізується у неокортексі, кортико-лімбічній системі і домінантній гемісфері. Знайдені нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні і допплерографічні радіаційні маркери, а також пострадіаційний нейрокогнітивний дефіцит дозволили запропонувати спосіб діагностики радіаційного ураження головного мозку у віддалений період після опромінення. Розроблено спосіб оцінки вірогідності радіаційного ґенезу ураження головного мозку у віддалені терміни після опромінення людини при радіаційних аваріях за даними комплексних уніфікованих психометричних, нейрофізіологічних (багатоканальна реєстрація електричної активності головного мозку), нейровізуалізаційних — морфометрична магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, нейропсихологічних, допплерографічних і біохімічних досліджень. Чутливість способу складає 89,1%, специфічність — 76,3%, точність — 83,54% [37].

Розроблено диференціально-діагностичний алгоритм пострадіаційних органічних психічних розладів (рис. 8.10) [38, 39].

Діагностика пострадіаційних органічних психічних розладів (пострадіаційної енцефалопатії) здійснюється за такими критеріями [38, 39]:

1. Доза опромінення понад 1 Зв.

2. Прогресуючий тип перебігу психічних розладів з трансформуванням неврозоподібних станів з вираженими астенічними, вегетосудинними і вегетовісцеральними порушеннями до органічного ураження головного мозку.

3. Ознаки пострадіаційних органічних психічних розладів:

- мікровогнищева органічна неврологічна симптоматика з сенсорно-алгічним, вестибуло-атактичним і м'язово-тонічним синдромами, м'якими пірамідними і екстрапірамідними симптомами та прогресуючою вегетативною недостатністю;

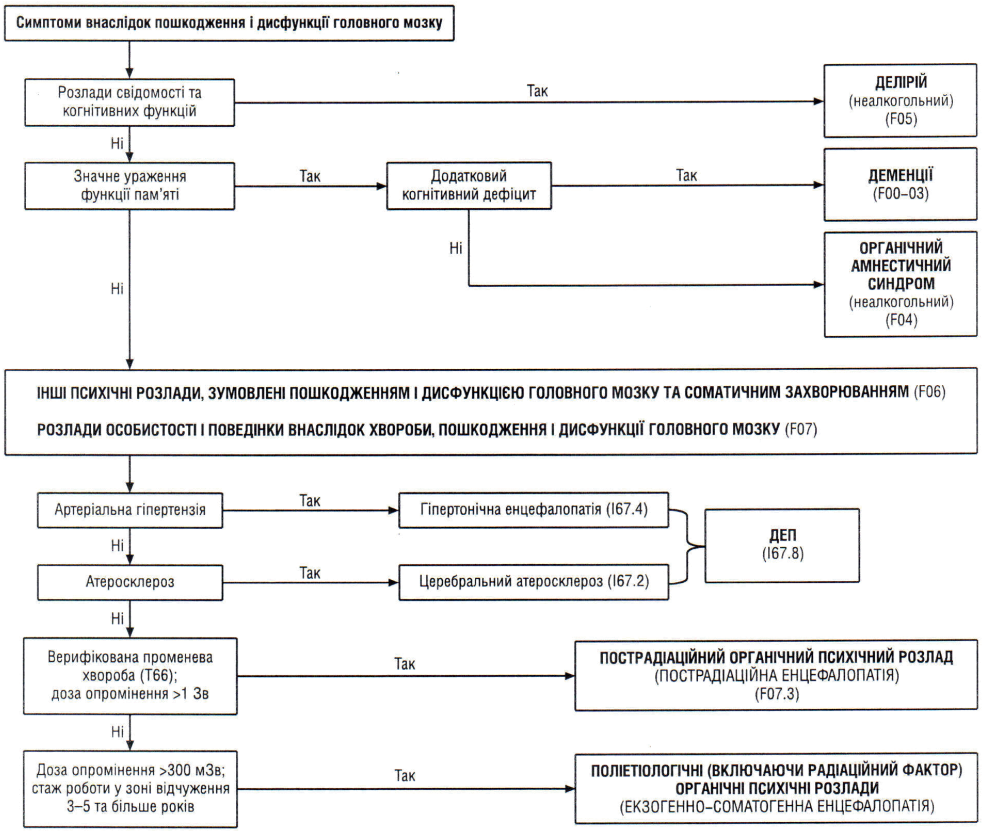


Рисунок 8.10 — Диференціально-діагностичний алгоритм пострадіаційних органічних психічних розладів [38, 39]

- пароксизмальні стани у вигляді дієнцефальних кризів (вегетативно-вісцеральних нападів), скроневої епілепсії та амігдало-гіпокампальних (медіобазальних лімбічних) нападів;
- когнітивний дефіцит;
- сенесто-іпохондрічна симптоматика;
- негативна психопатологічна симптоматика — зниження енергетичного потенціалу, дисгармонія і регрес особистості, афективне сплощення, апатія, ангедонія, гіпобулія, збідніліcть мови, соціальна відокремленість;
- депресивна симптоматика;
- загальна оцінка життєдіяльності <70 балів;
- плоский або дезорганізований патерн ЕЕГ з латералізацією патологічної активності до лобно-скроневої ділянки домінуючої (лівої) півкулі;
- зниження домінуючої частоти кЕЕГ <8 Гц у потиличній ділянці; ексцес дельта-потужності з редукцією тета-потужності у лобно-скроневих ділянках, особливо, домінуючої (лівої) гемісфери; редукція альфа-потужності;
- деформація, скорочення латентних періодів (ЛП) та збільшення амплітуди основних компонентів зорових викликаних потенціалів (ВП) на обертання шахового патерну (ЗВПШП);

- деформація, збільшення ЛП та зменшення амплітуди основних компонентів соматосенсорних ВП (ССВП), максимум викликаної відповіді (найбільша амплітуда і найменший ЛП) при правобічній стимуляції не в проекційній ділянці над лівою постцентральною звивиною, а в асоціативних ділянках;
- деформації пізніх компонентів (III, IV, V) слухових ВП мозкового стовбура (СВПМС), подовження латентного періоду V компоненту та III–V міжпікового інтервалу (МПІ), зменшення амплітуди V компоненту;
- за даними нейропсихологічних досліджень — наявність структурно-функціонального ураження головного мозку із залученням лобних відділів і лівої скроневої долі з корково-підкорковими зв'язками, а також глибинних структур мозку;
- порушення церебральної гемодинаміки внаслідок атеросклеротичних змін, гіпертонічного характеру судинного тонусу, міжпівкульної асиметрії кровопостачання головного мозку зі зниженням кровотоку зліва, а також стенозуючих процесів;
- церебрально-органічний характер підтверджується наявністю патологічних змін у структурі головного мозку, за даними МРТ, переважно у вигляді атрофії і розширення шлуночків мозку, вогнищевих змін головного мозку.

4. Відсутність психічної патології іншого генезу.

Діагноз пострадіаційних органічних психічних розладів вважається обґрунтованим при наявності критеріїв 1 і 2 та не менше 5 ознак з критерію 3. У випадках розвитку цереброваскулярної патології (гіпертонічна енцефалопатія, церебральний атеросклероз) з наявністю стійких церебральних гемодинамічних порушень, органічне ураження головного мозку може бути класифіковане як пострадіаційна дисциркуляторна енцефалопатія.

За багатоосьовим варіантом класифікації психічних розладів МКХ-10 типовий повний діагноз пострадіаційних органічних психічних розладів може виглядати таким чином:

Вісь I — Клінічний діагноз. 1) Апатичний варіант органічного розладу особистості F07.0 2) Наслідки ефектів радіації, що не уточнені: променева хвороба T66. 3) Інші захворювання головного мозку, що уточнені: пострадіаційна енцефалопатія G93.8.

Вісь II — Непрацездатність. Втрата працездатності >40%.

Вісь III — Ситуаційні фактори: переживання Чорнобильської катастрофи.

Верифікація органічного ураження головного мозку після опромінення здійснюється на підставі визначення структурно-функціональних церебральних змін за допомогою клінічних нейропсихіатричних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних і нейровізуалізаційних методів дослідження [40].

ЛІТЕРАТУРА

1. Involvement of the central nervous system in radiation-induced multi-organ dysfunction and/or failure / *P. Gourmelon, C. Marquette, D. Agay, et al.* // BJR Suppl. — 2005. — № 27. — P. 62–68.
2. *Wong C.H., Van der Kogel A.J.* Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection // Molecular Intervention. — 2004. — V. 4, № 5. — P. 273–284.
3. *Логановський К.М.* Дискусійні питання щодо ролі іонізуючого випромінювання і стресу в ґенезі нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, №1. — С. 185–195.
4. Пострадиационная энцефалопатия в отдаленный период острой лучевой болезни / *А.И. Нягу, К.Н. Логановский, Н.Ю. Чупровская и др.* // Укр. мед. часопис. — 1997. — № 2 — С. 33–44.
5. *Напреенко А.К., Логановский К.Н.* Экологическая психиатрия. — К.: Поліграфкнига, 1997. — 96 с.
6. *Нягу А.И., Логановский К.Н.* Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. — 368 с.
7. *Напрєєнко О.К., Логановський К.М.* Екологічна психіатрія // Психіатрія / За ред. О.К. Напрєєнка. — К.: Здоров'я, 2001. — С. 417–461.
8. *Ревенок А.А.* Непсихотические психические расстройства у лиц, перенесших острую лучевую болезнь в результате аварии на Чернобыльской АЭС (через 10 лет после катастрофы) // Укр. мед. часопис. — 1998. — №. 2 (4). — С. 45–50.

9. *Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Yuryev K.L., Zdorenko L.L.* Psychophysiological aftermath of irradiation // Int. J. Rad. Med. — 1999. — № 2. — P. 3–24.
10. *Ревенок О.А.* Структурно-динамічна характеристика органічного ураження головного мозку в осіб, що зазнали впливу іонізуючих випромінювань внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (клініко-катамнестичне дослідження): Автореф. дис... д. мед. н.: 14.01.16. Укр. НДІ соціальної та судової психіатрії МОЗ України. — К., 1999. — 35 с.
11. *Коваленко А.Н.* Экзо- и эндогенные факторы, способствующие развитию органических изменений в головном мозге пострадавших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС: анализ проблемы (обзор литературы) // Ж. АМН України. — 2000. — Т. 6, №4. — С. 686–702.
12. *Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* Psychological consequences of nuclear and radiological accidents: delayed neuropsychiatric effects of the acute radiation sickness following Chernobyl. In: Follow-up of delayed health consequences of acute accidental radiation exposure. Lessons to be learned from their medical management (IAEA-TECDOC-1300, IAEA, WHO). — Vienna: IAEA, 2002. — P. 27–47.
13. *Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K.* Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident // Schizophr. Bull. — V. 26, № 4. — P. 751–773.
14. *Логановский К.Н.* Неврологические и психопатологические синдромы в отдаленном периоде воздействия ионизирующих излучений // Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 4. — С. 15–21.
15. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: Part 1: Conventional EEG analysis // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2001. — V. 13, №4. — P. 441–458.
16. *Логановский К.Н.* Нейрофизиологические основы формирования экзогенно-органических церебральных нарушений после воздействия ионизирующих излучений // Ж. психиатр. мед. психол. — 2001. — Т. 1, № 8. — С. 70–75.
17. *Логановський К.М.* Психічні розлади при дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: нейрофізіологічні механізми, уніфікована клінічна діагностика, лікування: Дис... д-ра мед. наук: 03.00.01; 14.01.16/ Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2002. — 462 с.
18. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: Part 2: Quantitative EEG analysis in patients who had Acute Radiation Sickness // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2004. — №16. — P. 70–82.
19. *Антипчук К.Ю.* Нейропсихологічний метод у діагностиці радіаційних уражень головного мозку // Укр. мед. часопис. — 2004. — №3 (41). — С. 121–128.
20. *Антипчук К.Ю.* Клініко-нейропсихологічна характеристика органічних психічних розладів у віддалений період впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.01. Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2005. — 23 с.
21. *Бомко М.О.* Морфометрична нейровізуалізаційна характеристика органічного ураження головного мозку у віддалений період впливу іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи // Укр. мед. часопис. — 2004. — №2 (40). — С. 96–101.
22. *Бомко М.О.* Структурно-функціональна характеристика органічних психічних розладів в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після впливу іонізуючого випромінювання: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.01. Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2005. — 22 с.
23. *Логановський К.М., Бомко М.О.* Структурно-функціональний патерн радіаційного ураження головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5 (43). — С. 67–74.
24. *Напрєєнко О.К., Логановський К.М.* Сучасні психіатричні класифікації: спроба об'єднання // Укр. мед. часопис. — 2002. — №2 (28). — С. 5–12.
25. Міжпівкульна асиметрія як церебральний базис психопатології у віддалений період опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи / *К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко та ін.* // Укр. мед. часопис. — 2006. — №5 (55). — С. 54–64.
26. Застосування результатів нейропсихологічних досліджень та ЕЕГ-картування у топічній діагностиці ураження головного мозку у віддалений після опромінення період / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, К.Ю. Антипчук та ін.* // Методичні рекомендації. — К.: МОЗ, АМН України, 2007. — 36 с.
27. *Здоренко Л.Л., Логановский К.Н.* Психическая работоспособность ликвидаторов с органическими психическими расстройствами в отдаленный период после Чернобыльской катастрофы // Укр. мед. часопис. — 2002. — №4 (30). — С. 120–126.
28. *Здоренко Л.Л.* Характеристика психічної працездатності в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.01. Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2002. — 21 с.

29. Верифікація органічного ураження головного мозку у віддалений період гострої променевої хвороби/ *КМ. Логановський, О.М. Коваленко, КЛ. Юр'єв та ін.* // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 6 (38). — С. 70–78.
30. *Денисюк Н.В., Антипчук КЮ.* Оцінка стану церебральної гемодинаміки та нейропсихологічних показників у опромінених осіб з органічними психічними розладами // Ж. психіатрії та мед. психології. — 2004. — № 13. — С. 34–39.
31. *Денисюк Н.В.* Клініко-нейрофізіологічна характеристика хронічної цереброваскулярної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після опромінення: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.01. Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2006. — 24 с.
32. *Денисюк Н.В.* Хроническая цереброваскулярная патология у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период после облучения // Укр. мед. часопис. — 2006. — №3 (53). — С. 54–64.
33. *Гуськова А.К.* Радиация и мозг человека // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, №1–2. — С. 183–184.
34. *Gus'kova A.K.* Review of the article "Psychophysiological features of somatosensory disorders in Chernobyl disaster victims" by K.N. Loganovsky // Human Physiology. — 2003. — V. 29, №1. — P. 118.
35. Післярадіаційна енцефалопатія: експериментальні дослідження та клінічні спостереження. УНДІНХ АМН України / *За ред. АП. Ромоданова.* — К., 1993. — 224 с.
36. Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / *За ред. Ю.П. Зозулі.* — К.: Чорнобильінтерінформ, 1998. — 481 с.
37. Патент на корисну модель №21021. Спосіб діагностики радіаційного ураження головного мозку у віддалений період опромінення / *КМ. Логановський, КЮ. Антипчук, М.О. Бомко та ін.* // Бюл. №2, 2007 р.
38. Діагностика і лікування пацієнтів з органічними психічними розладами внаслідок радіаційного впливу після аварії на Чорнобильській АЕС / *КМ. Логановський, Н.Ю. Чупровська, КЮ. Антипчук та ін.* // Укр. мед. часопис. — 2005. — Т. 47, № 3. — С. 69–75.
39. Діагностика і лікування нервово-психічних розладів в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *КМ. Логановський, Н.Ю. Чупровська, ЛЛ. Здоренко та ін.* // Методичні рекомендації. — К.: МОЗ, АМН, МНС України, 2005. — 39 с.
40. Клінічні настанови з верифікації органічного ураження головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *Логановський КМ., Чупровська Н.Ю., Здоренко ЛЛ. та ін.* // Відомча інструкція. — К.: МОЗ, АМН, МНС України, 2006. — 19 с.

(К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко, Н.Ю. Чупровська, О.М. Коваленко, О.К. Напрєвнко, Т.К. Логановська, Л.Л. Здоренко, Н.В. Денисюк, О.О. Колосинська, І.В. Перчук, С.А. Чумак, Г.Ю. Крейніс)

РАДІАЦІЙНЕ ОПРОМІНЕННЯ І ХВОРОБИ ОКА

Аналіз результатів досліджень, проведених за 20 років після Чорнобильської катастрофи, свідчить, що орган зору, стан якого в значній мірі визначає працездатність людини, є однією з основних мішеней радіаційного впливу.

Наші дослідження особливостей перебігу захворювань органа зору у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи базуються на результатах проведеного в 1991–2004 рр. офтальмологічного обстеження 21 690 осіб — 11 123 учасників очисних робіт в зоні ЧАЕС, 5270 евакуйованих, 5297 мешканців радіаційно забруднених територій.

Було встановлено, що пов'язані з радіаційним опроміненням захворювання ока поділяються на дві групи. Перша з них — детерміновані ефекти, захворювання, які викликаються саме радіаційним впливом, тобто специфічні радіаційні ураження — радіаційні катаракти

і променеві хоріоретинопатії, зокрема описані нами синдроми "каштану" і "дифракційної ґратки". Друга — захворювання ока, які зустрічаються і в звичайних умовах, але для яких, як з'ясувалось, радіаційне опромінення є важливим фактором ризику.

Крім того, виявлено функціональні зміни органа зору.

Специфічні радіаційні ушкодження ока

Радіаційні катаракти. Катарактогенна дія іонізуючої радіації відома вже багато десятиріч. Відомості літератури про променеву катаракту базуються як на експериментальних даних, так і на повідомленнях про ускладнення променевої терапії, наслідки аварійних ситуацій і тривалого контакту з радіоактивними ізотопами — професійного і випадкового [1–3]. Чимало даних було отримано при вивченні наслідків ядерних бомбардувань Японії [1, 2, 4]. Але й досі багато аспектів проблеми радіаційної катаракти потребують подальшого вивчення. Величина порогової дози, тривалість латентного періоду, значення віку в момент опромінення — з приводу цих і деяких інших питань висновки дослідників не збігаються [2, 4–7]. Епідеміологічна база даних щодо радіогенних катаракт відносно мала. Переважна більшість досліджень присвячена вивченню впливу тільки високих доз іонізуючої радіації. Після Чорнобильської катастрофи і пов'язаного з нею масового опромінення населення з'явилась можливість вивчення стану зорового аналізатора великої когорти опромінених з відносно невеликими дозовими навантаженнями.

При вивченні променевої патології кришталика в УЛНА на ЧАЕС ми намагалися оцінити ризик розвитку променевої катаракти при різному дозовому навантаженні, встановити тривалість періоду від моменту опромінення до появи помітного помутніння кришталика (латентного періоду), вивчити динаміку патологічних змін кришталика та зорових функцій за наявності радіаційної катаракти.

Діагноз променевої катаракти встановлювався консиліумом офтальмологів за наявності типової клінічної картини [8] після ретельної диференційної діагностики з інволюційною, ускладненою і уродженою катарактою. Стадія променевої катаракти визначалась згідно з найбільш розповсюдженою міжнародною класифікацією [9]. До 1-ї стадії віднесено поодинокі помутніння, скупчення крапкових помутнінь (>10) або вакуолей (>5), зернисті помутніння; до 2-ї стадії — більш поширені зміни, що займають до 25% площі кришталика; до 3-ї стадії — виражені зміни, при яких неможлива біомікроскопія скловидного тіла; 4-а стадія — майже зріла катаракта; 5-а стадія — зріла катаракта (цілковито мутний кришталик). Радіаційна катаракта 2-ї стадії представлена на рис. 8.11 (*див. кольорову вклейку*).

Радіаційну катаракту (при первинному або повторних обстеженнях) виявлено на 198 очах у 114 осіб (2,19%). Діагноз променевої катаракти 1-ї стадії встановлено на 118 очах, 2-ї стадії — на 56 очах, 3-ї і 4-ї стадії — на 24 очах. Випадки, коли диференційну діагностику з іншими різновидами катаракт було утруднено (зокрема при субтотальних і тотальних помутніннях кришталика), не враховувались.

Традиційний погляд на променеву катаракту, якого дотримується більшість авторів: променева катаракта — радіаційно-індукований ефект, що має детерміновану природу, вона виникає тільки тоді, коли поглинута доза дорівнює або більша за порогову. Дані різних авторів щодо величини порогової дози суттєво різняться — від 2,6 Гр і більше до 100 мГр [2, 5, 6]. Окремі автори не виключають безпорогової моделі розвитку променевої катаракти [10].

З 2094 наших пацієнтів з документованим дозовим навантаженням променеві катаракти діагностовано у 61 особи (2,91%) — за результатами первинного і повторних обстежень. Діапазон доз у осіб з катарактою — 2 сГр — 2 Гр. Частота розвитку променевої катаракти у осіб з різними дозовими навантаженнями представлена в табл. 8.8.

Таблиця 8.8 — Частота розвитку променевої катаракти в учасників ліквідації аварії на ЧАЕС з різним дозовим навантаженням

Показники	Доза, сГр				
	до 5; n=493	5-до25; n=645	25-до 100; n=842	100 і більше; n=114	Всього; n=2094
Кількість випадків променевої катаракти	11	16	25	9	61
Частота променевої катаракти,%	2,23	2,48	2,97	7,89	2,91

Примітка: n — число первинно обстежених осіб.

Дані табл. 8.8 підтвержують наявність залежності частоти розвитку радіаційної патології кришталика від величини поглинутої дози. Відносний ризик променевої катаракти (RR) становив 3,58 (1,21;10,61, χ^2 =5,91, p=0,01505) для дозової групи 1 Гр і більше в порівнянні з групою, опроміненою в дозі до 5 сГр, вірогідною є також різниця між групою 1 Гр і більше та дозовими групами до 10 сГр і 0,5 — 1 Гр. Поряд з цим, дані табл. 8.8 дозволяють припустити, що катарактогенними можуть бути й відносно невеликі дозові навантаження.

Найбільша кількість випадків променевої катаракти була зареєстрована через 8–9 років після опромінення. Якщо променеву катаракту було виявлено під час першого огляду пацієнта, встановити, коли почався розвиток захворювання, неможливо. Тому для визначення тривалості латентного періоду було проаналізовано випадки виявлення променевої катаракти при повторних оглядах пацієнтів з раніше прозорим кришталиком. Таких пацієнтів в обстеженій групі 41. Латентний період коливався від 7 до 19 років, нові, хоча і поодинокі випадки продовжують виявлятись. Корелятивний аналіз показав, що існує слабкий зворотний зв'язок між дозовим навантаженням і тривалістю латентного періоду (r=0,27). При дозах до 10 сГр латентний період тривав 9,5±0,19 років, 50 сГр і більше -8,8±0,66 років, 1 Гр і більше — 8,0±1,0 років.

На даному етапі роботи статистично вірогідної залежності між віком УЛНА на момент опромінення і частотою променевих катаракт не відзначено.

При моделюванні ризику радіаційної катаракти використовувався метод "випадок — контроль". Було створено моделі абсолютного, відносного ризику і ексцесу ризику радіаційної катаракти. Модель абсолютного ризику мала такий вигляд:

$$R = \frac{e^{\beta 1t+\beta 2\log(d)}}{1+e^{\beta 1t+\beta 2\log(d)}}, \qquad (1)$$

де:

R — абсолютний накопичений ризик; β_1, β_2 — коефіцієнти; t — час перебування під ризиком; d — доза опромінення.

Динаміку розрахованого за моделлю (1) абсолютного ризику радіаційної катаракти для осіб, що зазнали радіаційного впливу з різною величиною дозового навантаження при часові перебування під ризиком 5 років представлено на рис. 8.12.

Графік демонструє дозову залежність захворювання. Спостерігається збільшення розрахованого ризику зі збільшенням дозового навантаження, крива має злам у діапазоні доз 5 сГр, далі зі збільшенням дози ризик збільшується швидше; ще один злам — у зоні доз біля 1 Гр.

Нижче наводиться адитивно-мультиплікативна форма моделі ризику радіаційної катаракти, яка дозволяє найбільш адекватно описати ризик умовно-логістичною моделлю у випадок-контрольному дослідженні.

$$\pi = [e\alpha\ (1+ Z'\ \beta)][1 + e\alpha\ (1+ Z'\ \beta)] \qquad (2)$$

де:

α — ефект набору; Z' — вектор факторів; β — вектор коефіцієнтів.

Ця модель ризику є моделлю надмірного ризику. Ризик є відносним (мультиплікативним) серед страт, утворених узгодженням, але після усунення стратових ефектів ризик відзначається адитивною моделлю надлишкового ризику. Модель є адекватною (Likelihood Ratio statistic on 4 dF = 18,56, $p < 0{,}001$). Встановлено, що найбільшим є адитивно-мультиплікативний ризик радіаційної катаракти, пов'язаний з дозою зовнішнього опромінення всього тіла, ризик, пов'язаний з часом роботи в зоні відчуження ЧАЕС у період ЛНА є суттєво меншим. Значення ризиків наведено в табл. 8.9.

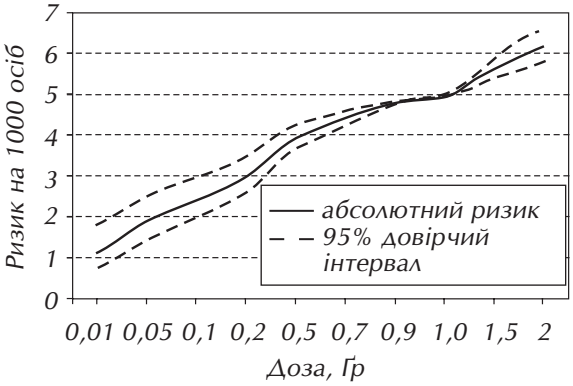


Рисунок 8.12 — Абсолютний ризик радіаційної катаракти для груп осіб з різним дозовим навантаженням після перебування під ризиком протягом 5 років

Таблиця 8.9 — Коефіцієнти параметрів моделі адитивно-відносного ризику радіаційної катаракти

Коефіцієнт	Адитивно-відносний ризик	Довірчий інтервал
β_1 — при дозі зовнішнього опромінення всього тіла, Гр	3,451	1,347; 5,555
β_2 — при log (1/ tdn), де tdn — число днів роботи з ЛНА	1,095	1,017; 1,173

Радіаційно обумовлений адитивно-відносний ризик радіаційної катаракти становить — 3,451 (1,347; 5,555) на 1 Гр. На рівень ризику радіаційної катаракти впливають й інші фактори. Так, обумовлений тривалістю періоду участі у ЛНА на ЧАЕС ексцес відносного ризику радіаційної катаракти становить 1,095 (1,017; 1,173) на 1 log (1/tdn), де tdn — число днів роботи з ЛНА.

При спостереженні в динаміці на протязі 3–6 років виявлено, що помутніння кришталика залишались відносно стаціонарними у 38% пацієнтів, повільно прогресували у 29%, досить швидко прогресували у 28%, швидко прогресували до повного помутніння кришталика у 5% пацієнтів. У 75% хворих на променеву катаракту при первинному огляді гострота зору становила 0,5–1,5 (з корекцією). Спостереження в динаміці показали, що висока гострота зору в більшості хворих зберігається тривалий час. За 2–3 роки гострота зору не змінилась у 55% оглянутих. При прогресуванні помутнінь вона знижувалась повільно, стрибкоподібне зниження гостроти зору зафіксовано тільки у 7 осіб.

Таким чином, для вивченого діапазону доз латентний період розвитку променевої катаракти може перевищувати 19 років, але найбільша кількість нових випадків зареєстрована через 8–9 років після експозиції. Виявлено зворотний зв'язок між дозовим навантаженням і тривалістю латентного періоду.

Спостереження в динаміці свідчать, що для більшості випадків променевої катаракти є характерним повільний перебіг патологічного процесу і тривале збереження високої гостроти зору.

Доведено, що променева патологія кришталика може бути результатом впливу не тільки високих, а і відносно невеликих доз іонізуючої радіації. Катарактогенна порогова доза, якщо вона й існує, нижча від традиційно визнаного рівня.

Результати наших досліджень переконали нас в тому, що радіаційна катаракта, має риси стохастичного ефекту радіаційного опромінення. Віднесення її ранніми дослідниками до нестохастичних ефектів, можливо, було наслідком недостатньої чисельності груп спостереження з малими дозовими навантаженнями.

Радіаційні ретинопатії. Невдовзі після катастрофи у осіб, що працювали в перші її дні у найбільш радіоактивно забруднених зонах, спостерігались крововиливи на очному дні, набряк сітківки, формування ексудативних вогнищ. Серед різноманітних змін очного дна ми виділили дві форми ретинопатії, викликаних дією іонізуючої радіації, з досить чіткою клінічною картиною. Одну з них ми назвали "синдромом каштану", іншу — "синдромом дифракційної ґратки" [11]. Зараз не можна точно з'ясувати, з якою частотою зустрічались гострі променеві ретинопатії, оскільки в ранньому післяаварійному періоді ми не вели систематичних обстежень потерпілих і оглядали тільки тих, хто звернувся за офтальмологічною допомогою.

Інша патологія ока

Інволютивна катаракта. Вікова катаракта — захворювання похилого віку. Це — найбільш поширена патологія кришталика, що обумовлює особливу актуальність і соціальну вагу досліджень щодо закономірностей її розвитку.

За період спостереження поширеність інволюційної катаракти (на 1000 осіб) зросла з 294,3±32,0 в 1993 році до 766,7±35, 9 в 2004 році.

Як в групі УЛНА, так і у контрольній групі частота її більша у старших вікових груп. Але, як показано нижче, повікова поширеність інволютивної катаракти у ліквідаторів значно перевищує контрольний рівень, чітко простежується зрушення початку розвитку хвороби в бік більш молодих вікових груп. Так, відносний ризик для УЛНА віком до 40 років у порівнянні з відповідною віковою групою контролю склав 15,89 (CI-2,22; 110,82); для групи віком 40–49 років — RR=8,7, CI — 4,02;18,85; для 50–59 річних — RR=3,86 і CI — 2,17;6,88. Різниця залишалась вірогідною і у віковій групі 60 й більше років (RR=2,98, CI — 1,57;5,65), однак тенденція зниження обумовленого опроміненням відносного ризику з віком зберігається — це може бути наслідком більшої чутливості кришталика відносно молодих осіб до радіаційного впливу.

Встановлено, що на частоту катаракти інволюційного типу впливали вік обстежених, час перебування під ризиком і доза.

Вивчено частоту інволютивної катаракти для груп осіб різного віку з різними дозовими навантаженнями. Результати свідчать про наявність залежності поширеності даного захворювання від дозового навантаження.

Модель абсолютного ризику інволюційної катаракти представлена нижче:

$$R = \frac{\exp(\beta_0+\beta_1 \cdot t+\beta_2 \cdot v+\beta_3 \cdot d)}{1+\exp(\beta_0+\beta_1 \cdot t+\beta_2 \cdot v+\beta_3 \cdot d)}, \qquad (3)$$

де:

R — абсолютний накопичений ризик; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ — коефіцієнти; t — час перебування під ризиком; v — вік на момент обстеження; d — доза опромінення.

Модель відносного ризику інволюційної катаракти (4) має такий вигляд:

$$\lambda = \frac{e\beta_0+\beta_1 v + \beta_2 doz + \beta_3 t}{1 + e\beta_0 + \beta_1 v + \beta_2 doz + \beta_3 t}, \qquad (4)$$

де

v — вік; doz — $\sqrt{(d * t)}$; t — час перебування під ризиком, роки; d — доза зовнішнього опромінення всього тіла, Гр.

Розраховані за моделлю (4) відносні ризики представлено в табл. 8.10.
Найбільшим виявився вплив фактора віку, RR — 2,89 (2,53; 3,31).

Таблиця 8.10 — Відносні ризики за моделлю відносного ризику інволюційної катаракти (4)

Коефіцієнт	Відносний ризик	Довірчий інтервал ризику
β_0	0,0057	0,0027; 0,012
β_1- коефіцієнт при вікові обстеженого, роки;	2, 895	2, 529; 3, 313
β_2 — при $\sqrt{(d \cdot t)}$ де: d — доза зовнішнього опромінення, Гр, t — час перебування під ризиком, роки	1, 681	1, 033; 2, 735
β_3 — при часові перебування під ризиком, роки	1, 139	1, 057; 12,28

Розрахований за моделлю відносний ризик інволюційної катаракти в залежності від дозового навантаження при часі перебування під ризиком 5 років представлено на рис. 8.13.

Проведене моделювання засвідчило, що статистично вірогідне зростання ризику інволюційної катаракти найбільш імовірне на п'ятому році перебування під ризиком. Таким чином, знайшла пояснення відсутність вірогідної різниці частоти інволюційної катаракти у УЛНА і неопромінених осіб до 1991 року.

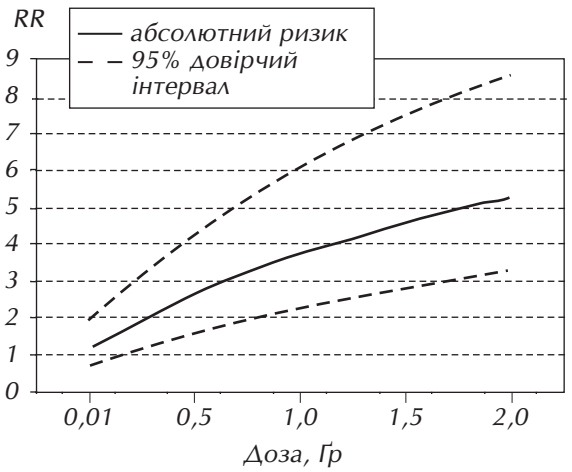


Рисунок 8.13 — Відносний ризик інволюційної катаракти в залежності від дозового навантаження при часі перебування під ризиком 5 років

Ангіопатія і ангіосклероз сітківки. Виявлено виражене зростання поширеності ангіопатії сітківки в когорті УЛНА (314,8±14,5 на 1000 осіб в 1993 і 911,9±19,7 на 1000 осіб в 2004 році), а також збільшення частоти ангіосклерозу.

Ризик ангіопатії та ангіосклерозу сітківки для груп з різним дозовим навантаженням у порівнянні з контролем представлено в табл. 8.11.

Таблиця 8.11 — Відносний ризик судинної патології сітківки для опромінених в різних дозах у порівнянні з контролем

Показник	Дозовий інтервал, Гр		
	до 0,1	0,1–до 0,25	0,25 і вище
RR	2,51	2,69	2,65
Довірчий інтервал	2,03; 3,1*	2,17; 3,32*	2,15; 3,26*
χ^2	121,61	126,13	161,24
p	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примітка. * — різниця вірогідна, $p < 0,05$

Коли ж ми проаналізували поширеність ангіопатії сітківки по роках обстеження, з'ясувалось, що в період до 10 років після опромінення спостерігалась дозова залежність по-

ширеності ангіопатії. Так, у 1994 році відносний ризик для опромінених в дозі 0,05–0,99 Гр у порівнянні з опроміненими в дозі до 0,05 Гр становив 1,13, CI 1,01; 1,27, для опромінених в дозі 0,1–0,249 Гр у порівнянні з опроміненими в дозі до 0,05 Гр — 1,19, CI 1,08; 1,31, $p < 0,01$.

Модель абсолютного ризику ангіопатії сітківки була близька до формули (3), відносного та ексцес-ризику ангіопатії описувались також залежностями логістичної регресії, для відносного ризику:

$$\lambda = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 * \log(d)}}{1 + e^{b\beta_0 + \beta_1 * \log(d)}}, \quad (5)$$

а модель ексцесу ризику:

$$\pi = e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot \log(d)} \quad (6)$$

де
d — доза, ГР.

Розраховані за моделлю (5) відносні ризики ангіопатії (модель адекватна, Likelihood Ratio Statistic on 2 DF = 297,78, $p < 0,001$) представлено у табл. 8.12.

Таблиця 8.12 — Відносні ризики ангіопатії сітківки, розраховані за моделлю (5)

Коефіцієнт	RR	Довірчий інтервал
β_0	5,925	2,88; 12,34
β_1 — при log (d), де d — доза опромінення, Гр	1,29	1,069; 1,557

Таким чином, основними факторами, які обумовлюють ризик ангіопатії сітківки, є вік і час перебування під ризиком: внесок дози опромінення є меншим.

Хоріоретинальні дистрофії. На протязі тривалого часу сітчаста оболонка вважалась відносно резистентною до іонізуючої радіації. Ця думка базувалась на результатах експериментальних досліджень, які свідчили про високу толерантність нервової тканини до впливу іонізуючої радіації. В той же час деякі автори на підставі своїх досліджень дотримуються думки про надзвичайну чутливість сітчастої оболонки до опромінення. Низка авторів констатує розвиток ретинопатії і хоріоретинопатії після променевої терапії злоякісних новоутворень [12–14]. В групах радіаційно опромінених відзначається збільшення частоти судинних порушень, дистрофій сітківки, змін гемодинаміки [15–20]. М.А. Пеньков і співавт. [21] вказують на підвищення частоти уражень макулярної зони сітківки при запальних захворюваннях хоріоїдеї та сітківки у опромінених осіб.

Поява патології сітківки після впливу іонізуючої радіації може бути як наслідком ушкоджень судин, надзвичайно радіочутливих, так і наслідком безпосереднього пошкодження нейро-рецепторних утворень сітківки [22].

Представляємо результати нашого дослідження щодо ризику розвитку деяких хвороб сітківки у опромінених осіб.

У віддаленому післяаварійному періоді значного розповсюдження серед потерпілих набули хоріоретинальні дистрофії. Найбільш типовим для опромінених осіб різновидом патології сітківки виявилась центральна хоріоретинальна дистрофія (макулодистрофія). Її клінічна картина не була однотипною. Переважала "суха" форма макулодистрофії. Спостерігалась згладженість фовеального рефлексу, деструкція пігментного епітелію — крапкова гіперпігментація з одночасною втратою пігменту в інших ділянках, наявність друз, жовтуватих і білих плям, іноді мікрогеморагій. Процес прогресував повільно. З часом у більшості хворих відзначалось помірне збільшення кількості і площі осередків, починала знижуватись гострота зору. Лише у 39 пацієнтів ми простежили трансформацію "сухої" дистрофії в ексудативну

дисциформну типу Кунт-Юніуса, що супроводжувалось значним зниженням зору. В цілому ж є характерним повільний розвиток процесу (термін спостереження до 6 років).

Частота центральної хоріоретинальної дистрофії в УЛНА на ЧАЕС при первинному огляді зросла з 8,3±5,7% у 1992 р. до 58,57±2,38% у 2004 р., найвища захворюваність відзначена через 9–10 років після опромінення, поширеність макулодистрофії серед УЛНА становить 224,83±5,8 на 1000 осіб, що значно перевищує контрольні цифри (55,56±13,5 на 1000).

Як в основній, так і в контрольній групах частота макулодистрофії зростала з віком пацієнтів, в той же час ризик розвитку цієї патології був суттєво більшим для основної групи. Розрахунок відносного ризику макулодистрофії у порівнянні з контролем для різних вікових груп дає підстави вважати, що для осіб, опромінених в молодому віці, ризик розвитку захворювання більший. Результати обстеження свідчать також про наявність більшого ризику макулодистрофії для радіаційно опромінених з більшими поглинутими дозами (табл. 8.13).

Таблиця 8.13 — Відносні ризики (RR) макулодистрофії у обстежених УЛНА різних вікових груп з різними дозами зовнішнього опромінення (сГр) у порівнянні з контрольною групою

Вік, роки	Показник	Поглинута доза, сГр	
		< 25, n = 1138	25 ≤, n=956
до 40	RR (CL)	5,81 (1,42; 23,79)*	7,89 (1,91; 32,57)*
40-49	RR (CL)	3,34 (1,25; 8,91)*	5,70 (2,15; 15,08)*
50-59	RR (CL)	3,60 (1,64; 7,89)*	3,86 (1,77; 8,44)*
60 і більше	RR (CL)	3,60 (0,85; 5,63)	3,86 (1,77; 8,44)*
Всього	MHWRR (CL)	3,44 (2,12; 5,58)*	4,46 (2,76; 7,23)*

Примітка. * — різниця вірогідна, $p < 0,05$

Когортне дослідження продемонструвало, що нові випадки макулодистрофії продовжують з'являтися у групах спостереження. Сумарно за результатами аналізу когорти захворюваність на макулодистрофію становила 81,54±3,97 на 1000 людино-років спостереження.

Виявлено, що абсолютний ризик макулодистрофії був вірогідно вище для дозової групи 25 — до 50 сГр у порівнянні з групою опромінених у дозі до 5 сГр у віковій страті 30–39 років ($\chi^2 = 3,97$, $p = 0,005$).

Захворюваність на 1000 людино-років спостереження становила 61,69±4,36 для вікової групи 20-29 років, 60,42±8,08 для вікової групи 30-39 років, 78,43±6,33 — для 40–49 річних, 95,28±7,77 — для 50–59 річних і 81,17±11,04 — для осіб віком 60 і більше років. Різниця між віковими групами 50-59 і 30-39 років була вірогідною (для першої у порівнянні з останньою RR=1,49, CI — 1,12; 1,99, $\chi^2 = 7,53$, $p = 0,006$). Зростання захворюваності з віком у когорті відбувалось, але високий її рівень у відносно молодих вікових групах свідчить про ранній початок розвитку цієї важкої патології.

Таким чином, результати когортного дослідження щодо захворюваності на макулодистрофію добре узгоджуються з результатами первинного обстеження. Захворюваність була високою у молодих вікових групах, де спостерігалась її дозова залежність.

Було отримано адекватну нелінійну багатофакторну модель поширеності макулодистрофії. Модель мала вигляд:

$$R = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot t + \beta_2 \cdot v + \beta_3 \cdot \log(d))}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot t + \beta_2 \cdot v + \beta_3 \cdot \log(d))}, \quad (7)$$

де:

R — абсолютний накопичений ризик; β_0, β_1, β_2, β_3 — коефіцієнти; t — час перебування під ризиком; v — вік на момент обстеження; d — доза опромінення.

В результаті моделювання наявність впливу радіаційного опромінення на формування макулодистрофії доведено.

На абсолютний накопичений ризик макулодистрофій в найбільшій мірі впливали вік обстежених, час перебування під ризиком і доза. При цьому ефекти впливу дози і віку сумуються.

Розроблена модель може бути ефективно використана для прогнозування абсолютного ризику хвороб ока у радіаційно опромінених осіб. Як приклад на рис. 8.14 представлено розраховані за цією моделлю абсолютні ризики макулодистрофії для опромінених у дозах 50–199,9 сГр в залежності від періоду перебування під ризиком. Як свідчать результати моделювання, вплив радіаційного опромінення на поширеність макулодистрофії спостерігатиметься багато років.

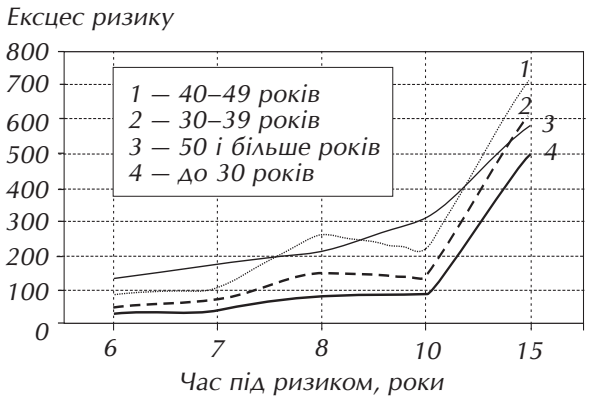


Рисунок 8.14 — Ексцес абсолютного ризику макулодистрофії за трифакторною моделлю для опромінених у дозах 50–200 сГр різних вікових груп в залежності від часу перебування під ризиком (на 1000 осіб)

Аналіз результатів оцінки радіаційно індукованого ризику макулодистрофії засвідчив, що захворюваність на макулодистрофію є часово-залежною величиною, тобто ризик захворювання, пов'язаний зі старінням людини, є більшим, ніж ризик, індукований радіаційним впливом, водночас зі збільшенням дозового навантаження спостерігається скорочення латентного періоду. Спостерігається більший радіаційно обумовлений ризик для відносно молодих вікових груп у порівнянні зі "старшими" після перебування під ризиком 15 років. Це призводить до "вирівнювання" частоти макулодистрофії в різних вікових групах опромінених (рис. 8.14).

Нелінійна модель відносного ризику макулодистрофії мала вигляд:

$$\lambda = \frac{e\beta_0 + \beta_1 doz + \beta_2 v}{1 + e\beta_0 + \beta_1 doz + \beta_2 v}, \qquad (8)$$

а модель ексцесу ризику:

$$\pi = e^{\beta 0 + \beta 1 v + \beta 2\, doz} \qquad (9)$$

де

v — вік, роки; doz — $\sqrt{(d * t)}$, де d — доза, Гр, t — час перебування під ризиком, роки;

Коефіцієнти моделі (8) представлені у табл. 8.14.

Розрахований за моделлю відносний ризик макулодистрофії в залежності від дозового навантаження при часі перебування під ризиком 5 років представлено на рис. 8.15.

Таблиця 8.14 — Розраховані за моделлю (8) відносні ризики макулодистрофії

Коефіцієнт	Відносний ризик	Довірчий інтервал ризику
β_0	0,019	0,011; 0,034
β_1 — при $\sqrt{(d \cdot t)}$, де: d — доза зовнішнього опромінення всього тіла, Гр, t — час перебування під ризиком, роки	6,453	3,115; 13,37
β_{12} — при віці обстеженого, роки	1,727	1,498; 1,990

Підсумовуючи результати моделювання відносного ризику і ексцесу відносного ризику макулодистрофії, можна констатувати, що найбільшим є вплив таких факторів, як вік (відносний ризик — 1,727 (1,498; 1,727) на 1 рік, ексцес відносного ризику — 1,076 (1,056; 1,095) на 1 рік), час перебування під ризиком і доза (відносний ризик 6,453 (3,115; 13,37), ексцес відносного ризику — 1,253 (1,137; 1,37) на 1 $\sqrt{(d \cdot t)}$, де d — доза опромінення всього тіла, Гр, t — час перебування під ризиком, роки.).

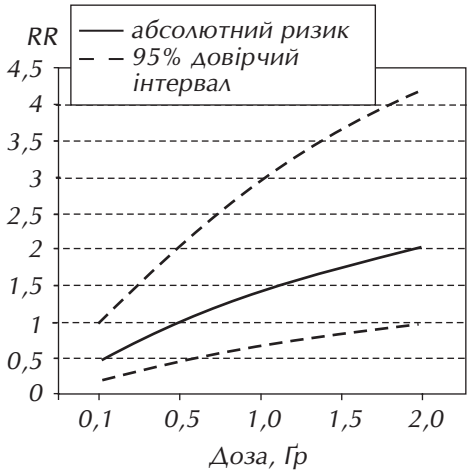


Рисунок 8.15 — Відносний ризик макулодистрофії в залежності від дозового навантаження при часі перебування під ризиком 5 років

Таким чином, результати когортного дослідження і математичного моделювання дозволили встановити, що ризик макулодистрофії в найбільшій мірі залежить від віку опромінених на період обстеження, часу перебування під ризиком, дози зовнішнього опромінення. На протязі перших років перебування під ризиком після опромінення в дозі до 2 Гр не очікується вірогідного зростання поширеності цієї офтальмопатології, прихований період для неї становить 6,5 років. Ці положення співпадають з представленими у літературі [15, 16, 18, 19, 23, 24] даними обстежень і дозволяють їх пояснити.

Моделювання відносного і адитивно-мультиплікативного ризику дозволило підтвердити наявність описаних вище закономірностей.

Зміни електрофізіологічних показників ока у радіаційно опромінених осіб.

Відомо, що розвитку клінічної патології передують доклінічні функціональні зміни. Аналіз літературних даних свідчить, що вплив іонізуючої радіації на функціональний стан зорового аналізатора вивчено недостатньо. Всі офтальмологи, що досліджували наслідки Чорнобильської катастрофи, застосовували візометрію і периметрію, повідомлення про використання інших методик нечисленні [13, 24].

Цінна інформація про доклінічні патологічні зміни сітківки може бути отримана з допомогою методу електроокулографії (ЕОГ) — реєстрації постійного потенціалу ока [25], у формуванні якого приймають участь пігментний епітелій сітківки, фоторецептори та хоріоїдея [26–28]. Оскільки однією з найважливіших патогенетичних ланок розвитку дистрофічних процесів у сітківці є порушення функціонального стану пігментного епітелію [29], ми застосували електроокулографію при обстеженні осіб, радіаційно опромінених при Чорнобильській катастрофі.

Методом випадкового відбору була сформована дослідна група (44 пацієнта). Відібрані до неї пацієнти КЕР — УЛНА мали вік 40–60 років (середній вік 49,8±1,3 років). Офіційно зареєстровані дози опромінення всього тіла були наявні у 34 випадках і коливались від 4,6 до 94,5 сГр. Середня доза опромінення — 27,24±4,1 сГр. ЕОГ-дослідження здійснено також на очах 22 клінічно здорових осіб контрольної групи (середній вік — 49,1±2,3 років), мешканців міста Києва, які не мали контакту з іонізуючою радіацією. Гострота зору в осіб дослідної і контрольної груп без корекції 0,7–1,0, з корекцією 1,0, аметропія не перевищувала 3,0 D. Електроокулограма реєструвалась за методикою, рекомендованою International Society for Clinical Electrophysiology of Vision [30].

Для уточнення нормальних значень показників ЕОҐ були обстежені очі осіб контрольної групи. Коефіцієнт Ардена в контрольній групі коливався від 200 до 299,5%, середнє значення 245,99±7,63%. Зміни коефіцієнту Ардена в залежності від віку обстежених не були вірогідними.

У групі опромінених осіб середній коефіцієнт Ардена становив 199,49±8,20%.

ЕОҐ для одного з обстежених УЛНА і особи контрольної групи представлено на рис. 8.16.

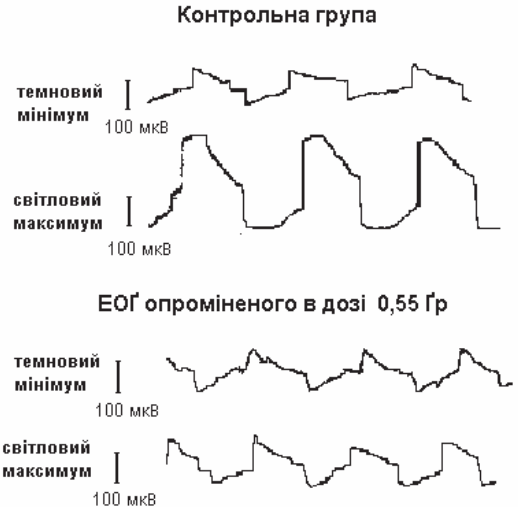


Рисунок 8.16 — ЕОҐ для одного з обстежених УЛНА і особи контрольної групи

Аналіз результатів обстеження виявив залежність коефіцієнту Ардена від дозового навантаження. Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого середнього зворотного зв'язку між документованою дозою і величиною коефіцієнту Ардена ($r=0,41\pm0,14$, $p<0,05$), тобто зі збільшенням дози опромінення зменшується світлотемновий коефіцієнт.

У більшості осіб з дозовим навантаженням до 20 сГр показники ЕОҐ суттєво не відрізняються від контрольних. Середнє значення коефіцієнта Ардена у цій підгрупі ($n=16$) — 219,94±11,21%, різниця з контролем невірогідна. В той же час у опромінених в більших дозах помічено суттєві зміни ЕОҐ-показників. У осіб з дозовим навантаженням понад 20 сГр значення коефіцієнту Ардена (173,36±15,22%) вірогідно ($p<0,05$) менші, ніж у осіб з дозою до 20 сГр, і вірогідно ($p<0,05$) менші, ніж у контролі. Амплітуда темнового мінімуму в опромінених змінювалась незначно, натомість амплітуда світлового максимуму в осіб з більшим дозовим навантаженням вірогідно знижена як у порівнянні з контролем, так і з дозовою групою до 20 сГр.

Згідно з даними літератури, зниження показників ЕОҐ, що характеризують стан пігментного епітелію, фоторецепторів і хоріоїдеї, свідчить про наявність патологічних змін цих структур; більш того, за допомогою ЕОҐ можна виявити початкові функціональні порушення, коли клінічних проявів патології ще немає [26–28].

Результати нашого дослідження дозволяють констатувати, що, незважаючи на відсутність клінічних симптомів патології очного дна, у опромінених осіб з дозовим навантаженням понад 20 сГр наявні порушення генерації постійного потенціалу сітківки, пов'язані, можливо, з порушеннями метаболізму в її зовнішніх шарах. Виявлені зміни показників ЕОҐ і їх дозозалежність є об'єктивним доказом негативного впливу іонізуючої радіації на сітківку. Поки що це доведено для доз понад 20 сГр.

Висновки

Специфічний радіаційний ефект — радіаційна катаракта — може спостерігатися у діапазоні доз зовнішнього опромінення всього тіла від 0,02 до 2 Гр. Ризик радіаційної катаракти адекватно описується безпороговою моделлю, яка враховує дозу зовнішнього опромінення всього тіла і час перебування під ризиком.

Результати наших досліджень переконали нас в тому, що радіаційна катаракта, має риси стохастичного ефекту радіаційного опромінення.

Радіаційне опромінення спричиняє вірогідне дозозалежне збільшення поширеності (369,9±6,7 на 1000 УЛНА проти 83,33±16,3 на 1000 в контролі) і передчасний розвиток інволюційної катаракти. Запропоновано модель ризику інволюційної катаракти, основними параметрами якої є вік на період обстеження, час перебування під ризиком, поглинута доза зовнішнього опромінення. Радіаційно обумовлений відносний ризик інволюційної катаракти становить 1,681 (1,033; 2,735) на 1 $\sqrt{(d \cdot t)}$, де d — доза опромінення, Гр, t — час під ризиком, роки.

Вплив іонізуючої радіації обумовлює вірогідно підвищений ризик патології судин ока (694,3 на 1000 УЛНА і 246,53 на 1000 осіб контрольної групи). При математичному моделюванні встановлено, що основними факторами ризику ангіопатії сітківки в популяції УЛНА на ЧАЕС є вік опромінених, і, в меншій мірі, доза зовнішнього опромінення.

Радіаційний вплив є фактором ризику передчасного розвитку дистрофії сітківки у віддаленому періоді після опромінення. Внаслідок радіаційного опромінення вірогідно збільшується абсолютний ризик центральної хоріоретинальної дистрофії; поширеність макулодистрофії серед УЛНА становить 224,83±5,8 на 1000 осіб, що значно перевищує контрольні цифри (55,56±13,5 на 1000). Основними факторами ризику розвитку макулодистрофії в УЛНА, як засвідчили дані обстеження і математичного моделювання, є вік опромінених, час перебування під ризиком, поглинута доза зовнішнього опромінення. Радіаційно обумовлений відносний ризик макулодистрофії становить 6,453 (3,115; 13,37) на 1 $\sqrt{(d \cdot t)}$, де d — доза, Гр, t — час під ризиком, роки.

При електроокулографічному обстеженні УЛНА, які не мали патологічних змін очного дна, в осіб з дозовим навантаженням понад 20 сГр констатовано вірогідне, в порівнянні з контролем, зниження світлотемнового коефіцієнту і виявлено залежність значень ЕОГ-показників від дозових навантажень. Результати дослідження свідчать, що одним із наслідків впливу іонізуючої радіації на око може бути порушення функціонального стану сітківки навіть за відсутності клінічно вираженої її патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cogan D.G., Donaldson D.D., Reese A.B.* Clinical and pathological characteristics of radiation cataract // Arch. Ophthalmol. — 1952. — Vol. 47, № 1. — P. 55–70.
2. *Merriam G.R., Focht E.F.* A clinical study of radiation cataract and the relationship to dose // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. — 1957. — Vol. 77, № 5 — P. 759–785.
3. *Герасимов В.И., Иванов Е.В., Пономарева Т.В., Белячков Ю.А.* Количественная оценка острого радиационного поражения хрусталика // Мед. радиол. — 1986. — № 6. — С. 20–25.
4. Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: a reanalysis / *M. Otake, S. Finch, K. Choshi et al.* // Radiat.Res. — 1992. — Vol. 131, № 3. — P. 315–324.
5. *Klein B.E., Klein R., Linton K., Franke T.* Diagnostic X-ray exposure and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study // Am. J. Pub. Health. — 1993. — Vol. 83., № 4. — P. 588–590.
6. Radiation cataracts experience of the Chernobyl accident victims/ *A.K. Guskova, N.M. Nadejina, I.A. Galstian et al.* // Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination: NATO advanced research workshop, Kyiv, July 28, 1997 — August 1, 1997. — Program & Abstracts. — Kyiv, 1997. — P. 16–17.
7. *Миловидова И.А.* Определение латентного периода лучевых катаракт // Мед. радиол. — 1981. — № 9. — С. 52–56.
8. *Федірко П.А.* Методика виявлення променевих ушкоджень кришталика. — Методичні рекомендації.- К., 1993. — 23 с.
9. *Medvedovsky C.* Criteria for the subjective assessment of cataracts // Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination: NATO advanced research workshop, Kyiv, July 28, 1997 — August 1, 1997. — Program & Abstracts. — Kyiv, 1997. — P. 23.
10. Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: a reanalysis / *M. Otake, S. Finch, K. Choshi et al.* // Radiat. Res. — 1992. — Vol. 131, № 3. — P. 315–324.
11. *Федірко П.А.* Клінічні особливості хвороб органу зору у жертв радіаційного опромінення, спричиненого катастрофою на атомній електростанції в Чорнобилі // Вісник наукових досліджень. — 1995. — № 3. — 60.

12. The effect of external eye irradiation on choroidal circulation/ *E. Midena, T. Segato, M. Valenti et al.* // Ophthalmology. — 1996. — Vol. 103, № 10. — P. 1651–1660.
13. Condition of eye and parameters of free radical processes in organism in the liquidators after the Chernobyl accident / *S.V. Sosnovsky, V.F. Danilichev, N.N. Zybina, et al.* // NATO ASI Series. 2. Environment — Vol. 50. — P. 69–80.
14. Отсроченная радиационная оптическая нейропатия у больных с опухолями хиазмально-селлярной области после лучевой терапии / *Н.К. Серова, Л.А. Елисеева, Л.А. Лазарева и др.* // Вестн. офтальмол. — 2001. — Т. 117, № 6. — С. 9–13.
15. *Киселева Т.Н., Гревцова И.А., Земская Е.А.* Особенности патологии органа зрения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Избр. вопр. клин. мед. — Челябинск: Уральский ин-т. усоверш. врачей, 1996. — С. 98–99.
16. *Линник Л.А., Макарова О.Ю., Скицюк С.В.* Поражение макулярной сетчатки у детей, проживающих в зонах радиоактивного загрязнения Киевской области // Офтальмол. ж. — 1997. — № 5. — С. 334–337.
17. *Набиль Хмидан, Писковатский П.М., Солдатова А.М.* Нарушения гемодинамики глаза и кардиогемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и возможные пути их коррекции // Офтальмол. ж. — 1997. — № 4. — С. 259 — 264.
18. *Петруня А.М.* Изменения органа зрения, микроциркуляции глаза и иммунного статуса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и их коррекция // Офтальмол. ж. — 1996. — № 4. — С. 226–230.
19. *Умовист Н.М., Давиденко Ф.Ф., Новицкий А.Н.* Состояние зрительного анализатора у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Пробл. радиац. мед. — К., 1993. — С. 123–126.
20. *Федірко П.А.* Судинна патологія ока осіб, які зазнали радіаційного опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи // Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Ч. 2. — С. 299.
21. *Пеньков М.О., Зубарєв С.Ф., Панченко М.В., Дурас И.Г.* Клинические особенности поражения макулярной области у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Офтальмол. ж. — 1999. — № 2. — С. 77–80.
22. *Молчанюк Н.И., Думброва Н.Е.* Ультраструктурные изменения нервных элементов и микрососудов сетчатки у крыс, подвергшихся воздействию радиационных факторов аварии на ЧАЭС // Офтальмол. ж. — 2002. — № 6. — С. 44–49.
23. *Бузунов В.А., Федирко П.А.* Глазная заболеваемость лиц, включенных в Национальный регистр пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы // Офтальмол. ж. — 1995. — № 5–6. — С. 286–290.
24. Глазная заболеваемость у жителей Гомельской области, проживающих в зонах с различной степенью радиоактивного загрязнения / *В.И. Сердюченко, Н.Н. Бушуева, Л.В. Козина, В.С. Перец и др.* // Офтальмол. ж. — 1992. — № 3. — С. 164.–167.
25. *Arden G.B., Barrada A., Kelsey J.H.* New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye // Brit. J. Ophthalmol. — Vol. 46, № 8. — P. 449–467.
26. *Балашова Н.Х., Руднева М.А., Куман И.Г.* Значение электрофизиологических исследований и статической периметрии в обследовании пациентов с миопией высокой степени при проведении операций экстракции прозрачного хрусталика // Офтальмохирургия. — 1991. — № 4. — С. 25–29.
27. *Буйко А.С.* Постоянный потенциал глаза человека при некоторых глазных заболеваниях // Офтальмол. ж. — 1966. — № 2. — С. 130 — 135.
28. Исследования функционального состояния сетчатки при миопии слабой и средней степени / *С.Н. Федоров, Э.М. Миронова, А.И. Ивашина и др.* // Офтальмол. ж. — 1984. — № 1. — С. 18 — 21.
29. *Нестеруk Н.И., Думброва Н.Е.* Ультраструктурные изменения пигментного эпителия сетчатки в ранние сроки после общего хронического рентгеновского облучения // Офтальмол. журн. — 1995. — № 5–6. — С. 314–318.
30. *Marmor M., Zrenner E.* Standard for clinical electroretinography // Arch. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 111, № 5. — P. 601–604.

(П.А. Федірко)

Розділ 9

ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ФАКТОРІВ АВАРІЇ

9.1. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

АДАПТИВНІ ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ОДНОРАЗОВОГО ЗОВНІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ В ДОЗІ 50 сГр

Питання про механізми біологічних ефектів малих доз іонізуючого опромінення (ІО) належить до найбільш актуальних і спірних у сучасній радіобіології. Нещодавно навіть реальність існування такого явища деякими вченими ставилась під сумнів. Водночас, серед тих дослідників, які визнають факт біологічної ефективності малих доз ІО, не існує спільної думки відносно механізмів його дії. Частково це можна пояснити різними підходами до вивчення проблеми. Результати досліджень, що проводяться на молекулярному або клітинному рівнях, не дають уявлення про радіоіндуковані зміни, що відбуваються на більш високих рівнях біологічної організації. Зважуючи на це актуальним, на наш погляд, буде ускладнення радіобіологічного експерименту шляхом поєднання методів досліджень об'єктів, що належать до різних рівнів біологічної організації. При цьому бажано використовувати у дослідженнях такі системи, подібність функціонування яких доведена для різних біологічних видів. До таких об'єктів відносять локалізовану на внутрішній мітохондріальній мембрані електронтранспортну поліферментну систему, що має назву дихальний ланцюжок (ДЛ). Головним призначенням мітохондрій є здійснення за допомогою ДЛ процесів окислювального фосфорилювання (ОФ), які являють собою функціональне поєднання поетапного відновлення молекулярного кисню та утворення молекул АТФ. В нормі окиснення біологічних субстратів, відновлення кисню і утворення макроергічних зв'язків у молекулах АТФ спряжені між собою і регулюються внутрішньоклітинним співвідношенням (АДФ + $Ф_н$) / АТФ. Якщо знижується концентрація в клітинах АТФ і підвищується рівень АДФ, то відбувається стимуляція процесів ОФ, але за умов накопичення АТФ процеси ОФ уповільнюються. Будь-яке функціональне напруження в організмі потребує підвищених енергетичних витрат і стимулює активність ДЛ мітохондрій. Це твердження повною мірою відноситься до систем виведення, що відповідають за зменшення концентрації ксенобіотиків або радіонуклідів у внутрішньому середовищі організму. Комплексне вивчення процесів ОФ (клітини, екзоергічні реакції) та процесів виведення ксенобіотиків і радіонуклідів (печінка, організм, ендоергічні реакції) може слугувати прикладом радіобіологічного експерименту, спланованого за багаторівневим принципом. Комплексний підхід до вивчення біологічних ефектів малих доз ІО надасть можливість оцінити біологічну доцільність змін, що відбуваються на мембранному рівні, під кутом їх впливу на функціонування в організмі систем виведення.

У зв'язку з вищенаведеним, мета роботи полягала у вивченні особливостей біологічного впливу зовнішнього ІО в дозі 50 сГр (джерело ^{60}Co) на процеси ОФ в печінці та показники виведення радіонуклідів ^{137}Cs і ксенобіотиків з організму.

Згідно з метою, виконувались наступні завдання: а) вивчити особливості реакції ДЛ мітохондрій на вплив зовнішнього ІО; б) дослідити вплив зовнішнього ІО в дозі 50 сГр на швидкість виведення радіоізотопу ^{137}Cs з організму щурів; в) вивчити вплив зовнішнього ІО в дозі 50 сГр на виведення нембуталу; г) дослідити вплив зовнішнього ІО в дозі 50 сГр на показники тетрахлорметанової інтоксикації.

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження проводилися на 120 лабораторних щурах лінії Вістар масою 160–180 г. Тварин утримували в однакових умовах віварію при температурі 18–20°С і відносній вологості повітря 55–60%. Всі тварини отримували збалансований стандартний комбікорм для щурів.

До початку експериментів тварини були розподілені на групи: 1) контроль — інтактні (30 гол.); 2) тварини, яких зовнішньо опромінювали в дозі 50 сГр (30 гол.); 3) тварини, які отримували внутрішньошлунково ^{137}Cs (1,85 МБк/кг) (10 гол.); 4) тварини, яких зовнішньо опромінювали в дозі 50 сГр і наступної доби вводили внутрішньошлунково ^{137}Cs (1,85 МБк/кг) (10 гол); 5) тварини, яким внутрішньоочеревинно вводили нембутал за 2 тижні до одноразового зовнішнього опромінення і після нього (20 гол.); 6) тварини, яким вводили тетрахлорметан (ТХМ) (10 гол.); 7) тварини, яких одноразово зовнішньо опромінювали і через 11 діб затруювали ТХМ (10 гол.).

Принциповою умовою досліду було попереднє застосування одноразового зовнішнього опромінення тварин по відношенню до інших експериментальних впливів. Дата початку курсового введення хімічних речовин призначалась у відповідності з часом формування тих значень поглинутої дози, за умов застосування яких відбувались найбільш значні зміни в процесах ОФ (14 діб від моменту інкорпорації радіоактивного цезію).

Одноразове γ-опромінення від джерела ^{60}Co з енергією квантів 1,25 Мев здійснювалось на установці"Рокус-А". Поглинута доза — 50 сГр, потужність дози — 100 сГр/хв, експозиційний час — 0,5 хв.

Внутрішнє опромінення щурів здійснювали шляхом внутрішньошлункового (через зонд) введення радіоізотопу ^{137}Cs (радіоактивність 1,85 МБк/кг).

В дослідах використовували радіометричні методи для визначення залишкової радіоактивності в органах і в цілому організмі щурів [1], на підставі якої, за допомогою графіків, визначали період напіввиведення ^{137}Cs ($T_{1/2}$). Полярографічним методом визначали швидкості дихання мітохондрій в різних метаболічних станах (Vn) [2]. Маркери токсичного гепатиту — аланінамінотрансферазу (АлАт), аспартатамінотрансферазу (АсАТ), лужну фосфатазу (ЛФ), глюкозу, загальний білок, сечовину, креатинін, холестерин — визначали за допомогою стандартних біохімічних наборів акціонерного товариства "Реагент". Отримані в експерименті дані статистично обробляли.

Для моделювання гострого токсичного гепатиту (гострої інтоксикації організму) використовували ТХМ, який вводили щурам протягом 4 діб розчиненим в рафінованій соняшниковій олії в об'ємному співвідношенні 1:1 [3]. Свіжовиготовлений нагрітий до 35–37°С розчин вводили підшкірно в області стегна з розрахунку 0,4 мл на 100 г маси тіла. На 5-ту добу тварин використовували у полярографічних та біохімічних дослідженнях.

Введення ТХМ тваринам, що підлягали комбінованому впливу радіаційного та хімічного чинників, відбувалося на 10-ту добу, а дослідження проводили на 14-ту добу після зовнішнього іонізуючого опромінення в дозі 50 сГр.

Детоксикаційну функцію печінки визначали за показниками нембуталового тесту (час засинання та тривалість сну) [4]. У стан наркотичного сну тварин вводили шляхом внутрішньоочеревинних ін'єкцій нембуталу в дозі 3 мг/0,3 мл ізотонічного водного розчину NaCl на 100 г маси тіла. Початок сну визначали за відсутністю тонусу м'язів і реакції рогівки ока. Вихід зі стану наркотичного сну визначали за відновленням м'язового тонусу

і фізіологічної пози тварини. Нембуталовий тест проводили для кожного щура двічі: до і після опромінення.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що на 14-ту добу після одноразового зовнішнього опромінення в дозі 50 сГр в печінці щурів відбувалися виразні зміни в показниках ОФ (табл. 9.1). Дані табл. 9.1 свідчать про вірогідне зростання швидкостей окиснення біосубстратів в усіх метаболічних станах, окрім стану 4. Проте, час фосфорилювання АДФ (Тф) зменшувався на 20%, а дихальний контроль Чанса (ДКч) — зростав на 81%. Високе значення ДКч за умов інтенсифікації дихання мітохондрій має місце в разі активації мітохондріальної функції [5], яка відображує, на мембранному рівні, стан "реакції активації" всього організму в цілому. Для "реакції активації" характерним є збудження центрального і вегетативного відділів нервової системи, характерні зміни гематологічних показників, особливо лімфоцитарної ланки. Внаслідок "реакції активації" підвищується неспецифічна стійкість організму та підсилюється ряд фізіологічних функцій [6]. Одну з таких функцій виконує система виведення з організму шлаків і ксенобіотиків.

Таблиця 9.1 — Показники окиснювального фосфорилювання в печінці щурів на 14-ту добу після одноразового впливу зовнішнього іонізуючого опромінення в дозі 50 сГр

Група тварин	Зміни у швидкостях дихання мітохондрій і показниках фосфорилювання АДФ,% до контролю					
	V_1	V_2	V_3	V_4	Тф	ДКч
Контроль	100	100	100	100	100	100
Зовнішнє опромінення (50 сГр)	111	138*	140*	100	80*	181*

Примітка. * — вірогідно по відношенню до контролю ($p < 0,01$)

У зв'язку з цим подальші дослідження складалися з вивчення впливу попереднього одноразового зовнішнього опромінення на процеси виведення радіонуклідів. Досліджували залишкову радіоактивність в тілі щурів та питому радіоактивність печінки, розраховували $T_{1/2}$ та поглинуті дози.

Дослідження залишкової радіоактивності в тілі щурів показали, що на 14-ту добу після введення радіоізотопу ^{137}Cs вона складала (35,9±2,3)% по відношенню до вихідних значень. Проте в тілі щурів, яких попередньо зовнішньо опромінювали в дозі 50 сГр, залишкова радіоактивність мала більш низькі величини — (28,2±1,8)% по відношенню до вихідних значень.

Показано, що відносна питома радіоактивність в печінці щурів, які внутрішньо опромінювались інкорпорованим ^{137}Cs, складала (18,60±1,81)% від введеної радіоактивності на 1 г маси, але в печінці щурів, яких попередньо зовнішньо опромінювали в дозі 50 сГр відмічали найменші показники, що дорівнювали (12,78±1,08)% від введеної радіоактивності на 1 г маси. Визначення періоду напіввиведення радіонукліду ($T_{1/2}$) показало, що $T_{1/2}$ складав (9,0±1,1) діб в групі тварин, які внутрішньо опромінювались інкорпорованим ^{137}Cs, а в групі тварин, що були попередньо зовнішньо опромінені, показник складав (6,1±0,5) діб. Різниця між групами була достовірною ($p<0,01$). Отримані дані свідчать, що внаслідок одноразового зовнішнього опромінення дослідних щурів в дозі 50 сГр на 14-ту добу після введення їм ^{137}Cs відбувається прискорене виведення радіоізотопу.

Розрахунки поглинутої щурами дози (введена радіоактивність 1,85 МБк/кг) показали, що в разі попереднього зовнішнього ІО величина дози внутрішнього опромінення зменшується з (6,81±0,43) сГр до (4,86±0,40) сГр. Різниця між групами була вірогідною ($p<0,05$).

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що в разі застосування попереднього зовнішнього ІО відбувається прискорене виведення радіонукліду ^{137}Cs з тіла та печінки щурів. Виведення радіонуклідів відбувається шляхом напруження певних

фізіологічних механізмів, що потребують додаткових (порівняно з нормою) енергетичних затрат. За нашими даними, підвищена потреба в енергії системи виведення ^{137}Cs задовольняється шляхом активації мітохондріальної функції.

Відомо, що виведення радіоізотопів з організму починається відразу з моменту їх введення і здійснюється всіма природними механізмами. У процесах виведення важлива роль належить печінці, тому наступним етапом досліджень було вивчення змін у детоксикаційній функції печінки під впливом зовнішнього ІО за умов ТХМ-індукованої гострої інтоксикації у досліджуваних щурів. Результати досліджень показали, що під впливом ТХМ мали місце інтоксикація, що супроводжувалася ознаками токсичного гепатиту: підвищення в сироватці крові активності індикаторних ферментів: АлАт в 13 разів, АсАт — в 9 разів, ЛФ — в 1,5 раза у порівнянні з величинами, властивими інтактним тваринам. У 2 рази зростав вміст сечовини в крові отруєних ТХМ щурів. На 25% зменшувалась кількість глюкози і на 16% зростав вміст холестерину в крові. У 3 рази зростав вміст ТБК-активних продуктів в печінці і крові. Відмічалася тенденція до зниження загального білка в сироватці крові. Окрім того, знижувався вміст гемоглобіну та активність каталази в крові дослідних тварин.

Отримані дані вказують на модифікуючий вплив зовнішнього ІО щурів на розвиток ТХМ –індукованого гепатиту. Показано, що в групі отруєних ТХМ щурів, які були попередньо опромінені в дозі 50 сГр, смертність була в 1,7 раза меншою у порівнянні з щурами, які отримували тільки ТХМ. Більш сприятливий перебіг токсикопатології відобразився на стані відповідних біохімічних маркерів. Так, якщо у затруєних ТХМ щурів активність АлАТ в крові була у 13 разів вищою за контрольні величини, то після впливу зовнішнього ІО активність ферменту була більшою у 7 разів. Аналогічний сприятливий напрямок змін відмічали й для інших показників.

Дослідження показали, що під впливом одноразового зовнішнього ІО в дозі 50 сГр у затруєних ТХМ щурів відбувалось підсилення енергетичної функції мітохондрій. Так, в групі щурів, що були опромінені і затруєні ТХМ, ДКч зберігався в межах контролю (1,65±0,16) ум. од., тоді як затруєні ТХМ, але попередньо не опромінені тварини, мали у 1,5 рази менший порівняно з контролем ДКч, що дорівнював (1,0±0,09) ум.од.

Проведені експерименти вказують на підвищення стійкості до ТХМ - інтоксикації у тих щурів, які перед затруєнням були опромінені. Знижені значення показників токсичного гепатиту у цих тварин можуть свідчити про активацію детоксикаційної функції печінки та прискорення виведення ксенобіотику з організму. Для підтвердження цього припущення експерименти були продовжені у напрямку вивчення можливості стимуляції детоксикаційної функції печінки під впливом малих доз одноразового зовнішнього ІО.

Результати проведення нембуталового тесту показали, що після впливу зовнішнього ІО час засинання щурів після введення нембуталу вірогідно ($p<0,01$) подовжувався від (6,3±0,8) хвилин у контролі до (11,3±1,5) хвилин. Тривалість наркотичного сну, навпаки, зменшувалася від (131,9±16,7) хвилин у контролі до (87,4±14,2) хвилин. Уповільнене засинання та скорочення наркотичного сну тварин свідчать про активацію детоксикаційної функції печінки та прискорення виведення ксенобіотику з організму. Проведені дослідження підтвердили, що мала доза зовнішнього ІО може стимулювати детоксикаційну функцію печінки і бути причиною підвищеної стійкості опромінених щурів до ТХМ — інтоксикації.

Проведені експерименти дозволили встановити феномен стимулюючого впливу одноразового зовнішнього ІО в дозі 50 сГр на щурів, який знайшов відображення у підвищенні опірності організму до впливу шкідливих чинників оточуючого середовища, активації систем виведення ксенобіотиків і радіоізотопів ^{137}Cs. Функціональне напруження систем виведення супроводжувалося інтенсифікацією процесів ОФ в мітохондріях печінки. Треба відзначити, що наші дані співпадали з результатами досліджень інших авторів, які вивчали

системну відповідь експериментальних тварин на ІО в діапазоні доз 10–40 сГр і встановили, що ця реакція виявляється переважно стимуляцією системи крові та поведінкової активності щурів [5].

Для пояснення отриманих нами даних, найбільш прийнятною виявилась "активаційна теорія" [6]. Суть "активаційної теорії" полягає у визначній ролі неспецифічних адаптивних реакцій організму на всіх рівнях біологічної організації у відповідь на вплив малих доз (малої інтенсивності) негативних чинників зовнішнього середовища. Це може бути хімічний або фізичний чинник (електромагнітні хвилі, температура, механічне втручання тощо). Неспецифічні адаптивні реакції відрізняються від загального адаптаційного синдрому Сел'є, який формується у відповідь на значні по силі подразники. Неспецифічні адаптаційні реакції підвищують опірність організму до можливого, у подальшому, впливу великих доз шкідливого чинника. Малу, або дуже малу дозу, що викликає адаптивну відповідь організму, називають "керуючою дозою". Згідно "активаційній теорії", за допомогою правильно підібраної "керуючої дози" можна досягти таких неспецифічних змін в метаболізмі та регуляторних системах, завдяки яким буде забезпечуватись відносно стійкий гомеостаз за несприятливих для життєдіяльності умов існування. Підтримка гомеостатичної стабільності потребує функціонального напруження систем, задіяних у реалізації адаптивних змін, тому в "активаційній теорії" приділяється багато уваги енергетичному забезпеченню реакцій адаптації. Енергетичні витрати на здійснення адаптивних реакцій активації у відповідь на "керуючі дози" значно менші за ті, що виникають у відповідь на великі дози у стрес-реакціях [5]. У відповідь на "керуючу дозу" ДЛ мітохондрій вступає в стан м'якої активації, в результаті якої помірно збільшується швидкість окиснення клітинного сукцинату та підвищується енергетичний потенціал клітин. Шляхом інтенсифікації окиснення сукцинату в ДЛ мітохондрій відбувається термінове забезпечення клітин енергією [7]. Проте, в разі підвищення інтенсивності (дози) діючого чинника, відбувається регуляторне гальмування гіперактивного окиснення сукцинату внаслідок накопичення ендогенної щавелево-оцтової кислоти (ЩОК). Відомо, що ЩОК-залежне гальмування окиснення сукцинату є характерним для виснаження резервів адаптації на клітинному рівні [8]. На рівні організму це означає неможливість реалізації, за даних умов, реакцій активації.

"Активаційна теорія" більш переконливо, на наш погляд, пояснює феномен адаптивної активації функціональних систем організму за умов впливу малих доз ІО, аніж теорія радіаційного стресу [9], насамперед тому що стрес-реакція виникає в організмі у відповідь на великі дози чинника. Окрім того, в жодному експерименті, де ІО розглядається як стресовий чинник, експериментатори не спостерігають всіх реакцій, характерних для стрес-синдрому.

Результати проведених нами досліджень мають важливе теоретичне і практичне значення. Теоретичне значення роботи полягає у тому, що показана принципова можливість формування адаптивних змін в організмі за допомогою малих доз ІО. Зокрема, під впливом ІО в дозі 50 сГр організм щурів набуває властивостей прискорено виводити з організму ксенобіотики та радіонукліди ^{137}Cs. Прискорення виведення радіонуклідів за допомогою "керуючої дози" ІО є одним із проявів загальнобіологічного феномену - адаптаційних можливостей організму. Проте, ми не вважаємо за доцільне користуватися опроміненням організму як інструментом адаптації. Значно більшу користь ми бачимо у можливості використання для корекції функціонального стану опроміненого організму принципів перехресної адаптації. Вона дозволяє за допомогою "керуючої дози" нешкідливого чинника викликати шляхом "реакції активації" адаптаційні зміни в організмі, що сприятиме формуванню стабільного радіозахисного ефекту.

Висновки

1. Попереднє (по відношенню до інших експериментальних впливів) одноразове зовнішнє ІО в дозі 50 сГр (джерело ^{60}Co) викликає у щурів неспецифічні реакції активації, що призводять до прискореного виведення з організму ксенобіотиків (тетрахлоретан, нембутал) і радіонуклідів ^{137} Cs.
2. Функціональне напруження біологічних структур, які впливають на прискорене виведення ^{137}Cs, тетрахлорметану і нембуталу забезпечується енергією за рахунок активації процесів окиснювального фосфорилювання на сукцинатоксидазній ділянці дихального ланцюжка мітохондрій в тканинах опромінених щурів.
3. Одноразове зовнішнє іонізуюче опромінення в дозі 50 сГр (джерело ^{60}Co) викликає у щурів адаптивні зміни, що підвищують опірність організму до наступного впливу більш високих доз як радіаційного чинника, так й чинників іншої природи.
4. Проведені дослідження доводять принципову можливість використання одноразового зовнішнього іонізуючого опромінення в дозі 50 сГр (джерело ^{60}Co) в схемах перехресної адаптації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Хайн Д., Браунелл Г.* Радиационная дозиметрия: Пер. с англ. / *Под ред. Н.Г. Гусева и К.А. Труханова.* — М.: Иностранная литература, 1958. — 758 с.
2. *Горчакова Л.А., Руднев І.М.* Застосування полярографічного методу в радіобіологічному експерименті. — Методичні рекомендації. — К., 2001. — 19 с.
3. *Губский Ю.И.* Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.
4. *Klinger W., Ankerman H.* Die Hexobarbitalnarkose bei infantilen Ratten // Acta Biol. Med. German. — 1966. — № 17. — S. 357–359.
5. Оцінка біологічного статусу експериментальних тварин при малих дозах іонізувального випромінення. Повідомлення 1. Дослідження гематологічних показників та поведінкових реакцій щурів / *В.А.Розанов, Т.Є.Рейтарова, Г.Б.Черніков та ін.*// Укр. радіобіол. ж. — 1997. — Т. 5, Вип.1. — С. 50–53.
6. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. — М.: ИМЕДИС, 1998. — 656 с.
7. *Кондрашова М.Н.* Накопление и использование янтарной кислоты в митохондриях // Митохондрии. Молекулярные механизмы ферментативных реакций. — М.: Наука, 1972. — С. 151–168.
8. *Виноградов А.Д., Кондрашев Г.И.* Ингибирование сукцинатоксидазной системы митохондрий щавелевоуксусной кислотой // Митохондрии. Ферментативные процессы и их регуляция. — М.: Наука, 1968. — С. 118–122.
9. *Барабой В.А.* Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 462 с.

(Л.А.Горчакова, Н.П.Атаманюк, В.В.Талько, С.В.Горчаков)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЕННЯ НА СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Від перших дослідів вивчення наслідків впливу іонізуючої радіації на нервову систему минуло вже понад сто років. Впродовж цього часу інтереси дослідників декілька разів зміщувалися від великих (летальних) доз опромінення до вивчення впливу малих доз. Принагідно зазначимо, що саме поняття "мала доза" є умовним і чітке його визначення донині відсутнє. Черговий поштовх до вивчення впливу малих доз виник після аварії на Чорнобильській АЕС. І хоча й досі існує погляд, що реакції на такі дози є проминальними, неспецифічними

та несуттєвими з огляду на визначення кінцевого ефекту опромінення [1], за результатами численних клінічних досліджень у осіб, які зазнали впливу зовсім малих доз радіації, визначаються суттєві порушення стану здоров'я, зокрема з боку нервової системи [2–4]. При цьому психоневрологічні розлади виявляються через багато років після аварії.

Серед контингенту постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС в окрему групу ризику виділяють тих, хто зазнав впливу опромінення в ранньому дитинстві, або внутрішньоутробно. Це пов'язано з тим, що мозок на етапі розвитку особливо уразливий до впливу опромінення [5–7]; за таких умов в експерименті функціональні реакції та морфологічні порушення реєструються вже за доз 0,01 Гр.

Аналіз літератури, присвяченої проблемі віддалених медичних наслідків Чорнобильської аварії, показує, що між виразністю цих ефектів і одержаними дозами певної дозової залежності не виявлено. Це пов'язано з багатьма причинами. По-перше, відсутністю точної інформації щодо фактично одержаних доз, по-друге, тим, що порушення стану здоров'я визначається не тільки власне опроміненням, але й такими чинниками, як вихідним станом здоров'я, віком, генетичними особливостями, раціоном харчування, сезонним фактором тощо. Суттєве значення має вплив психоемоційного стресу. І якщо деякі з зазначених вище факторів можна врахувати, то рівень стресового навантаження оцінити і виміряти практично неможливо. У той же час усі ці чинники можуть суттєво модифікувати реакцію на опромінення. Слід також зазначити, що досить часто шукають лінійну залежність, яка у діапазоні малих доз опромінення (які й одержали більшість постраждалих) практично не трапляється [8–9]. Визначення значущості різних чинників у реалізації ефектів, що спостерігаються, виявлення наявності і типу дозової залежності має як теоретичне, так і практичне значення (профілактика, прогноз, лікувальні заходи). Однак вирішити ці питання, спираючись на дані дозиметрії, клінічних досліджень, опитувань тощо досить складно і, здебільшого, неможливо, що обґрунтовує доцільність і необхідність проведення експериментальних досліджень з моделюванням різних ситуацій.

Більшість експериментальних робіт, присвячених вивченню впливу іонізуючого опромінення на вищу нервову діяльність (ВНД), проведено на дрібних лабораторних тваринах (щурах та мишах) і базується на вивченні поведінкових реакцій. Як випливає з ґрунтовних оглядів, присвячених цій проблемі [10–12], в яких узагальнені результати багатьох десятиріч досліджень, здебільшого йдеться про летальні дози опромінення і ефекти, що спостерігаються в найближчі після нього терміни. Доведена висока чутливість ВНД до опромінення: певні функціональні реакції спостерігали у випадку одноразового опромінення за доз, що дорівнюють десятим і навіть тисячним грея. Однак, в цілому відзначається, що вища нервова діяльність тварин досить стійка навіть за умов впливу летальних доз опромінення, а ефекти, що спостерігаються, вказують на ознаки пригнічення функції ЦНС. Вивченню дозової залежності особливостей поведінкових реакцій тварин присвячені лише поодинокі дослідження. В одному з них [13] виявлено дозозалежне зменшення оперантної активності опромінених (0,5–6 Гр) щурів протягом 1–5 днів і збільшення кількості помилок. Однак інші автори [14] за схожих методичних підходів дійшли висновку, що гамма-опромінення викликає суттєве зменшення кількості реакцій впродовж 2–4 днів тільки за доз 4,5; 6,75 Гр та 9,0 Гр. За дози ж в 2,25 Гр будь-яких змін не виявлено впродовж 6 тижнів; при цьому за усіх доз через 2–4 тижні реакції тварин не відрізнялися від вихідного рівня.

Можливо, певна строкатість результатів пов'язана із застосовуванням різних методичних підходів, різної потужності опромінення та неоднакових термінів оцінки ефектів, впливом таких чинників як вік тварин, сезон тощо. При цьому дозова залежність наслідків впливу опромінення на ВНД залишається практично не вивченою. Водночас саме її визначення залишається наріжним каменем радіобіології.

Як вже зазначалося, для оцінки функціонального стану вищої нервової діяльності тварин передусім застосовують поведінкові методи: вивчення реалізації та збереження рефлексів активного уникнення (човникова камера), умовнорефлекторної діяльності тварин (камера Скіннера), оцінка спонтанної поведінки тварин за методикою відкритого поля, лабіринту тощо.

Більшість одержаних нами результатів експериментальних досліджень базується на використанні човникової камери. Застосований методичний підхід відрізнявся від відомих варіантів методики [15, 16] використанням не одного, а двох умовних подразників (світло і звук). Для уникання удару електричним струмом (безумовний подразник) на один з них (основний) тварина мала зреагувати, перемістившись в інший відсік човникової камери, а на другий (додатковий) — залишатися у тому самому. Тривалість одного тестування, що складалося з 100 спроб, становила приблизно годину. Послідовність виникнення цих подразників була рандомізованою і з кожним наступним тестуванням змінювалася їхня значущість (основний чи додатковий): вивчали не стільки рівень навченості або збереження навичок тварин, скільки процес навчання, що в цілому підвищувало чутливість методу (патент України, 2003) [17]. Важливо, що тестування тварин в човниковій камері неминуче супроводжується значним емоційно-больовим стресом (постійна проблемна ситуація, періодична подача електричного струму).

За результатами тестування визначали такі показники: латентний період (ЛП) умовного рефлексу (час від початку дії умовного подразника до переміщення тварини у безпечний відсік в секундах); загальну кількість умовних рефлексів активного уникнення (УР); кількість спроб до появи першого умовного рефлексу (1УР); середню кількість умовних рефлексів у серіях (декілька рефлексів, що реалізуються один за одним) (УРС); кількість міжсигнальних реакцій (МР) — переміщень тварин з одного до іншого відсіку в проміжок між виникненням умовних чи безумовного подразників, та кількість спроб до першої МР (1МР). В цілому ці показники дають уявлення про здатність тварин до навчання, його динаміку, сталість набутих реакцій, швидкість вироблення УР, рівень збудженості, тощо. Слід зазначити, що коректна інтерпретація результатів потребує комплексного врахування змін усіх показників. Одним з основних напрямком роботи було вивчення залежності між рівнем поведінкових реакцій тварин та дозами опромінення, які одержали тварини.

Опроміненню передували вихідні тестування, за результатами яких проводили розподіл тварин на контрольну і експериментальні групи таким чином, щоб між групами за основними показниками не було статистичної різниці.

Нами проведено ретроспективний аналіз результатів 9 серій досліджень, виконаних протягом останніх семи років. Всі дослідження виконані на білих щурах самцях одного віку (3–5 місяців) з використанням човникової камери, згідно з описом, наведеним вище. Всього використано 354 тварини з масою тіла 160–180 г (на початку досліду). Оскільки дослідження проводилося протягом багатьох років в різні сезони року з тваринами різних партій, неможливо було забезпечити однорідність вихідних даних: результати досліджень тварин кожної серії подавалися у відсотках до відповідного контролю.

Більшість доз опромінення повторювалася в різних серіях по декілька раз. Масиви даних, що відповідали однаковим чи досить близьким дозам об'єднували з урахуванням "ваги" кожної вибірки згідно з визначеними дисперсіями. Довірчий інтервал вираховували з урахуванням процедури визначення відсоткового відношення [18].

Тестування тварин після опромінення проводили раз на тиждень впродовж двох місяців. При цьому ми вважали більш важливим проводити аналіз не стільки змін окремих показників у конкретні терміни після опромінення, скільки в цілому за той чи інший період (перший, другий місяць). Тому, результати, що наводитимуться нижче, подаються як усереднені значення реакцій за ту чи іншу кількість тестувань.

Залежність доза-ефект вивчали щодо показників поведінкових реакцій тварин після одноразового загального γ-опромінення (^{60}Co; 0,75 — 1 Гр/хв) з використанням таких доз: 0,05; 0,1; 0,2; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 та 7,0 Гр.

Аналіз одержаних результатів показав, що дозова залежність змін усіх визначених показників має однотипний нелінійний характер. Криву доза-ефект можна умовно поділити на три дозових діапазони: до 1 Гр, від 1 до 4–5 Гр і 5–7 Гр. У межах першого з них спостерігали відсутність вірогідних змін або різноспрямовані зрушення показників відносно контролю. Від 1 до 4 Гр — зростання показників відносно контролю з максимумом, що припадав на 2 — 3 Гр. Останній діапазон характеризувався зниженням рівня усіх показників. Для ілюстрації наводяться графіки дозової залежність УР та МР (рис. 9.1).

Викладене вище стосується узагальнених ефектів за два місяці. Порівняння реакцій на опромінення за перший та другий місяці показало ознаки зменшення виразності реакцій з часом. Ця часова динаміка демонструється нижче (рис. 9.2) на прикладі показника УРС: впродовж другого місяця після опромінення характер кривої певною мірою зберігається, але вірогідна різниця з контролем вже не визначається. Однак для окремих показників (наприклад, УР) за найбільших доз, коли спостерігалося погіршення показника, ця різниця з часом ставала навіть чіткішою.

Зміни рівня умовнорефлекторної діяльності спостерігаються вже за найменших доз (в окремих серіях за доз 0,05–0,1 Гр). Ймовірно, що в цих випадках системи захисту ще не включаються, але організм виявляє підвищену чутливість до стресового навантаження, пов'язаного з процесом тестування. Виявлена нелінійність залежності доза-ефект узгоджується з існуючими уявленнями щодо змін співвідношення між пошкодженнями та їхніми репараціями в міру зростання (чи зменшення) використаних доз опромінення [19–20].

Відповідно до цієї точки зору, у діапазоні малих доз в міру їх зростання ефект спочатку стає більш виразним (системи захисту не залучаються і реалізуються усі пошкодження), а далі зменшується і може взагалі не проявлятися (включення систем захисту). Саме така динаміка рівня показників умовнорефлекторної діяльності детально описана нами раніше для діапазону доз від 0,05 до 1 Гр [21]. В узагальнених графіках (рис. 9.1, 9.2) цей феномен однак не простежується, що пов'язано з об'єднанням результатів досліджень, проведених в різні сезони року. Виявлені нами сезонні особливості радіаційних ефектів обговорюватимуться нижче.

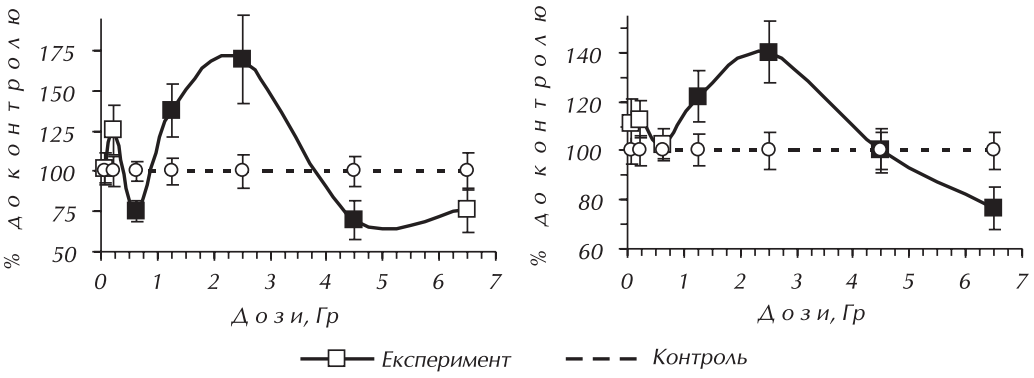


Рисунок 9.1 — Дозова залежність кількості умовних рефлексів (ліворуч) та міжсигнальних реакцій (праворуч) за усередненими даними результатів тестування щурів в човниковій камері впродовж двох місяців
■ — вірогідна ($p < 0,05$) різниця з контролем

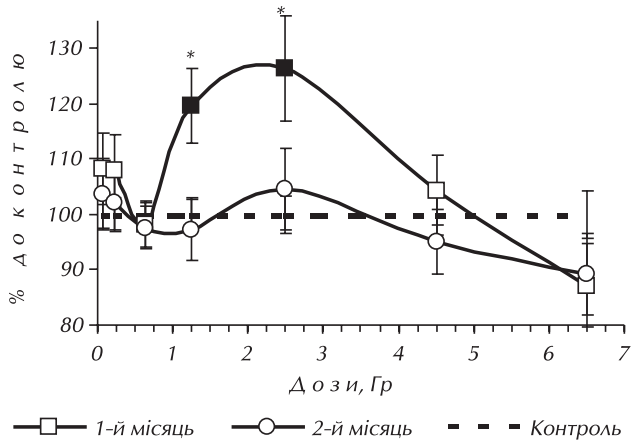


Рисунок 9.2 — Дозова залежність середньої кількості умовних рефлексів в серіях за результатами тестування щурів у човниковій камері в різні періоди після опромінення ■ — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$); * — вірогідна різниця між кривими ($p < 0,05$)

З наведених кривих дозової залежності випливає, що в діапазоні від 1 до 4 Гр, на відміну від менших доз, спостерігається зростання рівня умовнорефлекторної діяльності, що, можливо, пов'язано з впливом гормонів (фаза резистентності стрес-реакції).

У випадку доз 5–7 Гр тенденція до пригнічення ВНД пов'язана, мабуть, з недостатністю компенсаторно-захисних механізмів. Про це свідчить, зокрема, і те, що, на відміну від менших доз, ознаки відновлення не спостерігаються і за два місяця після опромінення.

Порівняння результатів досліджень різних серій із застосуванням однакових доз виявило, що визначені реакції відрізняються часто не тільки виразністю, але й спрямованістю. Це спонукало нас провести додатковий аналіз щодо дозової залежності за результатами досліджень різних сезонів. Дослідження, які проводились протягом жовтеня–березень віднесені до осінне-зимового сезону, березня–жовтня — до весняно–літнього. Характер дозової залежності кількості умовних рефлексів за результатами тестування щурів у човниковій камері в різні сезони року відображені на рис. 9.3.

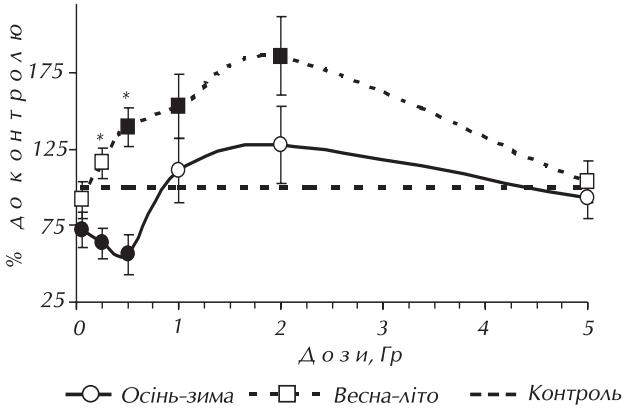


Рисунок 9.3 — Дозова залежність кількості умовних рефлексів за результатами тестування щурів у човниковій камері в різні сезони року ● — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$); * — вірогідна різниця між сезонами ($p < 0,05$)

Як видно з наведених даних, характер дозової залежності в різні сезони помітно відрізняється, хоча в обох випадках можна бачити наявність двох своєрідних фаз (дослідження з дозами, що перевищують п'ять грей проводилися лише в одному сезоні).

Для визначення значущості сезонного чинника нами також проведено аналіз вихідних даних тестування тварин у човниковій камері. Результати порівняння основних показників, визначених в різні сезони, виявили статистичну різницю їхнього рівня (табл. 9.2).

Таблиця 9.2 — Сезонні характеристики вихідних даних умовнорефлекторної діяльності щурів. Човникова камера. Узагальнені дані.

Статистичні параметри	ЛП	УР	1УР	УРС	МР	1МР
			осінньо-зимовий період			
M	3,47	43,8	5,9	2,2	22,0	21,7
m	0,02	0,9	0,3	0,1	1,1	1,3
n	380	380	380	380	380	380
			весняно-літній період			
M	3,62	36,8	8,7	2,0	13,7	30,2
m	0,01	0,9	0,4	0,1	1,0	1,8
n	356	356	356	356	356	356
p	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,01$

Як видно з наведених даних, в весняно-літній період визначається дещо менша кількість УР, більша тривалість ЛП, і більша тривалість навчання (1УР) на тлі меншої сталості набутих стереотипів (УРС). Знайдено також зниження рівня збудженості (МР) і збудливості тварин (1МР). Зазначимо, що тварини в обидва сезонних періоди утримувалися на однаковому раціоні, не зазнавали впливу інших чинників (окрім процесу тестування), були однієї статі і одного віку. Знайдені відмінності свідчать про значну чутливість поведінки тварин до дії різних чинників і вказують на необхідність врахування сезонного фактора під час аналізу результатів досліджень.

Виявлені особливості, можливо, пов'язані з сезонними змінами стану антиокислювальної системи, та швидкістю генерування вільних радикалів [20, 22], що, в свою чергу, може призводити до змін реакції організму на опромінення.

Як було продемонстровано вище, залежно від дози опромінення спостерігається, принаймні, три типи реакцій показників ВНД тварин, кожна з яких має свою виразність, стабільність і напрямок змін. Трифазний характер кривої доза-ефект має певну відповідність класичним стадіям розвитку стресу. І дійсно, як вже зазначалося вище, в наших експериментах, фактично оцінювали стрес-реакцію на тестування тварин, що раніше були опромінені. Можна припустити, що вплив іонізуючої радіації призводить до дозозалежної "готовності" реагувати на додатковий стрес під час тестування. У тварин, які опромінені за доз менших, ніж один грей, стрес (тестування) викликає ознаки розвитку реакції тривоги. За тих же умов тварини, опромінені з використанням більших доз, демонструють розвиток другої стадії — резистентності, що характеризується максимальним рівнем виконання завдання. Однак, додаткове стресове навантаження виявляється надмірним для тварин, опромінених за доз, що перевищують 3–4 Гр. В цьому випадку ми спостерігаємо реакції, що, можливо, відповідають третій стадії стресу — виснаження. Наявні в літературі дані щодо вивчення активності гормонів за умов впливу іонізуючого опромінення [23–24] певною мірою підтверджують це припущення. Більш того, в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС впродовж багатьох років визначаються ознаки активації гіпофіз-кортикоадреналової системи [25].

Розглядаючи питання реалізації радіаційних ефектів, не можна не зупинитися на значенні вільнорадикальних процесів. Іонізуюча радіація або призводить до безпосередніх по-

рушень біологічного субстрату, або опосередковано через вільні радикали, що утворюються внаслідок впливу опромінення на молекули води. Ці механізми на сьогодні в цілому досить добре вивчені, хоча багато питань і досі залишається невирішеними. Останніми роками утворення надлишку вільних радикалів з виникненням стану так званого оксидантного стресу, стали пов'язувати не тільки з впливом іонізуючої радіації, але й з іншими стресовими чинниками.

На думку багатьох дослідників надлишкове утворення вільних радикалів є спільною патогенетичною ланкою механізмів впливу різних чинників навколишнього середовища (неіонізуючого випромінювання, охолодження, токсичних агентів, гіпоксії, гіпероксії і т. ін.), психоемоційного стресу, а також низки патологічних процесів. Усі ці чинники призводять до утворення низки активних продуктів, що мають високі окислювальні властивості [26–31].

Вже невдовзі потому, як була виявлена значущість вільнорадикальних процесів у механізмах реалізації впливу іонізуючого випромінювання на живі системи, почалися спроби застосування антиоксидантів як патогенетичних засобів зменшення радіаційно обумовлених порушень [32–34]. В багатьох роботах підкреслюється перспективність застосування антиоксидантів природного походження як нетоксичних засобів корекції порушень, пов'язаних з розвитком оксидантного стресу. Водночас висловлюється думка щодо безпідставності спроб використання антиоксидантів як радіопротекторів, зокрема через те, що в живих організмах ланцюгові вільно-радикальні реакції взагалі не розвиваються [35]. Слід підкреслити, що йдеться тільки про летальні дози опромінення і зменшення летальності.

На тлі значної кількості джерел, присвячених використанню антиоксидантів як протипроменевих засобів, кількість повідомлень про застосування антиоксидантів для зменшення несприятливих наслідків впливу опромінення на ЦНС в експерименті обмежена [36]. Виходячи з цього, нами проведено декілька серій досліджень із застосуванням антиоксидантних засобів. При цьому ми ставили за мету, по-перше, дати опосередковану оцінку значущості оксидантних механізмів в радіаційно обумовлених порушеннях функції ЦНС, а по-друге, — оцінити їхню ефективність.

В одній з серій досліджень нами використано комплекс антиоксидантів: α-токоферол, аскорбінову кислоту та — β-каротин (відповідно 1 мг, 10 мг та 0,4 мг на добу на одну тварину). Згодовування цього комплексу розпочинали за 20 днів до опромінення і продовжували ще 2 місяці після нього. Аналіз результатів тестування тварин у човниковій камері показав поліпшення усіх показників умовнорефлекторної поведінки опромінених (0,1 та 0,5 Гр) тварин. Однак після опромінення за дози 0,05 Гр у тварин, які одержували антиоксидантний засіб, виявлено погіршення більшості показників. З використанням цієї самої дози (0,05 Гр) дослідження були повторені, але цього разу визначали вплив не тільки комплексу в цілому, але й його складових. В цій серії аскорбінова кислота, β-каротин та зазначений вище комплекс призводили до суттєвого поліпшення показників у опромінених тварин. За тих самих умов α-токоферол позитивного ефекту не виявив. Аналіз результатів двох дослідів з використанням дози 0,05 Гр, показав, що в першому випадку реакція на опромінення практично не визначалася, тоді як у другому — була досить чіткою (погіршення усіх показників умовнорефлекторної діяльності). Зазначені серії досліджень проводилися у різні пори року, а про нестабільність радіаційних ефектів в діапазоні малих доз і залежність від сезонного чинника зазначалося вище. Хоча причини негативного впливу антиоксидантів у цьому випадку все ж залишаються неясними [37].

Нами також була проведена серія дослідів в яких використовували β-каротин. Ці досліди проведені з використання дози опромінення 0,1 та 5 Гр. За обох доз зміни показників поведінкових реакцій тварин в човниковій камері, знайдені після опромінення, фактично не визначалися, якщо тварини одержували β-каротин.

Продовженням цього напрямку роботи стали дослідження з використанням такого природного засобу з антиоксидантними властивостями як плоди чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus*). Чорниця привернула нашу увагу численними публікаціями щодо її значного антиоксидантного потенціалу і успішним досвідом застосування у випадках, що асоціюються з оксидантним стресом [36, 38, 39].

Проведені нами дослідження продемонстрували досить високу ефективність цього засобу щодо зменшення порушень, які спостерігалися у опромінених тварин [40]. Плоди сушеної чорниці згодовували тваринам протягом місяця до опромінення (0,5 Гр) і впродовж двох місяців після нього. На відміну від попередніх серій досліджень окрім човникової камери (за методикою, що її описано вище) паралельно застосовували камеру Скіннера [15, 16] та методику відкритого поля. В камері Скіннера визначали загальну оперантну активність (кількість натиснень на педаль), кількість реалізованих УР та кількість помилкових (зайвих) натиснень на педаль. Останній показник можна розглядати як критерій ефективності поведінки тварин, спрямованої на одержання позитивного підкріплення. У відкритому полі визначали низку показників, що відбивають рівень тривожності та збудливості тварин.

Тестування у човниковій камері опромінених тварин показало зменшення кількості УР, подовження ЛП, зменшення швидкості навчання тварин і зниження сталості набутих стереотипів, ознаки загального пригнічення ВНД. При цьому, за даними регресійного аналізу, в усіх випадках цей негативний вплив визначено як вірогідний.

Зміни показників виявлені і за результатами тестування тих самих тварин в камері Скіннера. Так, у опромінених тварин знайдено тенденцію до зниження рівня загальної оперантної активності і кількості реалізованих умовних рефлексів і водночас вірогідне зростання кількості "зайвих" натиснень на педаль — тобто зменшення ефективності поведінки, спрямованої на одержання підкріплення. Тестування тварин у відкритому полі будь-яких певних змін у опромінених тварин не виявило.

Таким чином, за результатами використаних поведінкових методів було виявлено, що застосована доза опромінення призводить до тривалого і вірогідного погіршення рівня умовнорефлекторної діяльності тварин. При цьому результати тестування тварин в човниковій камері виявилися більш інформативними, ніж у разі застосування камери Скіннера.

Оскільки у разі використання човникової та скіннеровської камер результати були схожі (погіршення показників і певна корекція їх у разі застосування чорниці) можна було очікувати наявність зв'язку між показниками, одержаними за допомогою цих двох методик. Однак проведений кореляційний аналіз виявив, слабкий, але вірогідний зв'язок — коефіцієнт кореляції становив 0,3–0,4. Тобто, показники поведінки тварин у човниковій та скінеровській камерах віддзеркалюють різні аспекти вищої нервової діяльності.

На тлі погіршення практично усіх показників у опромінених тварин, у разі згодовування чорниці, їхній рівень показників практично не відрізняється від такого в контролі як за результатами тестування в човниковій, так і в скіннеровській камерах. На рис. 9.4 наведені кумулятивні графіки, які відображають динаміку кількості УР і 1-УР в контролі та експериментальних групах.

За результатами тестування тварин в човниковій камері, у опромінених тварин, яким згодовували чорницю, різниця з контролем практично не визначається, тоді як рівень вірогідності впливу опромінення на обидва показники досить високий: $p<0,00001$ (за даними регресійного аналізу). При цьому вплив самої чорниці не виявлено. Однак вірогідними виявилися коефіцієнти взаємодії впливів використаного засобу і опромінення, а відповідний коефіцієнт рівняння множинної регресії має знак протилежний знаку коефіцієнта чинника опромінення. Аналогічні результати одержані і для інших показників, що їх визначали під час досліджень.

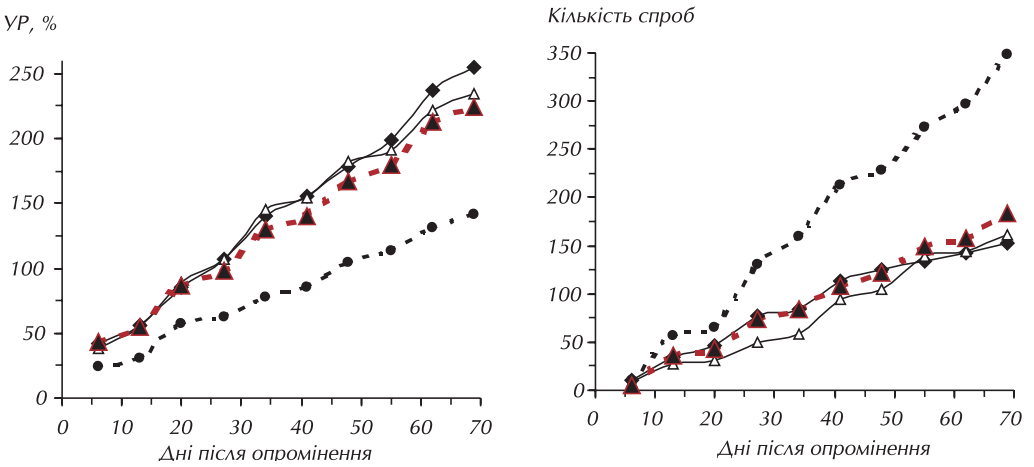


Рисунок 9.4 — Вплив чорниці на кумулятивні показники кількості УР (ліворуч) та кількості спроб до 1-го УР (праворуч) за результатами тестування тварин у човниковій камері

Подібні за напрямком зміни виявлені й за результатами тестування тих самих тварин в камері Скіннера: усі негативні тенденції, визначені в опромінених тварин, практично усувалися за умов згодовування чорниці. На рис. 9.5 наводяться графіки динаміки кількості реалізованих УР і кількості "зайвих" натиснень на педаль. Для першого з цих показників зміни, спричинені опроміненням, виявилися у вигляді невірогідних змін, але й вони усувалися у разі застосування чорниці. Щодо другого показника, то він вірогідно зростає у опромінених тварин (зниження ефективності) і не відрізняється від контролю за умов згодовування чорниці.

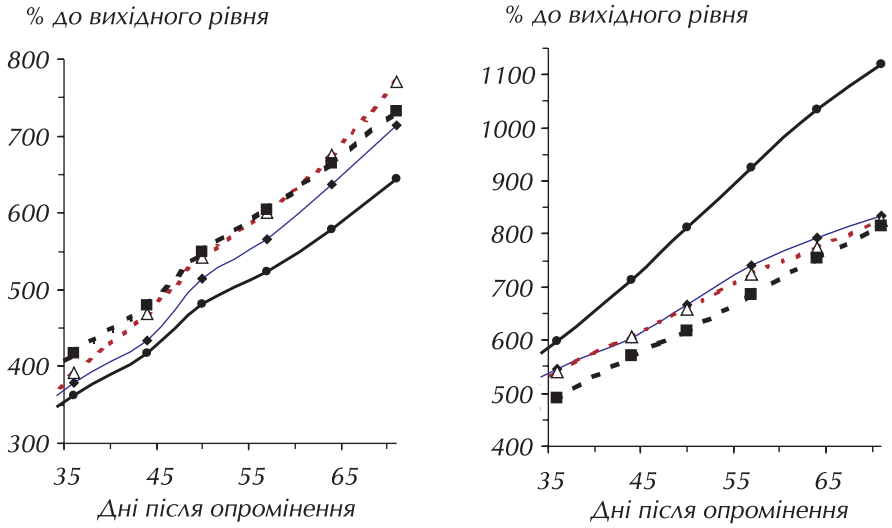


Рисунок 9.5 — Вплив чорниці на кумулятивні показники реалізованих УР (ліворуч) та кількості "зайвих" натиснень на педаль (праворуч) — ефективність поведінкових актів. Тестування тварин у камері Скіннера. Вплив опромінення (за даними регресійного аналізу) на показник ефективності поведінкових актів вірогідний — $p < 0{,}0001$

Таким чином, дослідження з різними антиоксидантами, проведені за умов опромінення тварин різними дозами, показали принципову можливість за допомогою цих засобів зменшувати порушення, спричинені опроміненням. Виходячи з цього, можна дійти висновку щодо провідної ролі оксидантних механізмів в розгортанні цих ефектів опромінення. Водночас відомо, що додавання до складної та внутрішньо збалансованої природної системи антиоксидантного захисту одного чи більшої кількості антиоксидантів може викликати й негативні наслідки [41–43].

З іншого боку, позитивний ефект може бути одержаний там, де його важко очікувати, якщо виходити тільки зі здатності антиоксидантів до інактивації вільних радикалів. Так, є повідомлення щодо успішного застосування антиоксидантів за багато років після аварії на ЧАЕС у осіб, які зазнали впливу комплексу її чинників [44–45]. Доцільність і ефективність використання антиоксидантних засобів у віддалені після опромінення терміни можна обґрунтувати, по-перше, тим, що антиоксиданти виявляють низку властивостей, безпосередньо не пов'язаних з їхньою антирадикальною активністю [43, 46, 47], зокрема, позитивним впливом на відновлювальні процеси, здатністю підвищувати ефективність систем антиоксидантного захисту тощо [32].

У разі тривалого впливу іонізуючого випромінювання може розвинутися стан хронічного оксидантного стресу [48]. Це безпосередньо стосується осіб, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях. При цьому, як показали спеціальні дослідження, харчування цих людей (як і взагалі в Україні) є незадовільним, вкрай незбалансованим. При цьому кількість деяких антиоксидантів в раціонах значно нижча за оптимальну. За цих умов додаткове введення антиоксидантів виглядає цілком обґрунтованим і особливо доцільним. Однак, і за відсутності опромінювання можна очікувати розвиток хронічного оксидантного стресу, якщо організм зазнає постійного впливу інших несприятливих чинників, наприклад, психоемоційного стресу. З цієї точки зору можна розглядати і дані щодо психоневрологічних розладів в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії [2–4] на тлі порушень окиснювально-антиокиснювального гомеостазу та активації гипофіз-кортикоадреналової системи в осіб цього контингенту [25, 49].

Повертаючись до результатів проведених нами експериментів, зазначимо, що, можливо, віддалені радіаційні ефекти, які ми спостерігали після опромінення, є не безпосередньою реакцією на одноразове опромінення, а модифікованою опроміненням реакцією на стресове навантаження. Такий висновок виглядає логічним з огляду на більш високу інформативність методу із використанням човникової камери (психо-больовий стрес) у порівнянні з камерою Скіннера та методом відкритого поля; в двох останніх випадках больовий подразник відсутній. Зазначимо, що у деяких серіях досліджень (зокрема, з β-каротином) у неопромінених тварин, які одержували антиоксидантний засіб, реєструвалися більш високі у порівнянні з контролем показники. Це можна пояснити інтенсифікацією вільнорадикальних процесів в зв'язку з тестуванням, і зменшенням впливу оксидантного стресу за допомогою застосованого антиоксиданта. Взагалі, за даними літератури, порушення окиснювально-антиокиснювального гомеостазу викликає будь-який стрес, зокрема і психоемоційний [50]. Виходячи з усього викладеного вище, питання щодо доцільності та визначення оптимальних термінів застосування антиоксидантів за умов впливу комлексу різних стресових чинників, зокрема радіаційного, виглядає перспективним напрямом досліджень і потребує спеціального вивчення.

Узагальнюючи розглянуті вище результати проведених нами експериментальних досліджень можна дійти таких основних висновків:

1) за показниками поведінкових реакцій тварин ЦНС реагує на одноразове тотальне опромінення вже за доз, що дорівнюють 0,05 Гр: тривалі функціональні зрушення визнача-

ються принаймні протягом двох місяців; 2) для усіх показників, що визначалися, виявлена нелінійна дозова залежність, що має трифазний характер: несталість ефектів до 1 Гр, зростання показників відносно контролю в діапазоні доз від 1 до 4 Гр і зниження рівня усіх показників за доз, що перевищують 4–5 Гр; 4) виявлено вплив сезонного чинника: у весняно-літній період на тлі зниженого вихідного рівня показників реакції на опромінення (за доз до 2 Гр) більш виразні, ніж в осінньо-зимовий; 5) антиоксиданти та антиоксидантні комплекси природного походження значно зменшують чи повністю усувають реакції, спричинені опроміненням, що опосередковано підтверджує провідну роль вільнорадикальних процесів у радіаційно обумовлених реакціях центральної нервової системи; 6) віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання визначаються не тільки його безпосереднім впливом, але й через модифікацію поведінкових реакцій, що супроводжуються додатковим стресовим навантаженням (у наших дослідженнях — емоційно-больовим, пов'язаним з тестуванням тварин).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 1988. — 424 с.
2. Состояние нервной системы и психическое здоровье персонала зоны отчуждения / *А.И. Нягу, К.Н. Логановский, К.Л. Юрьев и др.* // В XXI столітті з безпечними ядерними технологіями: Тез. доп. V щорічної наук.-практ. конф. Міжнародного Чорнобильського центру. Славутич, 12–14 вересня 2001. — Славутич: Славутицька лабораторія міжнародних досліджень та технологій, 2001. — С. 156–157.
3. Ураження нервової системи в потерпілих унаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС / *Т.С. Міщенко, І.В. Здесенко, Л.Я. Романова, Т.В. Криженко* // Укр. радіол. ж. — 2002. — Т. 10, Вип. 1. — С. 84-85.
4. *Сысоев В.Н., Борисова Е.Д., Рыбина Л.А.* Диагностика психофизиологических нарушений в отдаленном периоде действия комплекса факторов радиационной аварии // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. — СПб: ООО "Изд-во Фолиант", 2004. — С. 204–206.
5. *Lent R., Schmidt S.L.* Dose-depend occurrence of the aberrant longitudinal bandle in the brains of mice born acallosal after prenatal gamma irradiation // Dev. Brain Res. — 1985. — Vol. 25, № 1. — P.127–132.
6. *Schull W.J., Norton S., Jensh R.P.* Ionizing radiation and the developing brain // Neurotoxicol/ Teratol. — 1990. — Vol. 12, № 3. — P. 249–260.
7. Irradiation effects on corticogenesis/ *V.V. Varetsky, O.G. Rakochi, I.R. Dmitrieva, T.N. Visotskaya* // Health effects of Chornobyl accident: Monograph in 4 parts / *Eds. A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Bazyka.* — Kyiv: DIA, 2003. — P. 177–185.
8. *Эйдус Л.Х.* Общность свойств радиационных эффектов, специфичных для действия малых доз на клетки // III з'їзд з радіаційних досліджень (радіобіологія і радіоекологія). Київ, 21–25 травня 2003 р. — К.: Фітосоціоцентр, 2003. — С. 80.
9. *Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание, 2000. — 344 с.
10. *Кимельдорф Д., Хант Э.* Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы. — М.: Атомиздат, 1969. — 320 с.
11. *Давыдов Б.И., Ушаков И.Б.* Ионизирующие излучения и мозг. Поведенческие с структурно-функциональные паттерны // Итоги науки и техники. Сер. Радиац. биология. — М.: ВИНИТИ, 1987. — 329 с.
12. *УшаковИ.Б., КарповВ.Н.* Мозг и радиация (К столетию радионейробиологии). — М.: Изд-во ГНИИИ АиКМ, 1997. — 76 с.
13. *Winsauer P.J., Bixler M.A., Mele P.C.* Differential effects of ionizing radiation on the acquisition and performance of response sequences in rats // Neurotoxicology.Summer. – 1995. – Vol. 6, № 2. – P. 257-269.
14. *Mele P.C., McDonough J.H.* Gamma radiation-induced disruption in schedule-controlled performance in rats. // Neurotoxicology. — 1995. — Vol. 16, № 3. – P. 497–510.
15. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с.
16. Критерії оцінки ефективності протирадіаційних засобів за показниками стану центральної нервової системи / *М. Руднєв, В. Варецький, В. Малюк та ін.* - Методичні рекомендації. — К., 1997. — 24 с.
17. Спосіб виявлення умовно-рефлекторних ефектів стресових чинників / *В.В. Варецький, О.Г. Ракочі, Є.В. Тукаленко, І.Р. Дмитрієва.* — Пат. 71193 А, 7 G09B23/28. (Україна). — № 2003119897; Заявлено 04.11.03; Опубл. 15.11.04, Бюл. № 11.

18. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1975. — 295 с.
19. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах / *Е.Б. Бурлакова, А.Н. Голощапов, Г.П. Жижина, А.А. Конрадов* // Радиац. биол. Радиоэкол. — 1999, — Т. 39, № 1, — С. 26-34.
20. Системный ответ антиоксидантных ферментов на окислительный стресс, вызванный облучением в малых дозах / *Л. С. Вартанян, С. М. Гуревич, А. И. Козаченко и др.* // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2000. — Т. 40, № 3. — С. 285-291.
21. Експериментальні дослідження поведінкових реакцій за умов впливу іонізувального випромінення / *В. В. Варецький, О. Г. Ракочі, І. Р. Дмитрієва, Є. В. Тукаленко* // Чорнобиль. Зона відчуження / *Під ред. В.Г. Бар'яхтара.* — К.: Наукова думка, 2001. — С. 436-448.
22. Хемилюминесценция крови при радиационном воздействии / *Я.И. Серкиз, Н.А. Дружина, А.П. Хриенко и др.* — К: Наукова думка, 1989. — 176 с.
23. *Ahlersova E, Kassayova M, Ahlers I.* Serum melatonin, corticosterone and thyroid hormones in irradiated rats: effect of exposure during various times of day and of light regimen // J. Physiol. Pharmacol. — 1997. — Vol. 48, № 3. — P. 435–442.
24. Влияние ионизирующего излучения на морфофункциональное состояние эндокринных органов и печени / *Л.А. Порохняк-Гановская, Л.П. Деревянко, Л.А. Горчакова и др.* // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Кн. 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы. — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — С. 34–53.
25. *Коваленко А.Н.* Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. — К., 1998. — 181 с.
26. *Кудряшов Ю.Б., Беренфельд Б.С.* Радиационная биофизика. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984. — 302 с.
27. *Pereira C, Santos M. S, Oliveira C.* Involvement of oxidative stress on the impairment of energy metabolism induced by A beta peptides on PC12 cells: protection by antioxidants // Neurobiol. Dis. — 1999. — № 6. — P. 209–219.
28. *Behl C.* Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 1999. — Vol. 69, № 3. — P. 213–219.
29. *Величковский Б. Т.* Свободнорадикальное окисление как связующее звено ранней и длительной адаптации к факторам окружающей среды // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 2001. — № 6. — С. 45–52.
30. Oxidative stress, redox, and the tumor microenvironment / *J.A. Cook, D. Gius, D.A. Wink et al.* // Semin. Radiat. Oncol. — 2004. – Vol. 14, № 3. — P. 259–266.
31. *Karageuzyan K.G.* Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment // Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy. — 2005. — Vol. 4, № 1. — P. 85–98.
32. *Weiss J.F., Landauer M.R.* Environmental and Nutritional Interactions Antioxidant Nutrients and Environmental Health. Part C. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals // Toxicology. — 2003. — Vol. 32. — P. 1–20.
33. *Nair C.K.K., Parida D.K., Nomura T.* Radioprotectors in radiotherapy // J. Radiat. Res. — 2001. — Vol. 42. — P. 21–37.
34. Антиоксидантні препарати, що використовувалися для корекції порушень гомеостазу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС / *Л.М. Овсяннікова, С.М. Альохіна, О.В. Носач, О.В. Дробинська* // Антиоксидантні властивості природних сполук в умовах впливу іонізуючого випромінювання. — К, 2001. — С. 99–104.
35. *Ярмоненко С.П.* Теперь об этом нужно рассказать // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2005. — Т. 50, № 1. — С. 74–80.
36. Effects of heavy particle irradiation and diet on amphetamine- and lithium chloride-induced taste avoidance learning in rats / *B.M. Rabin, B. Shukitt-Hale, A. Szprengiel, J.A. Joseph* // Brain Res. — 2002. — Vol. 953, № 1-2. — P. 31–36.
37. Антиоксиданты в профилактике и коррекции нарушений высшей нервной деятельности при воздействии малых доз ионизирующей радиации / *В.В. Варецкий, А.Г. Ракочи, Е.В. Тукаленко, И.Р. Дмитриева* // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. — СПб: ООО "Изд-во Фолиант", 2004. — С. 222–223.
38. Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer disease model / *J.A. Joseph, N.A. Denisova, G. Arendash et al.* // Nutr. Neurosci. — 2003. — № 3. — P. 153–162.
39. Feeding rats diets enriched in lowbush blueberries for six weeks decreases ischemia-induced brain damage / *M.I. Sweeney, W. Kalt, S.L. MacKinnon et al.* // Nutr. Neurosci. — 2002. — № 6. — P. 427–431.
40. Чорниця — перспективний засіб антиоксидантної фітотерапії радіаційно зумовлених порушень стану вищої нервової діяльності / *В.В. Варецький, О.Г. Ракочі, Є.В. Тукаленко, І.Р. Дмитрієва*// X конґрес світової федерації лікарських товариств: Тези доп. — Чернівці–Київ–Чікаго, 2004. — С. 75.

41. *Бутилін В.Ю., Шептицька А.М.* Профілактична ефективність антиоксидантної терапії: світовий досвід тривалих досліджень // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Матер. симп. - Київ, 16-17 грудня, 1997 р. — К., 1997. — С. 50–52.
42. *Black H. S.* Pro-oxidant and anti-oxidant mechanism(s) of BHT and beta-carotene in photocarcinogenesis // Front Biosci. — 2002. — Vol. 7. — P. 1044–1055.
43. *Block K.I.* Antioxidants and cancer therapy: furthering the debate // Integr. Cancer Ther. — 2004. — Vol. 3, № 4. — P. 342–348.
44. Effect of natural beta-carotene supplementation in children exposed to radiation from the Chernobyl accident / *A. Ben-Amotz, S. Yatziv, M. Sela et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — Vol. 37. — P. 187–193.
45. Профилактика отдаленных последствий радиационного поражения посредством длительного применения антиоксидантов природного (ламинарии, экстракты хвои) и синтетического (производные 1,4-дигидропиридина) происхождения / *Е.В. Иванов, Г.Н. Меркушев, И.К. Романович и др.* // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. — СПб: ООО "Изд-во Фолиант", 2004. — С. 240–241.
46. Diet as a factor in behavioral radiation protection following exposure to heavy particles / *B.M. Rabin, B. Shukitt-Hale, J. Joseph et al.* // Todd. Gravit. Space. Biol. Bull. — 2005. — Vol. 18, № 2. — P. 71–77.
47. *Laurent C., Pouget J.P., Voisin P.* Modulation of DNA damage by pentoxifylline and alpha-tocopherol in skin fibroblasts exposed to Gamma rays // Radiat. Res. — 2005. — Vol. 164, № 1. — P. 63–72.
48. *Robbins M.E, Zhao W.* Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review // Int. J. Radiat. Biol. — 2004. — Vol. 80, № 4. — P. 251–259.
49. Antioxidant defense and trace element imbalance in patients with postradiation syndrome: first report on phase I studies / *A.O. Kumerova, A.G. Lece, A.P. Skesters et al.* // Rainsford. KD Biol. Trace. Elem. Res. — 2000. — Vol. 77, № 1. — P. 1–12.
50. Links Coenzyme Q10-containing composition (Immugen) protects against occupational and environmental stress in workers of the gas and oil industry / *L. Korkina, I. Deeva, G. Ibragimova et al.* // Biofactors. — 2003. — Vol.18, № 1–4. — P. 245–254.

(В.В. Варецький, О.Г. Ракочі, А.М. Яніна, Є.В. Тукаленко, І.Р. Дмитрієва)

9.2. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

НЕПУХЛИННА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА СМЕРТНІСТЬ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про негативні зміни у стані здоров'я УЛНА на ЧАЕС за роки, що пройшли після аварії — високий рівень захворюваності та смертності [1, 2]. До цього часу мало вивченими залишаються епідеміологічні особливості формування непухлинної захворюваності [3], тому поряд із вивченням і оцінкою очікуваних радіаційно-індукованих стохастичних онкологічних ефектів, актуальними є епідеміологічні дослідження розвитку непухлинної патології.

Епідеміологічний аналіз непухлинної захворюваності в залежності від дози зовнішнього опромінення всього тіла показав, що частота розвитку гіпертонічної хвороби та цереброваскулярних розладів була достовірно більш високою ($p<0,05$) серед УЛНА з дозою зовнішнього опромінення всього тіла в інтервалі 0,25–0,7 Гр [4]. Було встановлено, що розвиток непухлинної патології в УЛНА 1986-1987 рр. обумовлений не тільки іонізуючим опроміненням у дозах до 1 Гр [5], але й впливом комплексу факторів нерадіаційної природи (психо-соціального, професійного та іншого характеру). Виходячи з наведеного, епідеміологічні дослідження стану здоров'я УЛНА на ЧАЕС є актуальною проблемою, яка має важливе значення для радіаційної медицини і біології.

Для вивчення особливостей формування непухлинної захворюваності та смертності УЛНА, визначення пріоритетних форм патологій, які мають важливу прогностичну значимість для їх здоров'я і працездатності, був використаний когортний метод епідеміологічних досліджень. В досліджувану когорту входили УЛНА 1986–1987 рр. (чоловіки), що перебувають на обліку в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ), мають дози зовнішнього опромінення всього тіла, а також проходили щорічне медичне обстеження впродовж всього періоду спостереження.

Аналіз залежності непухлинної захворюваності та смертності від непухлинних хвороб у досліджуваній когорті проводили у вікових групах <40 та >40 років. Кількісний розподіл досліджуваної когорти УЛНА 1986-1987 рр. за віком на момент участі в ЛНА наведено в табл. 9.3 (за даними ДРУ).

Таблиця 9.3 — Кількісний розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. досліджуваної когорти за віком на момент участі в ЛНА (за даними ДРУ)

Кількість УЛНА досліджуваної когорти (чол.)	Вікова група (років)				
	18–29	30–39	40–49	50–59	60 і >
68145	30102	29590	5456	2597	400

Основну чисельність когорти становили УЛНА, вік яких на момент участі в ЛНА знаходився в межах 18–49 років (95,6%). У віці до 40 років згруповано 91,6% осіб із досліджуваної когорти.

Розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. в залежності від дози зовнішнього опромінення всього тіла наведено на рис. 9.6 (за даними ДРУ)

В інтервалі доз зовнішнього опромінення всього тіла 0,05–0,249 Гр знаходиться 77,8% УЛНА 1986–1987 рр., 1 1,4% мають дози опромінення <0,05 Гр і 10,8% — 0,25–0,7 Гр. За контроль прийнята група УЛНА з дозою зовнішнього опромінення всього тіла <0,05 Гр.

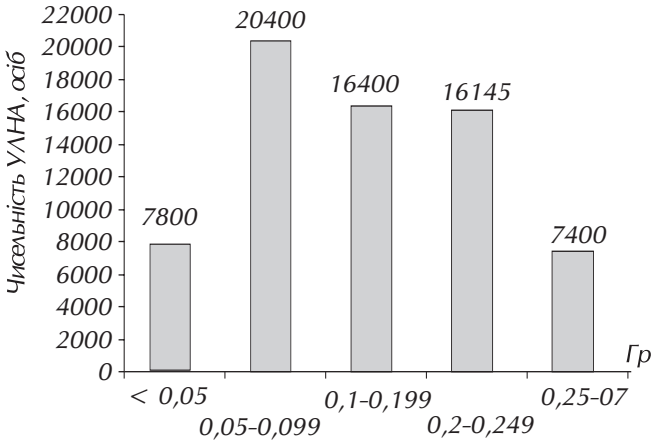


Рисунок 9.6 — Розподіл УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. (чоловіків) в залежності від дози зовнішнього опромінення всього тіла (за даними ДРУ)

Для розробки моделей розрахунку радіаційних ризиків окремих класів і нозологічних форм непухлинної захворюваності та смертності від непухлинних хвороб УЛНА 1986–1987 рр. був використаний багатомірний аналіз — модель множинної логістичної регресії [6]. При побудові логістичних моделей захворюваності основним методом для отримання статистичних оцінок параметрів моделі є метод максимальної правдоподібності:

$$L(\beta) = \Sigma\left[\rho \ln(Y) + (1-\rho)\ln(1-Y)\right], \quad (1)$$

де $L(\beta)$ — функція максимальної правдоподібності; ρ — вихідна змінна (відгук); Y — очікувана імовірність захворювання, яка визначається як:

$$Y = (e^{z})/(1+e^{z}), \qquad (2)$$

де β — вектор регресійних коефіцієнтів; z — вектор факторів.

Для подальшого аналізу були використані пакети статистичних програм SYSTAT, EPICURE, EGRET.

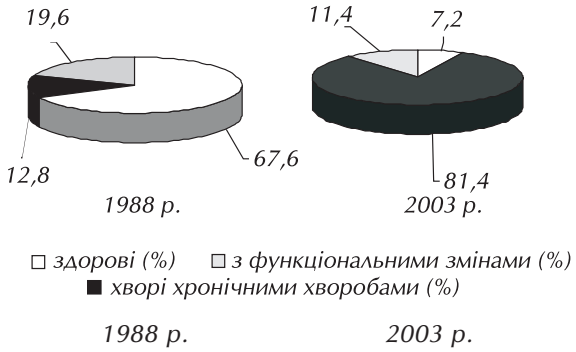


Рисунок 9.7 — Динаміка інтегральних показників стану здоров'я УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. (за даними ДРУ)

Проведені дослідження свідчать про стійкі негативні зміни у стані здоров'я УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. За 17-річний період після аварії частка здорових осіб із даної категорії постраждалого населення зменшилась в 9,4 рази (рис. 9.7) за рахунок загальних соматичних хвороб, переважно непухлинних форм хронічної патології, які на даний час є основними причинами смертності УЛНА.

Результати дескриптивного аналізу даних про непухлинну захворюваність УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. (рис. 9.8) показують, що не дивлячись на хвилеподібний характер формування непухлинної захворюваності має місце зростання її показників упродовж всього періоду спостереження відносно показників 1988 р. З 2000 р. відзначається стабілізація первинної захворюваності досліджуваного контингенту на фоні неухильного зростання поширеності непухлинних хвороб.

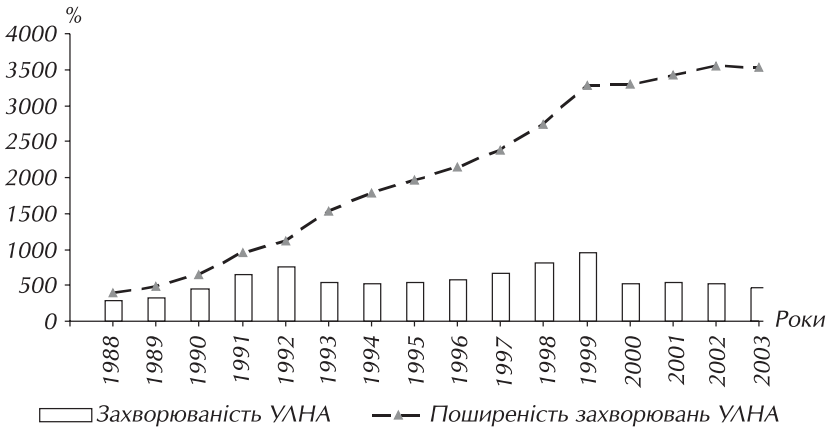


Рисунок 9.8 — Динаміка захворюваності і поширеності непухлинних хвороб в УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. за 1988-2003 рр. (за даними ДРУ)

Це обумовлено загальним постарінням УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. з плином часу після аварії [7].

При аналізі динаміки непухлинної захворюваності за окремими класами хвороб (табл. 9.4) упродовж 1988–2003 рр. відзначено стабільно високі показники хвороб органів травлення, дихання, системи кровообігу, нервової системи і органів чуття, кістково-м'язової та ендокринної систем, які є основними причинами зростання смертності УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр.

Таблиця 9.4 — Динаміка непухлинної захворюваності УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за період 1988-2003 рр.(‰) за деякими класами хвороб (за даними ДРУ)

Роки спостереження / (Код МКХ-9)	КЛАСИ ХВОРОБ									
	Ендокринної системи	Крові та кровотворних органів	Психічні розлади	Нервової системи і органів чуття	Системи кровообігу	Органів дихання	Органів травлення	Сечостатевої системи	Шкіри і підшкірної клітковини	Кістково-м'язової системи
	240,0-279,9	280,0-289,9	290,0-319,9	320,0-389,9	390,0-459,9	460,0-519,9	520,0-579,9	580,0-629,9	680,0-709,9	710,0-739,9
1988	10,1	0,6	10,9	34,0	17,4	134,8	24,9	3,6	8,4	15,7
1989	13,2	0,6	14,6	51,7	38,8	140,7	44,2	6,2	7,9	26,4
1990	33,3	1,8	19,8	67,4	49,9	130,6	58,1	7,4	5,9	37,1
1991	47,6	3,7	33,0	136,7	82,4	151,0	95,3	11,0	7,1	53,8
1992	58,7	2,7	33,0	172,4	119,9	165,8	138,4	15,6	9,3	74,1
1993	37,8	2,1	12,1	84,0	68,0	151,4	81,2	12,9	8,0	60,2
1994	34,8	2,4	8,2	82,0	68,4	145,8	74,3	13,7	8,2	58,3
1995	34,8	1,7	8,6	92,0	63,5	145,6	72,4	14,1	8,9	57,8
1996	35,3	2,6	8,9	84,0	75,8	147,8	84,5	16,8	9,3	62,6
1997	43,7	3,9	9,2	94,9	85,9	175,3	103,1	19,9	9,4	68,4
1998	45,6	3,9	10,2	100,4	99,7	188,2	114,9	22,7	10,2	77,5
1999	38,4	2,8	7,1	120,0	118,8	209,1	161,4	28,5	8,4	100,7
2000	34,1	3,5	5,8	68,5	74,2	114,9	81,7	16,4	7,1	54,2
2001	31,9	3,0	4,0	69,7	79,0	99,4	91,5	19,2	7,1	62,6
2002	36,5	2,7	3,3	82,5	96,3	45,3	145,6	25,1	2,3	57,7
2003	28,5	2,5	2,5	63,7	87,3	39,7	138,2	22,0	2,0	56,7

Головним показником здоров'я популяції є середня тривалість життя, опосередкованим показником якої служить коефіцієнт смертності [8]. В роботі [9] показано, що до 1995 р. смертність від непухлинних хвороб в когорті УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. досягла популяційних показників працездатного населення України. Проведені нами дослідження (рис. 9.9) свідчать, що в період з 1988 по 1998 рр. спостерігається щорічне зростання смертності від непухлинних хвороб УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. За цей же проміжок часу смертність УЛНА виросла у 4 рази і становила 8,5‰ (1998 р.). В 2002–2003 рр. відзначається пік смертності (10‰), який пов'язаний у тому числі із постарінням осіб досліджуваної когорти.

Аналіз причин смертності від непухлинних хвороб (табл. 9.5) показує, що суттєвий вплив на формування смертності мають хвороби системи кровообігу, органів травлення та ендокринної системи, які є основними причинами зростання смертності в 2002–2003 рр.

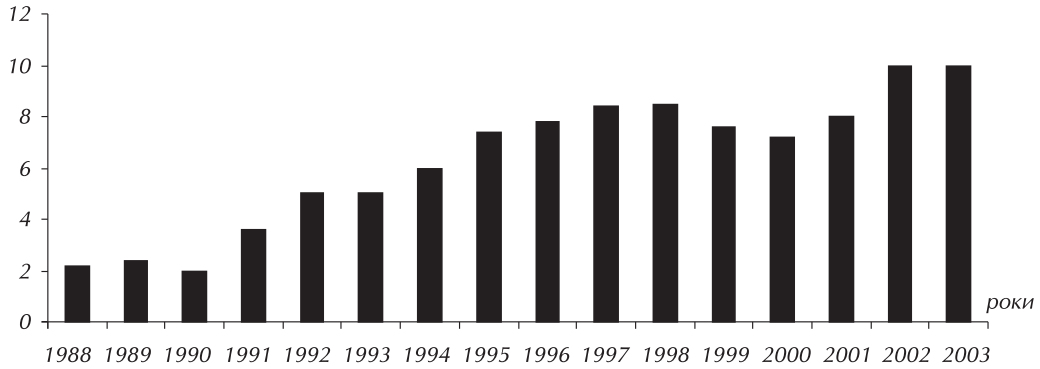


Рисунок 9.9 – Динаміка смертності від непухлинних хвороб УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. за 1988-2003 рр.

Таблиця 9.5 – Динаміка смертності (‰) від непухлинних хвороб УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. за період 1988–2003 рр.

Роки спостереження / (Код МКХ-9)	КЛАСИ ХВОРОБ									
	Ендокринної системи	Крові та кровотворних органів.	Психічні розлади	Нервової системи і органів чуття	Системи кровообігу	Органів дихання	Органів травлення	Сечостатевої системи	Шкіри і підшкірної клітковини	Кістково-м'язової системи
	240,0–279,9	280,0–289,9	290,0–319,9	320,0–389,9	390,0–459,9	460,0–519,9	520,0–579,9	580,0–629,9	680,0–709,9	710,0–739,9
1988	0,1	–	0,5	0,3	3,1	0,5	0,3	–	–	–
1989	0,3	–	0,3	0,2	5,7	0,3	0,6	–	–	–
1990	0,1	–	0,1	–	6,8	0,4	0,7	0,3	–	–
1991	0,4	–	0,4	0,8	8,5	0,7	1,6	0,7	–	–
1992	0,1	–	0,6	1,3	13,4	0,6	2,6	0,4	–	–
1993	0,4	–	0,9	0,7	12,6	1,0	1,9	0,2	–	–
1994	0,3	–	1,0	0,9	17,8	1,4	2,4	0,4	–	–
1995	0,3	–	0,9	2,9	30,6	3,8	4,9	0,8	–	–
1996	7,5	–	1,4	2,7	23,0	2,3	6,5	0,9	–	–
1997	1,5	–	1,7	1,7	35,7	3,2	7,2	1,1	–	–
1998	0,4	–	0,8	2,3	39,5	3,3	7,4	1,1	–	–
1999	0,12	0,02	0,14	0,35	5,2	0,6	2,8	0,12	0,03	0,1
2000	0,19	0,01	0,11	0,34	11,8	0,6	2,0	0,15	0,05	0,1
2001	0,86	0,01	0,17	0,36	15,6	0,7	4,0	0,10	0,01	0,1
2002	4,2	0,02	0,04	2,9	44,4	0,5	10,7	0,1	0,05	0,09
2003	4,6	–	0,12	2,3	46,2	0,8	11,1	0,12	0,03	0,11

Використовуючи метод багатомірного аналізу [6] розроблено моделі розрахунку і порівняльної оцінки впливу факторів віку на момент обстеження, дози зовнішнього опромінення всього тіла та періоду після опромінення на формування відносного ризику (RR)

розвитку непухлинної захворюваності в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. Отримані результати наведені нижче:

Гіпертонічна хвороба

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1(1/\log(doza) + \beta_2 vozr + \beta_3 time + \beta_4\sqrt{\log(vozr)})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1(1/\log(doza) + \beta_2 vozr + \beta_3 time + \beta_4\sqrt{\log(vozr)})}, \quad (3)$$

Ішемічна хвороба серця

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \log(doza) + \beta_2 vozr + \beta_3 time + \beta_4 (doza * vozr))}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \log(doza) + \beta_2 vozr + \beta_3 time + \beta_4 (doza * vozr))}, \quad (4)$$

Цереброваскулярна патологія

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 doza + \beta_2 vozr + \beta_3 time + \beta_4 1/\log(doza^2))}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 doza + \beta_2 vozr + \beta_3 time + \beta_4 (1/\log(doza^2))}, \quad (5)$$

Нервової системи і органів чуття

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 doza + \beta_2 vozr + \beta_3 time)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 doza + \beta_2 vozr + \beta_3 time)}, \quad (6)$$

де RR — відносний ризик захворюваності; doza — порядковий номер групи, в яку входить індивідуальна доза зовнішнього опромінення всього тіла, Гр; vozr — порядковий номер групи, в яку входить вік УЛНА на момент обстеження; time — порядковий номер групи, в яку входить час перебування під ризиком, роки; β_1–β_3 — коефіцієнти регресійної моделі.

За розробленими математичними моделями (3–6) проведено розрахунки коефіцієнтів відносного ризику (RR) розвитку вказаних класів і нозологічних форм непухлинної захворюваності з 95% довірчим інтервалом (ДІ) в залежності від віку на момент обстеження, вибраних етапів після аварії та дози зовнішнього опромінення всього тіла (в порівнянні з дозовою групою <0,05 Гр) в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. Отримані результати наведені на рис. 9.10.

Гіпертонічна хвороба (код МКХ-9-401-405)

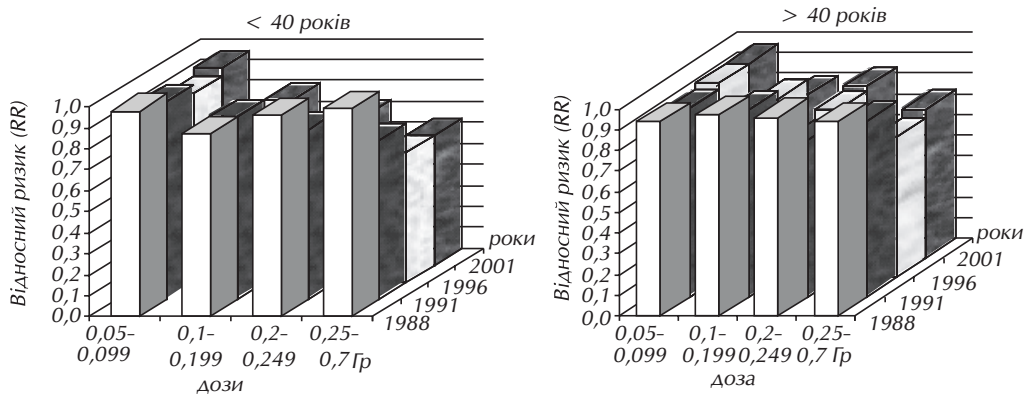


Рисунок 9.10 — Динаміка відносного ризику (RR) розвитку гіпертонічної хвороби УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр.

Загальна смертність

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 doza + \beta_2\sqrt{(doza * vozr)})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 doza + \beta_2\sqrt{(doza * vozr)})}, \quad (7)$$

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1\sqrt{(doza * time)})}{1+\exp(\beta_0 + \beta_1\sqrt{(doza * time)})}, \quad (8)$$

Смертність від хвороб системи кровообігу

$$RR = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1\sqrt{(doza * vozr) + \beta_2 / time)}}{1+\exp(\beta_0 + \beta_1\sqrt{(doza * vozr) + \beta_2 / time)}}, \quad (9)$$

За математичними моделями (7–9) проведено розрахунки коефіцієнтів відносного ризику розвитку загальної смертності та смертності від хвороб системи кровообігу. Отримані результати наведені на рис. 9.11, 9.12.

Проведений аналіз показує, що надлишковий відносний ризик отримано для смертності від хвороб системи кровообігу при всіх розглянутих факторах та загальної смертності (у віці >40 років). В обох випадках коефіцієнти при RR розвитку смертності при дозах зовнішнього опромінення всього тіла 0,25-0,7 Гр вищі ніж при дозах < 0,25 Гр.

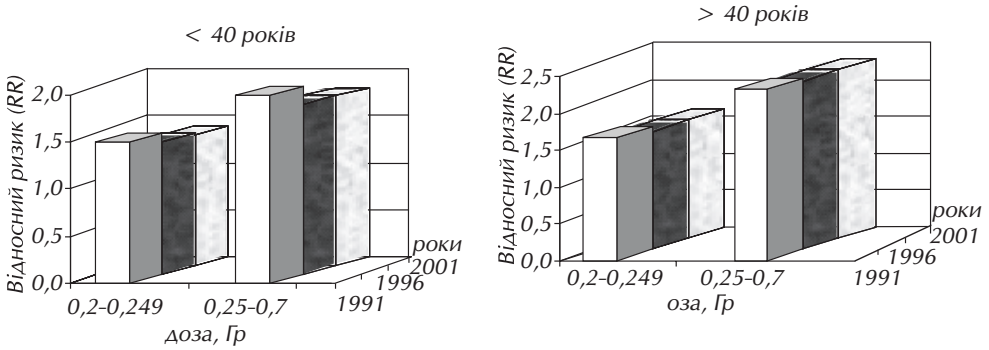


Рисунок 9.11 — Динаміка відносного ризику (RR) розвитку смертності від хвороб системи кровообігу УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. в залежності від віку на момент обстеження і дози зовнішнього опромінення всього тіла

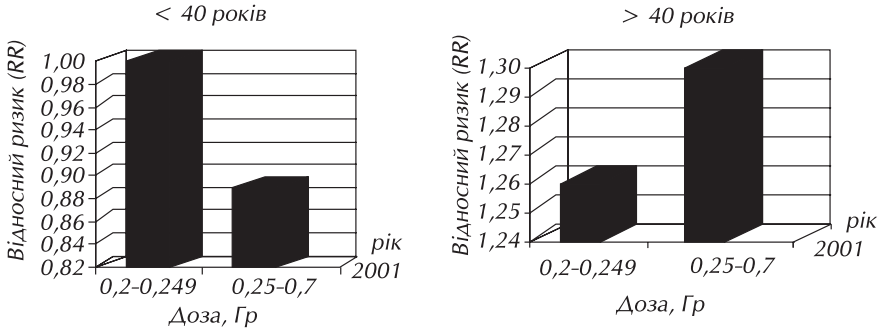


Рисунок 9.12 — Динаміка відносного ризику (RR) розвитку загальної смертності УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. в залежності від віку на момент обстеження і дози зовнішнього опромінення всього тіла за 2001 р.

В табл. 9.6 наведено результати оцінки параметрів дозової залежності (ERR) загальної смертності та смертності від хвороб системи кровообігу в УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр.

З табл. 9.6 видно, що статистично значима дозова залежність отримана як для загальної смертності у віковій групі понад 40 років ($p<0,001$), так і для смертності від хвороб системи кровообігу ($p<0,001$) незалежно від розглянутої дози опромінення всього тіла і віку УЛНА на момент обстеження.

Таблиця 9.6 — Оцінка параметрів дозової залежності (ERR) загальної смертності та смертності від хвороб системи кровообігу УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. за 2001 р.

Код МКХ-9	Ексцес відносного ризику — ERR (1/Гр)			
	0,2–0,249 Гр		0,25–0,7 Гр	
	< 40 років	> 40 років	< 40 років	> 40 років
Загальна смертність (240,0-739,9)	не достовірно	0,44 (0,22;0,60)	не достовірно	0,64 (0,42;0,88)
Смертність від хвороб системи кровообігу (390,0-459,9)	0,89 (0,63;1,1)	0,64 (0,5;0,8)	1,1 (0,83;1,41)	0,88 (0,66;1,1)

Таким чином, дослідження динаміки здоров'я УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. відзначили зростання непухлинної патології за рахунок високих показників хвороб органів травлення, дихання, системи кровообігу, нервової системи і органів чуття, кістково-м'язової та ендокринної систем і смертності від хвороб системи кровообігу, органів травлення та ендокринної системи у післяаварійному періоді.

Проведений, з використанням математичного моделювання, аналіз дозової залежності непухлинної захворюваності та смертності від непухлинних хвороб дозволив встановити статистично достовірну дозову залежність для цереброваскулярної патології, хвороб нервової системи і органів чуття та загальної смертності від непухлинних хвороб і смертності від захворювань системи кровообігу.

Подальші роботи в цьому напрямку допоможуть зменшити невизначеності у кількісній інтерпретації отриманих результатів, а також уточнити вплив радіаційного фактору на формування непухлинної захворюваності та смертності від непухлинних хвороб за умови врахування факторів ризику як радіаційної, так і нерадіаційної природи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Епідеміологічні дослідження динаміки інвалідності і смертності серед учасників ліквідації Чорнобильської аварії / *В.О. Бузунов, В.М. Терещенко, Ю.С. Войчулене* // Гігієна населених місць. — К., 2002. — Вип. 39. — С. 218–228.
2. Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий / *В.К.Иванов и др.* — М.: Галанис, 1999. — 312 с.
3. Епідеміологічне дослідження непухлинної захворюваності учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. / *В.М. Терещенко, В.О. Бузунов, Ю.С. Войчулене, І.Б. Пущик* // Гігієна населених місць. — К., 2003. — Вип. 41. — С. 283–287.
4. Епідеміологічний аналіз непухлинної захворюваності УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. з урахуванням віку і дози зовнішнього опромінення всього тіла / *В.О. Бузунов, В.М. Терещенко, Ю.С. Войчулене, І.Б. Пущик* // 3-й З'їзд з радіаційних досліджень (радіобіологія і радіоекологія). Київ, 21–25 травня 2003 р. - К.: Фітосоціоцентр, 2003. — С. 208.
5. Епідеміологічний аналіз відносного ризику розвитку деяких форм хвороб системи кровообігу в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС / *В.М. Терещенко, В.О. Бузунов, Н.І. Стрій* // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: Тез. доп. наук. практ. конф., Київ, 21–22 квітня 2005 р. — К., 2005. — С. 165–167.
6. *Поллард Дж.* Справочник по вычислительным методам статистики: Пер. с англ. — М.: Финансы и статистика, 1982. — 344 с.
7. Результаты обследования ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (данные шестнадцатилетнего наблюдения) / *Н.Н. Прибылова, В.М. Сидорец, А.Ф. Неронов, А.Г. Овсянников* // Сб. работ 69 итоговой научн. сессии КГМУ и отделения медико-биол. наук Центрально-Черноземного науч. центра РАМН. — Курск., 2004. — Ч. 2. — С. 107–108.
8. *Булдаков Л.А.* О рисках лучевого и нелучевого воздействия // Энергия: Экон., техн., экол.-2003. — № 1. — С. 23–26.
9. Результаты и актуальные направления эпидемиологических исследований динамики здоровья участников ликвидации Чернобыльской аварии // Матер. науч. конф., Киев, 15–16 октября 1997 г., Чернобыльинформ. — К., 1999. — С. 134–143.

(В.О. Бузунов, В.М. Терещенко, Н.І. Стрій)

Розділ 10

ХВОРОБИ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ

10.1. ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА

Сучасний погляд на патогенез гіпертонічної хвороби в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи

Усі минулі роки після Чорнобильської катастрофи хвороби системи кровообігу (СК) домінують у загальній структурі захворюваності всіх категорій постраждалих. Найбільш поширені гіпертонічна хвороба (ГХ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) обумовлюють переважну більшість випадків серцевої недостатності. Смертність по причині саме цих хвороб займає перше місце в загальній структурі смертності. Вона перевищує в кілька разів смертність по причині новоутворень і в десятки разів — хвороб інших класів.

Історія вивчення гіпертонічної хвороби свідчить, що гіпотези її патогенезу регулярно зазнавали перегляду. Спочатку ГХ розглядали як морфологічну проблему, що обумовлена ураженням нирок або артеріолосклерозом. Подалі акценти змістилися на фізіологічні, клітинні і внутрішньоклітинні механізми. Сучасна концепція патогенезу ГХ розглядає цей процес як поліпатогенетичний. Вважають, що розвиток ГХ обумовлений взаємодією генетичних і зовнішніх (середовищних) чинників. Особливості взаємодії між ними викликають найбільше дискусійних питань. Гіпертонічну хворобу характеризує також множинність і різноманітність факторів, що обумовлюють її розвиток. Відомі на цей час фактори варіюють і постійно уточнюються.

В останнє десятиріччя пильної уваги набуває значимість забруднення навколишнього середовища внаслідок дії чисельних фізичних, хімічних чинників.

Проблема взаємодії між підвищеним артеріальним тиском і іонізуючим опроміненням. Зміни артеріального тиску (АТ) в осіб, що зазнали іонізуючого опромінення (ІО), відмічали, як тільки стали відомі його біологічні ефекти. Втім, проблема ця привертає увагу переважно після найбільш масштабної аварії на ЧАЕС.

При гострій променевій хворобі описують, відповідно до її фаз, короткочасну гіпертензію і наступну гіпотензію, яка може зберігатися кілька місяців після опромінення [1]. Вважають, що наступне підвищення АТ може бути пов'язане з розвитком склерозу нирок. У жертв атомного бомбардування зареєстровано велику кількість випадків артеріальної гіпертензії (АГ) [2]. З наведеними даними узгоджуються зміни АТ при променевій терапії [3, 4, 5]. У реконвалесцентів гострої променевої хвороби, що виникла в УЛНА на ЧАЕС, у перші два роки стан СК відповідав віковим нормативам, алёёе подалі у них спостерігалося зростання гіпертрофії міокарду. У більшості померлих у післяаварійний період причиною смерті стала серцева недостатність [24].

Незважаючи на те, що при атомних аваріях переважна більшість постраждалих зазнає дії ІО в діапазоні малих доз, вплив їх на розвиток ГХ дотепер залишається дискусійною проблемою. Деякі автори пишуть про можливість ушкодження судин, кардіоміоцитів, що призводить до ГХ або ІХС [6, 7, 8]. За іншими даними, ІО у діапазоні малих доз безпосередньо не впливає на розвиток ГХ [9, 10]. Вважають, що немає підстав очікувати детермінованих ІО

соматичних захворювань, якщо доза опромінення не перевищує 30 сЗв за рік, або 1,5 сЗв/рік протягом 50 років [11, 27].

Проведене нами співставлення змін добового моніторування АТ (ДМАТ) з дозами зовнішнього опромінення (ДЗО) показало, що у діапазоні до 25 сЗв переконливий кореляційний зв'язок не простежувався (r — 0,02–0,29; p>0,05). При перевищенні цього рівня вірогідно зростала варіабельність (В) артеріального тиску. В діапазоні доз 25–50 сЗв встановлена слабка кореляція для В АТ за добу і ніч (r = 0,35; p<0,05). Вагомий вплив мала тривалість праці у режимі експедиційної вахти. За таких умов приріст офісного АТ складав впродовж 3 років 11/7 мм рт. ст. Закономірна для УЛНА вираженість негативних спогадів про минулі події, особливо для тих, які одночасно були евакуйовані з міста Прип'ять, асоціювалася з недостатнім нічним зниженням, нічною гіпертензією, якщо інтегральний бал спогадів перевищував 10. При обстеженні робітників реакторного заводу [12] з середньою дозою 299,7 мЗв і стажем роботи 20,5±7,3 року, які хворіли на ГХ, також встановлені вірогідні відмінності варіабельності систолічного АТ (САТ) з контролем, однак переконливого кореляційного зв'язку персональних ДЗО з АТ не виявлено. При цьому автори звертають увагу на значимість змінного режиму праці в умовах підвищеного виробничого ризику.

Спадкова компонента. Проведені нами дослідження свідчать про суттєву роль у генезі ГХ в УЛНА на ЧАЕС спадкової компоненти. У 65,8% встановлено обтяжену спадковість. У їх родичів першої лінії також була гіпертонічна хвороба. Встановлена тісна кореляція між рівнем АТ у батьків та їх дітей [18]. На теперішній час переважає точка зору, що в основі наслідування схильності до ГХ лежить дефект не єдиного, а кількох генів, що мають відношення до регуляції кровообігу. Гіпертонічна хвороба розглядається як полігенне захворювання [13, 14, 15]. Найбільша кількість досліджень зосереджена на вивченні поліморфізму генів, що контролюють синтез компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС). Отримані дані про зв'язок ГХ з поліморфізмом генів ангіотензиногену, ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), рецепторів I типа ангіотензину I [17]. В числі генів, що беруть участь у розвитку ГХ, називають також гени рецепторів глюкокортикоїдів, інсуліну, бета- і альфа-2-адренорецепторів, гормону росту [14], і цей перелік не обмежує можливу участь інших генів. Дефекти генів далеко не однозначні в різних хворих на гіпертонічну хворобу. Особливості генетичних дефектів, що задіяні у підвищенні й стабілізації АТ в УЛНА на ЧАЕС, ще належить конкретизувати. Втім, у клінічних дослідженнях доведена можливість корекції у них АГ за рахунок впливу інгібіторів АПФ на стан ренін-ангіотензинової системи.

Роль симпато-адреналової системи. В числі механізмів, що беруть участь у розвитку ГХ в УЛНА не можна не звернути увагу на підвищення активності симпатичної нервової системи. В останній час можливості її оцінки суттєво розширилися завдяки застосуванню, поряд з визначенням концентрації і екскреції катехоламінів, дослідження варіабельності серцевого ритму [38]. Інформація стосовно змін варіабельності серцевого ритму (ВСР) при ГХ в УЛНА обмежена. В той же час, для них це питання набуває особливої значимості у зв'язку з тим, що у ранній період після аварії реєстрували підвищений рівень катехоламінів в крові.

За результатами проведених нами досліджень в УЛНА 1986 року закономірно змінювалися статистичні й спектральні показники, що характеризують загальну варіабельність серцевого ритму. За рахунок переважного зменшення потужності високочастотної складової спектру відбувалася перевага симпатичного впливу на серце, про що свідчить зростання співвідношення низькочастотної і високочастотної складових спектру (LFp/HFp), індексу напруги регуляторних систем (ІН). Встановлено обернений кореляційний зв'язок між стандартним відхиленням середніх інтервалів NN серед всіх сегментів тривалістю 5 хв (SDANN), індексом стандартного відхилення (SDNN-i), квадратним коренем середньої суми квадратів відмінностей тривалості сусідніх інтервалів R-R (RMSSD), коефіцієнтом варіації, загальною потужністю спектру (TP),

потужністю спектру в діапазоні дуже низьких (VLFp) та низьких (LFp) частот і екскрецією адреналіну у добовій сечі (r=0,30-0,36; p<0,05). Концентрація адреналіну, норадреналіну та дофаміну у добовій сечі мала прямий зв'язок з ІН (r=0,36; p<0,05), САТ (r=0,43; p<0,05). Індекс стандартного відхилення NN- інтервалу < 50 мс, ТР < 2000 мс2, LFp/HFp > 3,5 ум. од., ІН > 100 ум. од. поєднувалися зі збільшенням екскреції адреналіну >14 мкг/добу, норадренліну — 40 мкг/добу і дофаміну — 766 мкг/добу (p<0,05).

Реалізація гіпертензивної дії симпатикотонії здійснюється, перш за все, шляхом прямого впливу симпатичної нервової системи на кровообіг. Збільшується скорочувальна спроможність міокарду, зростають ударний індекс, частота серцевих скорочень і, як наслідок цих змін, зростає серцевий індекс. Підвищення активності симпатичної нервової системи призводить також до підвищення тонусу судин, збільшення загального периферичного судинного опору і тонусу вен. В свою чергу, зростає венозне повернення крові до серця, серцевий індекс.

Суттєвий вплив у реалізацію симпатикотонії мають і опосередковані ефекти. Негативний вплив катехоламінів на ендотелій з гальмуванням синтезу NO і підвищенням синтезу ендотеліну-1 сприяє підвищенню загального периферичного судинного опору. В останні роки показано, що симпатикотонія супроводжується збільшенням реабсорбції натрію, що пов'язано з безпосереднім впливом на епітелій нирок і зменшенням кровоплину у мозковому шарі нирок.

Наявні докази участі симпато-адреналових механізмів у розвитку ГХ в УЛНА обґрунтовують вибір антигіпертензивної терапії, яка враховує не тільки зниження АТ, а й зменшує активність симпатичної нервової системи.

Роль ренін-ангіотензинової системи. Клінічні ознаки ГХ значною мірою обумовлені активацією ренін-ангіотензинової системи (РАС). Провідний біологічний компонент РАС ангіотензин II утворюється з ангіотензину I під впливом АПФ. Ангіотензин II діє як потужний пресорний фактор. У реалізації пресорного ефекту ангіотензину II задіяні кілька механізмів, що спрямовані на вазоконстрикцію, гіпертрофію і затримку натрію та рідини.

При взаємодії з АТ1-рецепторами судин ангіотензин II діє як вазоконстриктор. Цьому сприяють також стимуляція синтезу ендотеліну, інактивація NO-обумовленої релаксації судин, ефекти опосередковані через активацію симпатичної нервової системи, пригнічення деградації брадикініну. Підвищенню АТ сприяє стимуляція факторів росту і секреції альдостерону, що також обумовлено впливом ангіотензину II.

Ренін-ангіотензинова система тісно пов'язана з симпато-адреналовою. Ангіотензин II, що циркулює в периферичній крові, провокує вазоконстрикцію не тільки через безпосередній вплив на постсинаптичні рецептори ангіотензину I в стінці судин, а й опосередковано, шляхом стимуляції вивільнення норадреналіну. Він, у свою чергу, впливає на альфа-1-адренорецептори резистивних судин і викликає їх звуження.

Встановлена нами та іншими дослідниками висока антигіпертензивна ефективність використання інгібіторів АПФ в лікуванні ГХ в УЛНА на ЧАЕС доказово стверджує значення РАС у розвитку в них гіпертонічної хвороби.

Новий внесок в розуміння ролі РАС в патогенезі ГХ внесли дослідження, що показали наявність тканинної ланки РАС та її переважну роль у забезпеченні тривалої дії на функції і структури органів. З цих позицій участь РАС не обмежується її значимістю в підвищенні АТ, активація РАС на рівні тканинної ланки має суттєве значення в процесах гіпертрофії і патологічного ремоделювання міокарда, ураження органів-мішеней, атерогенезу. В зв'язку з цим, великі сподівання покладаються на застосування препаратів, що блокують ефекти ангіотензину II на рівні його взаємодії його з клітинними рецепторами (блокатори АТ-1-рецепторів).

Стрес і підвищення артеріального тиску. Актуальність обговорення зв'язку ГХ зі стресом в УЛНА має історичні й наукові передумови. Існують дані, що різні види гострого

стресу збільшують артеріальний тиск. Вперше клінічні спостереження такого підвищення АТ, переважно транзиторного, були описані під час першої світової війни. Під час Великої Вітчизняної війни у солдатів, які знаходились на передньому краї фронту, гіпертензію реєстрували в 19,4% випадків. Яскравим прикладом є і так звана "блокадна" ленінградська гіпертонія, що виникла як епідеміологічний спалах і охопила не тільки населення, але й особовий склад частин, дислокованих у місті. Питома вага таких пацієнтів по відношенню до всіх госпіталізованих зросла у той період більш ніж у 7 разів [21]. Розвиток "блокадної" гіпертонії пов'язували з нервово-емоційною напругою і голодуванням.

В сучасних умовах технічного прогресу надмірне психоемоційне напруження стало одним з найважливіших факторів впливу оточуючого середовища для більшої частини працездатного населення. Активація симпатичної нервової системи в таких ситуаціях викликає транзиторне збільшення продукції норадреналіну і, відповідно, підвищення артеріального тиску. З цих позицій, найбільш схильні до розвитку ГХ представники спеціальностей з високими вимогами до виконання професійних обов'язків без права на прийняття рішень [22]. УЛНА на ЧАЕС належать до подібної категорії. Переважну більшість їх складають чоловіки, для яких характерні не тільки більш виражені пресорні реакції при стресових ситуаціях, але й уповільнене повернення АТ до вихідного рівня.

Гостре варіююче підвищення АТ під впливом психоемоційного стресу розглядають як "стрес-індуковану артеріальну гіпертонію". До числа "стрес-індукованих" відносять "гіпертонію на робочому місці". Відносно недавно з'явився новий термін "психоментальний (робочий) стрес".

Для УЛНА закономірним було сполучення психоемоційного напруження з іншими факторами, що супроводжувалися активацією симпато-адреналової системи, а саме: значними фізичними навантаженнями, вахтовим режимом роботи з подовженим робочим днем. Обмеження можливостей контролювати ситуацію супроводжувалося вазоконстрикцією та відповідним підвищенням артеріального тиску. Фізичне напруження, навіть помірне, викликає підвищення АТ на 16/13 мм рт. ст., а при інтенсивному фізичному навантаженні АТ може підвищуватись на 100/50 мм рт. ст. [23]. Не можна не враховувати й роль звички паління, яка встановлена у 55,2% УЛНА. Незважаючи на те, що підвищення АТ після паління короткочасне, рівень його може збільшитись на 11/5 мм рт. ст. Тривале паління може сприяти стабілізації підвищеного артеріального тиску. Встановлено, що при такому сполученні частота розвитку "стрес-індукованої" гіпертензії збільшується.

Зв'язок частоти АГ з високим психоментальним (робочим) навантаженням встановлено також в дослідженнях у осіб, що не зазнали впливу екстремальних ситуацій. Показано, що в осіб з високим психоментальним навантаженням через 3 та 6 років САТ був вищим на 6,2 та 7,2 мм рт. ст., у порівнянні з даними при незначному навантаженні [25]. Допускають і більш значне підвищення АТ, на 11/7 мм рт. ст. При високостресовій роботі ГХ реєструвалась в 3 рази частіше. Наявність психоментального фактора на робочому місці тісно корелює з ураженням органів-мішеней, товщиною міокарда лівого шлуночка (ЛШ) серця і підвищеним ризиком розвитку ІХС [24].

Таким чином, існують достатньо переконливі дані для підвердження значимості психоментального стресу в розвитку ГХ в УЛНА. В той же час діагностика ГХ, індукованої психоментальним стресом, залишається актуальною проблемою. Перспективно для підвищення її ефективності використання добового моніторування артеріального тиску. Стійкі відмінності АТ в робочий і вільний від роботи час в осіб з високим психоментальним навантаженням при застосуванні ДМАТ визначаються вірогідно частіше в порівнянні з разовими вимірюваннями. Крім того, ДМАТ дає інформацію про варіабельність АТ і його добовий профіль. Запропоновані навіть діагностичні критерії стресіндукованої гіпертонії за даними ДМАТ,

а саме: підвищення середнього добового САТ >135 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ) >85 мм рт. ст. з різницею між показниками САТ і ДАТ у робочі й вихідні дні 6 і > мм рт. ст. і 3 і > мм рт. ст. відповідно. При співставленні показників артеріального тиску в робочий і вільний час одного дня [25] враховуються значення САТ не менше 8 мм рт. ст. і ДАТ — 5 мм рт. ст.

Клінічні особливості гіпертонічної хвороби в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи

Узагальнюючи клінічні дані щодо проявів ГХ в УЛНА на ЧАЕС, можна виділити ряд особливостей.

На протязі всіх минулих років відмічається зростання числа стаціонарних хворих з гіпертонічною хворобою. На відміну від загальної популяції хворих, у яких спостерігається бідна клінічна симптоматика, для УЛНА характерні різноманіття скарг, більш фіксований початок і помолодшання ГХ. Втім, на протязі усіх 20 років для них залишається закономірною м'яка та помірна артеріальна гіпертензія. При співставимих змінах середньодобового, денного і нічного САТ і ДАТ, індексу часу АТ з даними у хворих на ГХ, які не зазнали дії іонізуючого опромінення, в УЛНА на ЧАЕС з ГХ більш значними були підвищення варіабельності, пульсового АТ і частота випадків з недостатнім нічним зниженням АТ. Збільшення В САТ за добу при ГХ І виявлено в 38,9% випадків, В ДАТ — в 27,8%, в денний час — 22,2% і 12,5%, в нічний час — 13,9% і 20,8% відповідно. При збільшенні стадії захворювання частіше реєструвалися порушення варіабельності. Частота порушень В САТ за добу зросла до 68,2% випадків, В ДАТ — 38,8%, в денний час — 44,2% і 17,1%, в нічний час — 26,8% і 31,5% відповідно. Саме високу варіабельність АТ вважають відповідною за ураження органів-мішеней.

Циркадний профіль АТ з двома денними підйомами, нічним мінімумом в інтервалі 1–5 годин і наступним підйомом в ранкові години зберігався у 56% хворих. При ГХ І такий профіль встановлено у 60,6%, ГХ ІІ — 53,5%. В загальній популяції хворих на ГХ частота виявлення такого профілю АТ складала 60–80%. Частота випадків з порушенням добового профілю склала при ГХ І 39,4% і ГХ ІІ — 46,5%. Недостатнє нічне зниження АТ встановлено у 30,5%, в загальній популяції не перевищувало 25%. Нічне підвищення АТ встановлено у 5%, глибоке нічне зниження АТ — 8,5%, переважно у хворих з ГХ ІІ стадії. Це узгоджуються з даними в загальній популяції хворих на гіпертонічну хворобу.

Більш істотні зміни показників ДМАТ встановлено у тих, хто з 1986 р. тривало працював у режимі експедиційної вахти, і при високому інтегральному балі негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи. Переконливий кореляційний зв'язок між змінами добового АТ з безпосереднім зовнішнім опроміненням у діапазоні до 25 сЗв не простежувався. Різниця САТ за добу при зростанні дози опромінення від 0,1–9,9 сЗв до 10–24,9 сЗв складала, в середньому, 0,8 мм рт. ст., ДАТ — 1,2 мм рт. ст., від 10–24,9 сЗв до 25–50 сЗв — 1,1 мм рт. ст. та 2,5 мм рт. ст. відповідно ($p>0,05$). Для САТ і ДАТ в денний і нічний час ці зміни також були не суттєві та не перевищували 4,9 мм рт. ст. Враховуючи, що істотне відхилення показника в одній групі можна розцінювати тільки як орієнтовну вказівку на роль опромінення, і лише закономірна зміна не менше ніж у трьох групах з поступово зростаючою дозою визначає наявність залежності доза-ефект, отримані дані не дають підстав стверджувати таку закономірність.

В діапазоні доз 25-50 сЗв встановлено слабкий кореляційний зв'язок між ДЗО і варіабельністю САТ за добу ($r=0,35$; $p<0,05$), ніч ($r=0,31$; $p<0,05$), ДАТ за ніч ($r=0,3$; $p<0,05$). Закономірною була залежність між зростанням показників САТ і ДАТ, ІЧ АТ, В АТ у хворих на ГХ і тривалістю праці по ліквідації наслідків аварії. Значимість тривалості роботи, що пов'язана з небезпечними виробничими факторами, для хворих на ГХ І відмічають в дослідженнях персоналу реакторного заводу [12], який працював без аварійних ситуацій.

Додатковий вплив обумовлювала праця у режимі експедиційної вахти. Через 2–3 роки роботи у такому режимі можливе збільшення САТ на 10-20 мм рт. ст., ДАТ — 10–15 мм рт. ст. [26]. За даними в загальній популяції у хворих на ГХ, які працювали на півночі в умовах вахтового режиму, встановлено високу варіабельність САТ і ДАТ і порушення добового профілю АТ [27].

У віддалений після аварії період особливої уваги заслуговує аналіз дії негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи. Високий інтегральний бал спогадів асоціювався з порушенням добового профілю артеріального тиску. У хворих з недостатнім нічним зниженням АТ число балів складало 18,9±1,7, з нічною гіпертензією 22,3±3,4, з глибоким нічним зниженням — 20±2,8, при даних в контролі — 13,8±1,2 ($p<0,05$).

Вагомий вплив мала тривалість ГХ, зі зростанням якої середні значення САТ, ДАТ за добу поступово збільшувалися, переважно за рахунок змін у денний час. Максимальні коливання САТ перевищували середні на 38,4 мм рт. ст., ДАТ — 23 мм рт. ст. Індекс часу АТ в перші роки хвороби перевищував 40%, подалі — 50%. Варіабельність САТ і ДАТ збільшувалася у межах до 3–5 мм рт. ст. Порушення варіабельності САТ за добу визначили більшою мірою її зміни у денний час, ДАТ — переважно в нічний час. Величини ранкового підйому САТ і ДАТ збільшувалися із зростанням тривалості ГХ на декілька мм рт. ст., частота порушень зростала більш як на 10% після 5 років і 15% — після 10 років. Швидкість ранкового підйому АТ значно збільшувалася зі зростанням тривалості ГХ, після 10 років різниця для САТ склала 31,7%, ДАТ — 25,7%. Частота змін її була більшою для ДАТ — 16,7%. По мірі збільшення тривалості ГХ зменшувалася кількість хворих із нормальним добовим профілем артеріального тиску. Впродовж 10 років їх кількість зменшилася на 12,8%. Одночасно зросла частота випадків з недостатнім нічним зниженням АТ на 7,5% та глибоким нічним зниженням АТ на 5,5%.

За отриманими нами даними, ГХ в УЛНА на ЧАЕС закономірно вела до ураження органів-мішеней. Пріоритетними були ремоделювання серця і судин. Мікроальбумінурію встановлено у 13,3%, звуження артерій сітківки однаково часто зустрічалося у хворих на ГХ і в контролі.

За даними ехокардіографії, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) встановлена у 76,7% УЛНА, що хворіють на гіпертонічну хворобу. Відомо, що за допомогою ехокардіографії, комп'ютерної і ЯМР томографії, вентрикулографії, частота виявлення ГЛШ у хворих на ГХ, які не зазнали впливу ІО, коливалася в діапазоні 50–70% [28]. Електрокардіографічні ознаки ГЛШ, а саме, індекс Соколова-Лайонса та модифікований індекс Корнелла, зустрічалися рідше, у 17,1% і 11% відповідно. Для УЛНА з ГХ був характерним відносно ранній розвиток ГЛШ, 1–2 рівня переважно без тенденції до швидкого прогресування. Індекс маси міокарда (ІММ) більше 135 г/м^2 встановлено в 74,2% з них. Гіпертрофія ЛШ в УЛНА розвивалася при підвищенні середньодобового АТ на 10 мм рт.ст. і більше. Товщина і маса міокарда тісно корелювали з середньодобовим АТ ($r=0,37–0,54$; $p<0,001$), ІЧ навантаженням АТ понад 50% ($r=0,31–0,57$; $p<0,01$), нічною варіабельністю АТ понад 15 мм рт. ст. ($r=0,24–0,38$; $p<0,01$). Встановлено прямий зв'язок між ступенем загального ризику та товщиною задньої стінки ЛШ в діастолу ($r=0,47$; $p<0,01$), індексом маси міокарда ($r=0,43$; $p<0,01$).

Безпосередньої залежності між ГЛШ та зовнішнім опроміненням в діапазоні до 50 сЗв у обстежених не встановлено. За іншими даними [16], залежність між ЕКГ-показниками ГЛШ у обстежених старше 39 років з ГХ і зовнішнім гамма-опроміненням в діапазоні до 0,5 Зв також була відсутня, проте, з плином років спостерігалося зростання частоти випадків гіпертрофії міокарда.

Заслуговують уваги результати співставлення розвитку ГЛШ з негативними спогадами про події аварії. Відсоток хворих з інтегральним балом негативних спогадів 20 і більше при ГЛШ склав 55% проти 10,8% за її відсутності.

Втім, серед обстежених з ГЛШ частіше зустрічалася обтяжена спадковість, у 31,7% проти 5% в контролі. Результати досліджень у дітей з підвищеним нормальним артеріальним тиском, батьки яких страждають на есенціальну гіпертонію, свідчать, що майже у 40% з них маса міокарда ЛШ серця перевищує нормальні значення [30]. Це дає підстави припускати, що ГЛШ при ГХ може бути обумовлена не тільки перенавантаженням тиском, але й генетичними передумовами [31,32]. Вважається, що збільшення механічного навантаження на міокард призводить до активації генів, які є важливою ланкою в індукції розвитку гіпертрофії [33]. Визначені маркери ГЛШ системи HLA, асоційовані з антигеном головного комплексу гістосумісності [34].

Враховуючи, що підвищена маса тіла сприяє збільшенню об'єму циркулюючої крові і створює додаткове навантаження на ЛШ серця, простежено взаємозв'язок індексу маси тіла (ІМТ) з розвитком ГЛШ у обстежених. Індекс маси тіла 30 і вище був у 35% з ГЛШ проти 5,8% за її відсутності.

Гіпертрофія ЛШ серця сприяла ремоделюванню інших камер серця і, перш за все, лівого передсердя (ЛП). Передньо-задній розмір ЛП, в середньому, був збільшений у 31,5% хворих переважно при тривалості ГХ понад 5 років. При її тривалості 10 і більше років частота збільшення ЛП зростала вдвічі. Розмір ЛП корелював з рівнем ГЛШ ($r=0,52$; $p<0,001$). Збільшення ЛП розцінюють як важливий прогностичний фактор перебігу гіпертонічної хвороби [35].

Раннім проявом ремоделювання серця при ГХ було порушення діастолічної функції. Поступово зменшувалось відношення пікових швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення (Е/А) і зростав час ізоволюметричного розслаблення (IVRT), що вказувало на збільшення жорсткості міокарда. Діастолічна дисфункція ЛШ виявлена у 60,4% хворих з ГЛШ. Встановлено вірогідний зв'язок між відношенням Е/А та товщиною міокарду ($r= -0,34$; $p<0,05$), IVRT та товщиною ($r=0,37$; $p<0,05$) й індексом маси міокарду ($r=0,36$; $p<0,05$). Предикторами розвитку діастолічної дисфункції були підвищення середньодобового АТ на 25 і більше мм рт.ст., висока варіабельність АТ, недостатнє нічне зниження АТ. Розвиток її у більшій мірі залежав від вираженості ГЛШ, ніж інших факторів, і передував порушенню систолічної функції.

Поряд з ремоделюванням серця в УЛНА на ЧАЕС з ГХ відбувалась перебудова судин і формування синдрому гіпертензивної ангіопатії, який складався з артеріального та венозного компонентів. У них, в порівнянні з контролем, встановлено деформацію судин у вигляді кутових і петлеподібних вигинів в 60% випадків. У 92% хворих виявлено потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) в середньому до 1,28±0,21 мм. Ехогенність КІМ була рівномірно підвищена, диференційованість шарів згладжена. Зміни в артеріях поєднувались з дилатацією внутрішніх яремних вен, зменшенням в них кровоплину. Гіпертензивна ангіопатія призводила до погіршення еластичних властивостей судинної стінки, збільшення периферичного судинного опору і грала суттєву роль, як додатковий несприятливий фактор у ремоделюванні серця, обумовлювала зниження притоку крові до головного мозку. Ці зміни можна розглядати як маркери негативного перебігу гіпертонічної хвороби.

Важливим наслідком ГЛШ були епізоди ішемії міокарду, які реєструвалися навіть за відсутністю ознак стенозування коронарних артерій в результаті порушення коронарної мікроциркуляції у зв'язку зі збільшенням маси міокарду і зростанням його потреби в кисні. Внаслідок зменшення щільності та кількості функціонуючих капілярів при гіпертрофії кардіоміоцитів радіус дифузії стає недостатнім і ішемія виникає навіть за відсутності інших передумов [36]. За даними добового моніторування ЕКГ в УЛНА з ГХ при ГЛШ частота епізодів ішемії міокарда склала 18,7%. Глибина депресії сегменту ST не перевищувала 1,5 мм і становила в середньому 1,23±0,3 мм. Середня кількість епізодів ішемії на 1 хворого склала 3,0±0,3, середня тривалість 1 епізоду — 13,8±4,2 хв, загальна тривалість ішемії на 1 хворого

за добу — 41,6±13,5 хв. Переважала безбольова ішемія міокарду. Кількість епізодів ішемії, їх тривалість корелювали з товщиною (r=0,31-0,44; p<0,01), індексом маси міокарда (r=0,35; p<0,01). За наявності епізодів ішемії діастолічна дисфункція зустрічалася на 10,2% частіше, ніж за їх відсутності.

Шлуночкові порушення серцевого ритму в кількості більше 100 за добу встановлено в 20,1%, надшлуночкові — 15,9% хворих з ГЛШ серця. За її відсутності кількість екстрасистол за добу не перевищувала 11±0,7. Встановлено кореляційний зв'язок між тривалістю епізодів ішемії та кількістю шлуночкових екстрасистол (r=0,52; p<0,001). Шлуночкові порушення ритму серця асоціювалися з більш вираженою гіпертрофією і функціональними змінами ЛШ серця.

Для УЛНА з ГХ закономірним було зниження загальної варіабельності серцевого ритму (SDNN-i, TP, триангулярного індексу, коефіцієнту варіації), парасимпатичної активності (RMSSD, HFp) та посилення симпатичної активності (LFp, LFp/HFp, ІН). У хворих з дуже високим загальним ризиком встановлено вірогідне поглиблення порушень вегетативної регуляції, що характеризувалось подальшим зниженням статистичних і спектральних показників ВСР, парасимпатичної і симпатичної активності, при збереженні відносної переваги активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Відомо, що підвищення АТ може призводити до ураження нирок внаслідок гломерулярної ішемії, що обумовлена прогресуючим зменшенням ниркового кровоплину та підвищенням резистентності судин. Поруч з хронічною ішемією важливу роль в розвитку нефросклерозу відіграють порушення ауторегуляції ниркового кровоплину і зміни гемодинаміки в клубочках [14]. Раннім маркером ниркової дисфункції вважають мікроальбумінурію. Слід відмітити, що порушення ниркової гемодинаміки, пов'язані з інволютивними змінами, можуть відбуватися і за відсутності кардіоваскулярної або ниркової патології. Після 40 років швидкість клубочкової фільтрації знижується в середньому на 8 мл/хв на 1,73 м^3 на протязі кожного десятиріччя. Може спостерігатись фізіологічна мікроальбумінурія внаслідок підвищення проникності гломерулярної мембрани, збільшення поширеності склерозу та гіалінозу на 12–30% [37]. У всіх УЛНА з ГХ мікроальбумінурію встановлено у віці 40 і більше років. Для них була характерна нічна гіпертензія або недостатнє нічне зниження АТ, підвищена варіабельність АТ та пульсовий АТ понад 60 мм рт. ст. У обстежених з мікроальбумінурією середнє значення рівня креатиніну склало 87±7,3 мкмоль/л при 67,4±2 мкмоль/л за її відсутності (p<0,05). Тривалість ГХ у всіх хворих з ураженням нирок перевищувала 5 років, а у половини була в межах 10-16 років, при цьому для більшості з них була характерна низька прихильність до лікування.

Ремоделювання серця у хворих на ГХ було важливим фактором зменшення фізичної працездатності, якості життя. Поступово зменшувались порогова потужність (Wп), об'єм виконаної роботи, витрати енергії на одиницю навантаження. Детермінантами цих змін були зростання жорсткості міокарду, порушення діастолічної функції, ГЛШ серця другого та вище рівня. Встановлена лінійна обернена залежність між товщиною міокарда та Wп (r= –0,42; p<0,05), об'ємом виконаної роботи (r= –0,51; p<0,01). При ГЛШ I рівня порогова потужність зменшувалася на 11 Вт, при другому її рівні — на 34 Вт, відносно хворих без ГЛШ (p<0,05). Встановлена кореляція між Wп та величинами E/A (r=0,37; p<0,05), IVRT (r= –0,39; p<0,05). В усіх випадках, коли відношення E/A знижувалось менше за 0,9, Wп не перевищувала 100 Вт, а виконання навантаження та аеробну продуктивність лімітувало підвищення АТ до гранично припустимого рівня. На стан толерантності до фізичного навантаження впливали зміни геометрії ЛШ, зростання його порожнини, зменшення фракції викиду (ФВ), поєднання ремоделювання ЛШ і передсердя. Більш суттєво вона була обмежена при концентричному типі ГЛШ серця: порогова потужність зменшувалася на 24,4%, а об'єм

виконаної роботи — на 50,4%. Об'єм виконаного навантаження та Wп позитивно корелювали з загальною потужністю спектра, високочастотними, низькочастотними коливаннями ВСР (r= 0,38–0,50; p<0,01). При SDNN в інтервалі <50 мс об'єм виконаної роботи зменшувався на 40%. Відповідно зменшувався сумарний показник якості життя.

Отримані нами дані свідчать, що в УЛНА на ЧАЕС, у яких ГХ при первинному обстеженні з застосуванням ДМАТ, ЕКГ, ехокардіографії, велоергометрії не асоціювалася з іншими клінічними станами, через 10 років суттєво частіше виявляли ІХС, хронічну серцеву недостатність (ХСН), ніж при АТ менше 140/90 мм рт. ст. При переважно помірній АГ, у 51,7% з них були ІХС, серцева недостатність. В таких випадках поряд з підвищеним АТ закономірними були збільшення варіабельності, пульсового АТ, недостатнє нічне зниження АТ. За наявності ехокардіографічних ознак ГЛШ у кілька разів частіше виникала серцева недостатність.

Ефективність антигіпертензивної терапії і можливість регресу гіпертрофії лівого шлуночка серця та інших змін в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою

Серйозний вплив на вивчення ефектів основних класів антигіпертензивних препаратів у хворих на ГХ обумовили багатоцентрові контрольвані дослідження і результати їх метааналізу. Але всі вони виконані на хворих загальної популяції. Хворих, у яких ГХ виникла після атомних аварій, вибухів чи інших причин опромінення, у такі дослідження не включали або не виділяли у спеціальні групи. Поряд з цим, у сучасних рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства ВОО3 з лікування АГ підкреслюється, що окремі класи антигіпертензивних препаратів можуть відрізнятися за ефектами і дією на окремі групи населення.

Антигіпертензивна ефективність різних класів гіпотензивних препаратів. Одним з найбільш ефективних класів антигіпертензивних препаратів вважають інгібітори АПФ. Але навіть серед найбільш відомих з них, лише відносно небагатьох інгібіторів АПФ у великих дослідженнях показано, що вони знижують смертність (STOP-2, 1999; ANBP-2, 2002; ALLHAT, 2002). В їх числі каптоприл, еналаприл, лізіноприл, раміприл, трандолаприл. Втім, каптоприл поступається іншим препаратам по тривалості й вираженості гіпотензивної дії [39]. Еналаприлу малеат хоча і є найбільш вивченим препаратом класу інгібіторів АПФ, особливості його впливу встановлені переважно для хворих з ХСН [40]. До того ж, при оцінці ефективності дії антигіпертензивного препарату найбільше значення для конкретної популяції мають дослідження, що виконані саме на такій популяції, оскільки її особливості можуть впливати на ефекти препарату. В Україні відомо відкрите багатоцентрове дослідження антигіпертензивної ефективності Едніту [41], що охоплює 205 хворих з м'якою і помірною АГ. Вплив інших інгібіторів АПФ на смертність залишається офіційно не підтвердженим.

Антигіпертензивна ефективність еналаприлу малеата. Через 4 тижні лікування еналаприлу малеатом достовірно зменшився середній добовий САТ на 13,1 мм рт. ст. і ДАТ на 9,2 мм рт. ст.; денний САТ на 14,8 мм рт. ст. і ДАТ на 9,6 мм рт. ст.; нічний САТ на 10,9 мм рт. ст. і ДАТ на 6,5 мм рт. ст. (всі p<0,05) відповідно. Зменшення ІЧ АТ при цьому склало для САТ за добу на 33%, в денний час - 29,7% і в нічний час — 28,4% і ДАТ — 29,1%, 26,2% і 28,6% відповідно (p<0,05).

При монотерапії еналаприлу малеатом в дозі 20 мг нормалізація АТ настала у 52,5%, зниження АТ до рівня межових значень –14,3%. Це узгоджується з результатами у загальній українській популяції [41].

Суттєво зменшилась за цей час В АТ, переважно САТ за добу на 3,2 мм рт. ст. і у денний час на 3 мм рт. ст. (p<0,05). Кількість випадків з підвищеною В САТ за добу знизилася на 11,9% впродовж 4 тижнів і 16,7% за рік, з підвищеною В ДАТ на 23,8% і 19,1% (p<0,05) відповідно.

При лікуванні еналаприлу малеатом збільшилась кількість випадків з нормальним добовим профілем АТ через 4 тижні на 14,4% і через рік — 21,5%. Відповідно зменшилася кількість випадків з недостатнім нічним зниженням АТ на 11,9%, з нічною гіпертензією — 9,6%. При лікуванні еналаприлу малеатом індекс антигіпертензивного ефекту ніч/день (n/d) був менше одиниці, що характеризувало перевагу антигіпертензивного ефекту в денний час.

Антигіпертензивна ефективність периндоприлу. Цільовий рівень АТ при застосуванні периндоприлу в добовій дозі 4-8 мг, досягнуто у 62,5% хворих. Середній добовий САТ знизився на 11,2 мм рт. ст., ДАТ на 7,4 мм рт. ст.; денний САТ на 11,4 мм рт. ст. і ДАТ на 7,8 мм рт. ст.; нічний САТ на 6,1 мм рт. ст. і ДАТ на 5,8 мм рт. ст. відповідно (всі $p<0,05$). Суттєво зменшувалось навантаження тиском. Через 4 тижні різниця з вихідними даними ІЧ САТ за добу склала 34,1%, в денний час — 36,8% і в нічний час — 32,2%, ІЧ ДАТ — 31,1%, 32,3% і 29,5% ($p<0,05$) відповідно. Різниця досягла для систолічного АТ 7,1%, для діастолічного АТ 6,1%.

Вірогідне зменшення варіабельності встановлено для САТ за добу і в денний час ($p<0,05$). За контрольований період кількість випадків з підвищеною В САТ за добу зменшилася на 18,7%, в денний час — на 18,8% і в нічний час — на 12,5%. Зросла кількість випадків з нормальним добовим профілем АТ на 12,5%. При лікуванні периндоприлом співвідношення n/d було менше одиниці, що характеризувало перевагу антигіпертензивного ефекту в денний час.

Антигіпертензивна ефективність нового покоління тіазидоподібних діуретиків індапаміду ретард. Незважаючи на те, що тіазидні діуретики застосовуються як антигіпертензивні засоби значно довше за всі інші препарати, інтерес до них не тільки не знизився, але й з'явилися реальні передумови щодо їх пріоритетного застосування в лікуванні артеріальної гіпертензії. Це пов'язане з появою тіазидоподібного діуретика індапаміду ретард. Він відрізняється від інших тіазидних і тіазидоподібних діуретиків за хімічною структурою, але зв'язаний з ними фармакологічно. Його антигіпертензивну дію, як і інших діуретиків, визначають натрій- і діуретичні ефекти, однак, на відміну від них, індапамід ретард, завдяки блокаді кальцієвих каналів, стимуляції синтезу простацикліну і простагландину, має пряму судинорозширювальну дію. Поліпшення фармакологічного профілю індапаміду ретард суттєво зменшило кількість діючої речовини і вплив на вміст калію, сечової кислоти, глюкози та ліпідного складу крові. Це єдиний представник класу діуретиків, для якого описана можливість регресу ГЛШ за рахунок зменшення товщини міокарда.

Цільовий рівень АТ при монотерапії індопамідом ретард досягнуто у 58,2% хворих. Під його впливом через 4 тижні лікування достовірно зменшилися середній добовий САТ на 12,4 мм рт. ст., денний — на 12 мм рт. ст. і нічний - на 15,4 мм рт. ст., ДАТ на 7,7 мм рт. ст., 7,8 мм рт.ст. і 10,9 мм рт. ст. відповідно (всі $p<0,05$). Індекс часу САТ за добу зменшився на 29,4%, в денний час — на 26,3% і в нічний час — на 32,8%, ДАТ — на 25,5%, 25,6% і 22,9% відповідно ($p<0,05$). Під впливом лікування суттєво зменшилося навантаження тиском. При цьому антигіпертензивна активність була зіставима в денний і нічний час. Через 12 місяців досягнутий антигіпертензивний ефект при постійному лікуванні стабільно зберігався. При цьому індапамід ретард забезпечував більш ефективний контроль САТ, ДАТ, ІЧ АТ в нічний час. З урахуванням результатів епідеміологічних багатоцентрових досліджень [42], які свідчать, що смертність з причини серцево-судинних захворювань корелює з середніми величинами ДМАТ, більш ефективне забезпечення 24-годинного контролю АТ за допомогою індапаміду ретард дуже перспективне.

По відношенню до змін В АТ, збільшення якої сприяє ураженню органів-мішеней у хворих на ГХ, в перші 4 тижні вірогідне зменшення В САТ за добу склало 3,5 мм рт. ст. і в денний час — 3,2 мм рт. ст. ($p<0,05$). При постійному застосуванні індапаміду ретард протягом 12 місяців, стабільному ефекті на В САТ відбувалося достовірне зниження В ДАТ за добу і в денний час на 1,7 мм рт. ст. ($p<0,05$). Вже через 4 тижні достовірно зменшилася кількість

випадків з підвищеною В САТ за добу на 26,3%, день — на 18,1% і ніч — на 18,2% (p<0,05), В ДАТ за добу — на 18,2% і ніч — на 20% (p<0,05), через рік В САТ за добу на 30%, день — на 18,1% і ніч — на 21,8%, В ДАТ за добу — на 21,9% і ніч — на 21,8% відповідно (p<0,05). Закономірною була нормалізація добового індексу артеріального тиску.

Враховуючи, що ранкові години є критичними по відношенню до виникнення гострих кардіо-васкулярних ситуацій, у числі позитивних ефектів індапаміду ретард необхідно виділити зменшення величини і швидкості ранкового підйому АТ через рік на 6,7 мм рт. ст. і 5,8 мм рт. ст./год. (p<0,05). Встановлений для індапаміду ретард тривалий контроль АТ, включаючи ранковий період, визначає його перевагу перед іншими препаратами. Збільшилась також кількість випадків з нормальним добовим профілем АТ з 49,1% до 76,4% (p<0,05), при даних для еналаприла малеату — з 42,8% до 64,3% (p<0,05). Відновлення добового профілю АТ відбувалось за рахунок зменшення випадків з недостатнім нічним зниженням АТ і нічною гіпертензією. З приведеними даними узгоджуються результати визначення співвідношення n/d, яке перевищувало одиницю, що свідчить про достатньо виражений ефект в нічний час.

Антигіпертензивна ефективність низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду. Стратегія застосування комбінованої антигіпертензивної терапії не є новою. Тривалий час застосовували комбіновані препарати на основі резерпіну. Інший її варіант — послідовне призначення препаратів різних класів. Новим підходом до комбінованого лікування, передбаченого у Рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства з лікування артеріальної гіпертензії 2003 року, запропоновано застосування низькодозової комбінації незалежно від ступеню підвищення АТ. Таким низькодозовим комбінованим препаратом є Ноліпрел (периндоприл 2 мг та індапамід 0,625 мг). Така фіксована комбінація забезпечує простий і зручний режим дозування (два препарати в одній таблетці), підвищує прихильність до лікування, зменшує можливість побічних ефектів через малі дози.

Цільовий рівень АТ при лікуванні Ноліпрелом досягнуто у 66,7% хворих. Після 4-тижневого лікування відбувалось достовірне зниження САТ за добу на 12,6 мм рт. ст., в денний — на 11,5 мм рт. ст. і нічний час — на 14,3 мм рт. ст.; ДАТ — на 7,3, 7,2, 8,5 мм рт. ст. відповідно (p<0,05). За результатами досліджень хворих загальної популяції [43], цільового рівня досягли 64% хворих. За іншими даними [44], ефективність склала 63%. Індекс часу для САТ достовірно зменшився на 34,1% за добу, 32,1% — день і 35,6% — ніч, ДАТ — 30,4%, 29,3% і 31,7% відповідно. Вже через 4 тижні варіабельність САТ вірогідно знизилася не тільки за добу на 3,4 мм рт. ст. та в денний час на 2,7 мм рт. ст., а й в нічний час на 2 мм рт. ст. (p<0,05). Зміни величини ранкового підйому САТ досягли вірогідної величини вже через 4 тижні на 9,6 мм рт. ст. і ДАТ — на 7,2 мм рт. ст. (p<0,05). Кількість випадків з нормальним добовим профілем АТ збільшилася на 19%, а з недостатнім нічним зниженням АТ і нічною гіпертензією зменшилася на 9,5% (p>0,05). Частота добового профілю АТ із глибоким нічним зниженням протягом лікування залишалася без змін.

Таким чином, наведені дані свідчать, що сучасні антигіпертензивні препарати, в основному, забезпечують 24-годинний контроль АТ, знижують добовий, денний, нічний САТ та ДАТ, індекс навантаження підвищеним АТ та його варіабельність.

Більш ефективним для досягнення цільового рівня АТ при монотерапії в УЛНА з ГХ виявилися периндоприл (62,5%) та індапамід ретард (58,2%), в інших випадках необхідно було поєднувати препарати різних класів. На відміну від інгібіторів АПФ, для індапаміду ретард закономірним був більш виражений ефект у нічний час. Відповідно, у хворих з недостатнім нічним зниженням АТ, під його впливом відновлення добового профілю АТ наставало на 16,1% частіше.

Перспективним, безумовно, є використання низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду ретард.

Вплив на регресію гіпертрофії лівого шлуночка серця антигіпертензивного лікування учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою. Вивчення можливостей регресії ГЛШ серця в УЛНА з ГХ виділено в число пріоритетних напрямків у зв'язку з тим, що вона обумовлює потенційно високий ризик несприятливого перебігу хвороби і розвитку хронічної серцевої недостатності. Вплив ГЛШ серця на смертність переважає усі інші фактори ризику. За наявності її ознак частота ХСН зростає в 10 разів [45].

Як свідчать дані ехокардіографічного дослідження, короткочасне застосування антигіпертензивних препаратів різних класів (еналаприл, індапамід ретард, Ноліпрел) не впливало на товщину і масу міокарду, і лише постійне тривале їх застосування призводило до позитивних результатів. При тривалому лікуванні індапамідом ретард відбувалось зменшення товщини міокарда на 0,7 мм, індексу ММ — 9,9 г/м^2 ($p<0,05$). Еналаприлу малеат сприяв регресії товщини міокарду на 0,7 мм, ІММ — 9,5 г/м^2. При лікуванні периндоприлом впродовж декількох тижнів зміни товщини міокарду склали 0,5 мм ($p<0,05$). У хворих загальної популяції встановлено зменшення маси міокарду ЛШ серця при лікуванні периндоприлом на 7,5–18% [46]. Порівняння дії застосованих у дослідженні препаратів не дає підстав визначити суттєву перевагу впливу будь-якого з них на товщину міокарда. Індекс маси міокарда також змінився приблизно однаково. При співставленні дії інгібіторів АПФ каптоприлу і діуретика хлорталідону [47], зміни маси міокарду ЛШ також суттєво не відрізнялись. Показано, що інші препарати цього класу (фозиноприл) також сприяють зменшенню маси міокарда [48].

В контрольованих дослідженнях доведено вплив на регрес гіпертрофії лівого шлуночка серця корекції факторів ризику її розвитку, як то: зниження маси тіла, обмеження вживання солі, кави, алкогольних напоїв [49, 50].

Аналіз впливу антигіпертензивної терапії на функції гіпертрофованого серця показав, що у жодного хворого з ГЛШ серця при постійному лікуванні не зареєстровано розвитку серцевої недостатності. Показники, що характеризують діастолічну функцію, а саме: відношення E/A та IVRT, мали тенденцію до нормалізації вже через 4 тижні.

При лікуванні еналаприлу малеатом IVRT достовірно знизився вже через 4 тижні на 7,1% ($p<0,05$), продовження лікування призводило до позитивних змін на 11,4% ($p<0,05$). Вплив периндоприлу на зменшення IVRT був більш вираженим, ніж еналаприлу, і складав 11,3% ($p<0,05$) через 4 тижні. Зменшення ознак діастолічної дисфункції міокарда під впливом периндоприлу відбувається за рахунок збільшення швидкості та сили скорочення субендо- і субепікардіальних шарів та зростання швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка [46]. Але є повідомлення, що тривала терапія інгібіторами АПФ на протязі 3 років не приводила до повного відновлення діастолічної функції серця при лівошлуночковій гіпертрофії [51].

Застосування індапаміду ретард призвело до суттєвих змін діастолічної функції лише при тривалому лікуванні, IVRT зменшився на 12,3% ($p<0,05$). Встановлена можливість регресу ГЛШ при тривалому лікуванні є суттєвою умовою уповільнення перебігу, покращення прогнозу ГХ в УЛНА.

Вплив антигіпертензивного лікування на ішемію міокарда. Вплив антигіпертензивної терапії на ішемію міокарда у хворих на ГХ з ГЛШ показав, що через 4 тижні ефект був більш вираженим при застосуванні інгібіторів АПФ, ніж індапаміду ретард. Кількість епізодів ішемії на 1 хворого зменшилась під впливом еналаприлу на 88,9%, периндоприлу — на 91,3% ($p<0,05$) при даних у хворих, що приймали індапамід ретард —36,1% ($p<0,05$). Загальна тривалість ішемії за добу також була меншою у хворих, яких лікували еналаприлом і периндоприлом. Максимальна різниця була у підгрупі еналаприлу малеата — 96,2%, в той час, як за умов застосування індапаміду ретард склала 47,1% ($p<0,05$). Показано [52] суттєвий

вплив периндоприлу на електрокардіографічні показники ішемії міокарду при проведенні тесту з добутаміном. Вважають, що зменшення гіпертрофії медіального шару інтрамуральних коронарних артерій під впливом інгібіторів АПФ сприяє зменшенню ішемії міокарда [53]. Для периндоприлу має значення корекція дисфункції ендотелію судин.

Загальна кількість екстрасистол за добу перевищувала допустимий рівень для відповідної вікової групи на 13% в контрольний період. Під впливом антигіпертензивних препаратів вона зменшилась більш, ніж на половину. Дія антигіпертензивного лікування на порушення ритму асоціюється з антиішемічним ефектом і може пояснюватись зменшенням тривалості транзиторної ішемії міокарду при ГЛШ серця. Цей ефект пов'язують [54] також з впливом на вегетативну регуляцію серця. Можливості впливу антигіпертензивної терапії на показники добового моніторування ЕКГ потребують подальшого вивчення при тривалому спостереженні УЛНА на ЧАЕС з гіпертензивним серцем.

Можливості корекції змін добової варіабельності серцевого ритму під впливом антигіпертензивної терапії. Отримані нами дані свідчать про позитивні зміни загальної ВСР при постійному тривалому лікуванні УЛНА з ГХ периндоприлом. Впродовж року SDNN-і збільшився на 4,0%. Більш значне підвищення SDNN-і (на 5 мс та більше) реєстрували в осіб з вихідним його зниженням < 35 мс. Поліпшення показників ВСР описано [55, 56] для еналаприлу та інших препаратів класу інгібіторів АПФ.

Використання як антигіпертензивного засобу β-адреноблокатора метопролола призводило до підвищення SDNN-і на 4,6%, при цьому у всіх випадках після лікування SDNN-і перевищував 40 мс., на відміну від вихідного дослідження, де у 4% SDNN-і був <40 мс. Показано також позитивний вплив карведіола на статистичні показники ВСР, що відображають загальну симпато-парасимпатичну модуляцію [57].

Для індапаміду ретард зміни SDNN-і за рік були несуттєвими. У хворих з ГХ, що припинили призначену терапію, або обмежувались тільки госпітальним лікуванням, встановлено подальше зменшення загальної ВСР, збільшення відсотка обстежених зі зниженим SDNN-і <50 мс, поява SDNN-і <30 мс.

Показники ВСР, що відображають парасимпатичну активність, також змінювались у більшій мірі під впливом інгібіторів АПФ та β-адреноблокаторів. При постійному застосуванні периндоприлу RMSSD підвищився на 7,1% і pNN50% - на 3,8%. У дослідженнях загальної популяції вірогідне збільшення парасимпатичної активності, зменшення концентрації катехоламінів і кортизолу у плазмі крові показано при застосуванні фозиноприлу [58]. Доведено, що каптоприл також збільшує ВСР і ефект зберігається впродовж місяця [59].

Терапія метопрололом сприяла збільшенню RMSSD на 9,4% і pNN50% - на 5,7%. Обстежених з RMSSD <20 мс і pNN50% <5,5%, після проведеної контрольованої гіпотензивної терапії метопрололом не виявлено, хоча при вихідному дослідженні, вони складали 8% і 10% відповідно. Схожий вплив на добову ВСР у хворих з ХСН [60] отриманий при застосуванні карведіолу. Для індапаміду ретард зміни показників ВСР, що характеризують парасимпатичну активність, не суттєві.

Відмова від постійної терапії або епізодичний прийом супроводжувались подальшим зменшенням RMSSD на 9,3% (p>0,05), pNN50 - 6,7% (p>0,05). В окремих випадках реєстрували RMSSD <20 мс і pNN50% <5,5%. Зниженню парасимпатичної активності приділяють суттєве значення у порушенні структури і функції магістральних артерій [61]. Підвищення парасимпатичної активності, встановлене за даними статистичних показників, асоціювалось зі зменшенням порушень симпато-парасимпатичного балансу при дослідженні спектральних показників. При вихідному дослідженні підвищення LFp/HFp понад 2,0 у.о. встановлено у всіх хворих з гіпертензивним серцем. За час постійного лікування периндоприлом потужність в діапазоні низькочастотної складової зменшилась у 74,1% хворих, в 57,1% відбулось підви-

щення високочастотної складової спектру. Як наслідок, відношення LFp/HFp зменшувалося на 2,6%. Позитивний вплив на симпато-парасимпатичний баланс при застосуванні інгібіторів АПФ реєстрували й інші дослідники [55, 62].

Тривала терапія метопрололом призводила до зменшення потужності в діапазоні LFp у 90%, підвищення HFp — 80% випадків. За термін лікування у 10% хворих з ГХ відбулася корекція відношення LFp/HFp. Як наслідок підвищення парасимпатичної активності, реєстрували [62] зниження LFp/HFp на 10,3% ($p<0,05$), що не можна недооцінювати у плані зменшення ризику раптової смерті.

Співставлення дії інгібітору АПФ периндоприлу, β-адреноблокатора метопрололу і тіазидоподібного діуретика індапаміду ретард при тривалому застосуванні показало, що периндоприл і метопролол здійснюють співставимий позитивний вплив на показники загальної ВСР і, зокрема, на парасимпатичну активність, сприяють відновленню симпато-парасимпатичного балансу, при несуттєвих змінах ВСР під впливом індапаміду ретард. Перевага впливу на RMSSD та pNN50% метопрололу склала 2,4% та 1,9%, відносно периндоприлу. У зв'язку з більш значним впливом на парасимпатичну активність, зміни симпато-парасимпатичного відношення в УЛНА, що приймали метопролол, переважали дані для периндоприлу на 7,6%, індапаміду ретард на 12,8%. Враховуючи роль симпато-адреналової системи у розвитку і перебігу ГХ в УЛНА, можливість відновлення її функції під впливом антигіпертензивної терапії не можна не враховувати в числі заходів оптимізації лікування.

Нові перспективи відносно впливу на симпато-адреналову систему і, таким чином, зменшення дії психоментального фактору АГ у працюючих на ЧАЕС, з'явилися з появою високоселективного антагоніста рецепторів ангіотензину II — епросартана, для якого в експериментальних дослідженнях встановлено блокуючу дію на пресимпатичні рецептори ангіотензину II, що відіграють важливу роль у підвищенні симпатичної активності. Розпочато дослідження з його застосуванням в УЛНА з високим психоментальним навантаженням. Вирішенню цього питання сприятиме також багатоцентрове дослідження STARLET, що виконується серед робітників великих промислових підприємств з високим психоемоційним навантаженням.

Втім, результати досліджень свідчать, що серйозним фактором, який обмежує можливості ефективного лікування УЛНА з ГХ, залишається недостатня їх прихильність до лікування. Близько 60% УЛНА обмежуються щорічним госпітальним лікуванням. Частина з них використовують антигіпертензивні препарати періодично. Аналіз причин недостатньої прихильності до лікування показав, що переважно це побоювання несприятливого впливу ліків (34,3%) і економічні труднощі (34,3%). В той же час, постійне адекватне лікування забезпечує збереження цільового рівня АТ у 56–62% при застосуванні одного антигіпертензивного препарата, для інших необхідна була комбінована терапія. За умов постійного лікування відбувалися захист органів-мішеней, регрес ГЛШ серця, зменшення випадків серцевої недостатності, інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу на 21–39%.

10.2. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ ТА ЇЇ ОСОБЛИВОСТІ

Патогенез

Пройшло більш ніж 90 років після того, як було запропоновано "холестеринову" теорію виникнення атеросклерозу, яка розглядала механізм його розвитку як інфільтрацію холестерину в стінку судин. За минулі роки розкриті нові аспекти суті цього процесу. Показано, що порушення ліпідного обміну пов'язане з мутацією генів, які кодують рецептори ліпопротеїдів низької щільності, білкову частину ліпопротеїдів. Отримані доказові дані, що порушення в метаболізмі ліпідів є однією, хоча й надзвичайно важливою, стороною патогенезу атеросклерозу. Визнано значення самої артеріальної стінки в розвитку атеросклерозу. Її почали розглядати не як пасивний об'єкт відкладення холестерину. Було показано особливу роль ендотеліальних клітин. Інтенсивно обговорюється внесок інфекційного фактора в розвиток атеросклерозу. Відзначено, що накопичення інфікованих клітин в стінці судин передує формуванню атеросклеротичних ушкоджень. Активація латентного вірусу в судинній стінці може бути однією з ланок атерогенезу. Обговорюється, що не тільки запальні, але й токсичні, дегенеративні процеси в судинній стінці можуть сприяти атеросклеротичним змінам.

На протязі останніх двох десятиріч отримано багато даних про роль рецепторів, пов'язаних з симпато-адреналовою системою, в розвитку атеросклерозу. Встановлено, що в місцях формування атеросклеротичних змін і, насамперед, бляшок, зменшується кількість β-рецепторів і зростає число α-рецепторів. Отримані дані про підвищення активності рецепторів ростового фактора.

На цей час доведено роль комплексу цих тісно пов'язаних між собою патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу в стінці судин. Всі вони, тією чи іншою мірою, відповідають за розвиток атеросклеротичних змін в коронарних судинах у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. Особливої уваги в цьому плані заслуговують токсичні та дегенеративні ефекти, обумовлені іонізуючим випромінюванням та іншими чинниками багатомасштабної атомної аварії.

Відомі до Чорнобильської катастрофи розробки свідчать про можливість ураження всіх судин при радіаційному впливі. Найбільш характерне ураження ендотелію капілярів і артеріол, наслідком якого може бути артеріосклероз. В експериментах після одноразового опромінення в дозах 8–20 Зв [63] через 6 місяців в коронарних судинах з'являлись дегенерація, фіброз, накопичення позаклітинного матриксу, який, на відміну від атеросклерозу, не містив ліпідів. Морфологічні дослідження кардіоваскулярної системи у загиблих при Чорнобильській катастрофі внаслідок гострої променевої хвороби показали [64], що прояви радіаційного ураження ендотелію варіюють від змін без помітної структурної деформації до розвитку тромбозу, осередків некрозу. Зміни ці з'являлись під впливом відносно рівномірного опромінення в діапазоні 4–15 Зв. Дискусійним залишається вплив на розвиток ІХС іонізуючого опромінення в діапазоні малих доз.

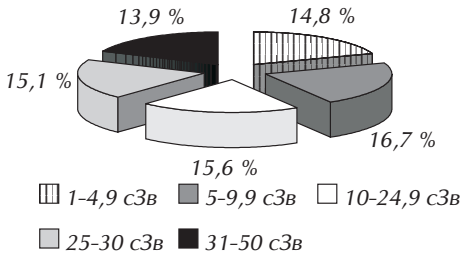


Рисунок 10.1 — Частота ІХС серед УЛНА в зіставленні з дозою опромінення

Проведений нами аналіз частоти ІХС серед УЛНА на ЧАЕС залежно від ДЗО в діапазоні 0,1–50 сЗв показав (рис. 10.1), що різниця її частоти в залежності від доз цього діапазону була у межах 0,5–2,8%. Дещо вищою вона була серед кадрових співробітників ЧАЕС, але відмінності не сягали достовірних значень. За цими даними

немає доказових підстав стверджувати, що частота ІХС безпосередньо залежить від дозового навантаження в діапазоні до 50 сЗв.

Незважаючи на те, що на цей час рівень радіаційного опромінення відповідає нормативам радіаційної безпеки, не можна не враховувати вплив на стан здоров'я постраждалих факторів віддаленого післяаварійного періоду, а саме: негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи, змін звичних умов життя, трудової діяльності, психологічної напруги, пов'язаної з тривогою за наслідки отриманого радіаційного опромінення, вирішенням питань соціального захисту.

У віддалений післяаварійний період інтегральний бал оцінки негативних спогадів у хворих на ІХС в середньому складав 18,4±1,2, у 45% перевищував 20, при даних у здорових — 11,8±1,5 ($p<0,05$). Закономірних змін вираженості спогадів відносно тривалості минулого часу не настало. Розбіжність ступеня негативних спогадів в динаміці складала 0,021–0,054 ($p>0,05$). Чимало обстежених стверджували, що в них залишається багато негативних відчуттів, які вони не можуть подолати.

Водночас, для УЛНА, які хворіють на ІХС, встановлено високу поширеність традиційних факторів ризику (ФР). У 94,3% випадків виявлено хоча б один із врахованих ФР ішемічної хвороби серця. Найбільш поширеними з них були вік — 94,3%, тютюнопаління (Т) — 53,9%, АГ — 46,1%, гіперхолестеринемія (ГХС) — 46,1%. В 33% випадків визначено обтяжену спадковість (С) і надмірну масу тіла (НМТ). Особливу медичну проблему при ІХС у постраждалих складали цукровий діабет 2-го типу та порушення толерантності до вуглеводів, які зареєстровано в 25%. Поєднання трьох і більше ФР сягало 56,7%.

Аналіз сили впливу визначених факторів (табл. 10.1) показав, що для зовнішнього опромінення в діапазоні 25-50 сЗв вона складала 0,9. Найбільш суттєвого впливу на частоту ІХС завдавав вахтовий метод роботи і поєднання таких факторів, як АГ, НМТ, вік з ГХС (2,1) або тютюнопалінням (2,27).

Таблиця 10.1 — Сила впливу визначених факторів на частоту ІХС за даними дисперсійного аналізу

Фактори ризику	Частота ФР			Сила впливу
	n = 900	При ІХС, n = 141	Без ІХС, n = 759	
ДЗО 25-50 сЗв	472	70	402	0,9
Вахтовий метод роботи	102	34	68	2,1
Вік-АГ-НМТ-Т	20	7	13	2,27
Вік-АГ-НМТ-ГХС	18	6	12	2,1
Вік-НМТ	20	5	15	1,64
Вік-НМТ-ГХС	7	3	4	1,31
Вік-С	71	14	57	1,27
Вік-С-НМТ-ГХС-Т	22	4	18	1,17
Вік-ГХС	55	10	45	1,16
Вік-Т-АГ	61	11	50	1,15
Вік-АГ	74	13	61	1,12
Вік-С-НМТ-АГ-Т	18	3	15	1,10
Вік-Т-ГХС	48	8	40	1,06
Вік-С-АГ-ГХС-Т	92	15	77	1,04
Інші комбінації традиційних ФР	394	42	352	<1

Примітки: 1. АГ — артеріальна гіпертензія; 2. ГХС — гіперхолестеринемія; 3. ДЗО — доза зовнішнього опромінення; 4. ІХС — ішемічна хвороба серця; 5. НМТ — надмірна маса тіла; 6. С — спадковість; 7. Т — тютюнопаління; 8. ФР — фактори ризику

З урахуванням поширеності нерадіаційних факторів, у постраждалих для визначення вкладу радіаційного опромінення проведено аналіз за методом спрямованого добору однакових пар серед УЛНА і в контролі. За цими даними, серед УЛНА з ДЗО 25–50 сЗв частота ІХС на 10% була більшою. Отже, поєднання традиційних факторів ризику ІХС з ДЗО 25–50 сЗв сприяло реалізації ризику ІХС і збільшенню її частоти у порівнянні з контролем.

Таким чином, результати дослідження не дають підстав стверджувати, що існує пряма залежність між іонізуючим опроміненням в діапазоні до 25 сЗв і частотою ІХС. При поєднанні іонізуючого опромінення в діапазоні 25–50 сЗв з кількома факторами ризику частота ІХС збільшувалась на 10%. Наявність у 94,3% УЛНА з ІХС традиційних ФР свідчить, що в умовах масштабної ядерної катастрофи не виключена їх реалізація, особливо при поєднанні. Суттєвий вплив на розвиток і перебіг ІХС мали негативні спогади про події аварії, праця в режимі вахтового методу.

Клінічні особливості ішемічної хвороби серця в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи

Особливості больового синдрому. З клінічних ознак ІХС в УЛНА найчастішим був біль у ділянці серця. Специфічних для осіб, які зазнали іонізуючого опромінення, проявів болю не встановлено. Характерно, що біль в ділянці серця зустрічався у 79,6% УЛНА, незалежно від наявності ІХС, при даних в контролі — 60%. Але типові для стенокардії характеристики болю відмічено лише в 18,2%. Тому, при урахуванні лише наявності болю можлива хибнопозитивна оцінка. Встановлено, що у 23,7% істинними причинами болю були корінцевий синдром при остеохондрозі хребта, кардіалгії при ожирінні, діабеті, тонзиліті, грижі стравохідного отвору діафрагми, жовчнокам'яній хворобі та ін.

Аналіз частоти болю при зростанні ДЗО показав нелінійну залежність. Частота типового для стенокардії больового синдрому в УЛНА з ІХС при ДЗО до 25 сЗв складала 80% проти 87% при іонізуючому опроміненні вище 25 сЗв ($p>0,05$). Залежно від терміну участі в ЛНА частота його коливалась у межах 80– 92,7% ($p>0,05$). Закономірним був вплив негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи. Середній інтегральний бал негативних спогадів у хворих з типовим больовим синдромом був достовірно більшим, ніж у хворих без болю ($p<0,05$). Менше 10 він був лише у 24,8% хворих, при даних у здорових 39,8%. Більше 30 інтегральний бал у здорових не траплявся в жодному випадку.

Електрокардіографічні ознаки ішемії міокарду. При реєстрації ЕКГ у стані спокою зниження сегмента ST було у 11,4%. Встановлено залежність між глибиною зниження сегмента ST та функціональним класом (ФК) стенокардії ($r=0,47$; $p<0,05$), віком ($r=0,79$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,67$; $p<0,05$), систолічним АТ ($r=0,75$; $p<0,05$), діастолічним АТ ($r=0,66$; $p<0,05$) і кількістю факторів ризику ІХС ($r=0,76$; $p<0,05$).

Більш інформативним для виявлення депресії сегменту ST був тест з фізичним навантаженням. За його даними, депресію сегменту ST встановлено у 39,1% хворих на ІХС. У 29,5% з них вона супроводжувалась больовим синдромом. Серед загальної популяції населення України зміни ЕКГ під час фізичного навантаження виявлені у 34,9% хворих на стенокардію та у 43,8% з тих, що перенесли інфаркт міокарда [65]. Під час навантаження в 9,5% виникали порушення ритму серця. Блокада лівої ніжки пучка Гіса траплялася переважно у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, що дає підстави розглядати її як прояв ІХС. У хворих з непевними змінами ЕКГ у стані спокою позитивні відповіді на навантаження траплялися в кілька разів частіше і мали більш виражений характер, ніж за їх відсутності.

Найбільш результативним було добове моніторування ЕКГ. Епізоди ішемії встановлено в 48,3% обстежених. Безбольова ішемія міокарда в 3,4 рази переважала частоту больової, що обґрунтовує доцільність проведення добового моніторування ЕКГ. Визначено кореляцію

між тривалістю ІХС і частотою та глибиною депресії сегмента ST (r=0,46; p<0,05), частотою епізодів безбольової ішемії міокарда (r=0,38; p<0,05), величиною АТ (r=0,3; p<0,05). Частота депресії сегмента ST під час добового моніторування ЕКГ у 8 разів переважала дані в спокої і в 1,2 рази — при фізичному навантаженні. При добовому моніторуванні ЕКГ у кожного другого реєстрували екстрасистолічну аритмію.

Зміни зубця Т і сегмента ST у хворих на ІХС, що отримали опромінення в діапазоні малих доз, можуть бути не обов'язково наслідком ІХС. У діапазоні малих доз, що закономірні для більшості постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, кореляційний зв'язок між їх величиною та частотою ЕКГ ознак ішемії у спокої, при навантаженні та добовому моніторуванні не простежувався. Достовірним був вплив на частоту та глибину зниження сегменту ST при добовому моніторуванні ЕКГ негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи.

Структурна перебудова серця при ішемічній хворобі серця. Як свідчать результати ехокардіографічних досліджень, у 67,2% хворих на ІХС тривалістю понад 5 років виявлено ГЛШ серця. Детермінантами її були частота епізодів ішемії, глибина і тривалість депресії сегмента ST, артеріальна гіпертонія. Індекс маси міокарда при стенокардії, в середньому, був вищим за дані у здорових на 12,4 г/м^2, при поєднанні з АГ — на 53,5 г/м^2, у 74,1% він перевищував 134 г/м^2. Визначено пряму кореляцію між ІММ і ФК стенокардії (r=0,47; p<0,01), ІМТ (r=0,34; p<0,01), систолічним АТ (r=0,37; p<0,01).

Закономірним проявом структурної перебудови серця при ІХС було збільшення камери лівого передсердя. Визначено середній кореляційний зв'язок між розміром ЛП та тривалістю ІХС (r=0,30; p<0,05), ІММ (r=0,34; p<0,05), товщиною задньої стінки ЛШ (r=0,42; p<0,01), міжшлуночкової перетинки (r=0,49; p<0,001).

Згідно зі змінами товщини і маси міокарда змінювалась геометрія лівого шлуночка серця. Нормальна геометрія ЛШ збереглась у 15,5% хворих. Концентричний тип ГЛШ переважав при асоціації ІХС з АГ — 56,8%, проти 12,1% без артеріальної гіпертензії. Ексцентрична ГЛШ була у 51,7% хворих на ішемічну хворобу серця. Порушення нормальної геометрії ЛШ, його взаємовідношення з суміжними камерами корелювали з ФК стенокардії, перенесеним інфарктом міокарда. При ІХС розмір правого шлуночка був достовірно більшим, ніж у здорових (p<0,05). Встановлено тісний зв'язок між розмірами ЛП та правого шлуночка (r=0,64; p<0,001). Відношення розміру ЛП до кінцевого систолічного об'єму менше 0,65 ум. од. поєднувалось із порушенням систолічного скорочення ЛШ, зменшенням ФВ в середньому на 5,7% відносно до здорових (p<0,001). Фракція викиду менше 55% була в 21,5% випадків.

Встановлено, що діастолічна дисфункція ЛШ передувала змінам систолічної функції у 81,9% постраждалих з ІХС. Вона характеризувалась зниженням пікової швидкості раннього діастолічного наповнення порівняно зі здоровими (p<0,05). Відповідно відношення Е/А, в середньому, було менше одиниці. Тривалість IVRT була достовірно більшою. При дисфункції ЛШ закономірно вищими були значення товщини і маси міокарда, тривалості та тяжкості хвороби. Асоціація ІХС з АГ сприяла погіршанню діастолічної функції ЛШ, що підтверджує достовірний зв'язок між ІЧ та варіабельністю АТ з показниками діастолічного наповнення ЛШ. Визначено обернену кореляцію між відношенням Е/А та розміром ЛП (r= –0,54; p<0,001), систолічним (r=-0,37; p<0,001), діастолічним АТ (r=-0,57; p<0,01) і пряму — між IVRT та розміром лівого передсердя (r=0,42; p<0,05). Нормальним трансмітральний кровоплин залишався у 18,1% хворих на ІХС. У 65,5% хворих визначено ригідний трансмітральний кровоплин, у 16,4% - рестриктивний. Розміри та функції серця не залежали від зовнішнього опромінення в діапазоні малих доз. Отримані дані обґрунтовують застосування в лікуванні хворих на ІХС засобів, спрямованих на попередження та регресію ГЛШ, його діастолічної дисфункції.

Зміни клінічного стану в динаміці. Результати досліджень в динаміці показали, що клінічний стан залишився стабільним у 55,2% обстежених, які ретельно виконували програму лікування. Загострення перебігу ІХС протягом одного року встановлено у 9,1%, 3-х — 28,9%, переважно серед тих, що припиняли приймання ліків з тих чи інших причин. Приріст нових випадків депресії сегмента ST і змін зубця Т склав в 13,5%. Негативні зміни структур серця впродовж першого року не досягли статистичного значення. Протягом трьох років вірогідно збільшувались кінцевий систолічний розмір, розмір ЛП, товщина задньої стінки ЛШ й аорти та знижувалась екскурсія задньої стінки лівого шлуночка. З показників діастолічної функції ЛШ IVRT змінювався найбільш значно. Зміни діастолічного наповнення ЛШ поєднувались із вірогідним зростанням кінцевого діастолічного тиску.

Через три роки встановлено вірогідні зміни кінцевого систолічного об'єму ЛШ, що обумовлює його використання як критерія оцінки перебігу ІХС. Зміни ФВ коливались у значному діапазоні. Значне зниження ФВ можна вважати предиктором негативного перебігу ІХС незважаючи на низьку специфічність.

Предикторами погіршання перебігу ІХС були висока частота і тривалість епізодів ішемії, порушення ритму, ГЛШ та його дисфункція, високий рівень негативних спогадів про події Чорнобильської катастрофи, наявність кількох факторів ризику. Суттєвий вплив на перебіг ІХС мала недостатня схильність до лікування.

Оптимізація лікування постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи з ішемічною хворобою серця

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез атеросклерозу, загострень ІХС, недостатню ефективність моно- і комбінованої терапії гемодинамічними препаратами, все більшої уваги набуває оптимізація лікування ІХС на основі застосування засобів, дія яких спрямована на гальмування чи регресію атеросклерозу. Особливої уваги з цих позицій заслуговують інгібітори АПФ і вплив безпосередньо на метаболічні процеси в кардіоміоцитах.

Інгібітори АПФ в лікуванні ішемічної хвороби серця у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. В експериментальних дослідженнях [66] показано, що чимало із механізмів атерогенезу можливо блокувати інгібіторами АПФ. Результати клінічних досліджень демонструють їх ефективність у хворих з порушеною функцією лівого шлуночка. Отримані дані щодо впливу інгібіторів АПФ на частоту гострих коронарних ситуацій та обумовленої ними смерті [67–69]. Враховуючи механізми атерогенезу в постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, інгібування АПФ у них доцільне.

На цей час запропоновано чимало препаратів цього класу. Це висуває, перш за все, питання, чи існує класовий ефект інгібіторів АПФ при лікуванні ІХС. Доказаним вважають ефект відносно зниження атреріального тиску [14, 41]. Але лише окремі препарати мають доказову ефективність у зменшенні смертності. Вивчення ефективності інгібіторів АПФ у хворих загальної популяції з ІХС і дисфункцією ЛШ серця свідчить, що застосування раміприлу, еналаприлу, трандалаприлу приводило до зниження ризику смерті, частоти повторних госпіталізацій. За даними дослідження EUROPA показано суттєвий вплив на перебіг ІХС периндоприлу. Він зменшує кардіальну смертність на 14%, смертність від інфаркту міокарда — на 24%, зупинки серця — на 46% [70], за умов найбільш високої спорідненості до тканинного АПФ. У рамках дослідження PREAMI показано вплив периндоприлу на ремоделювання серця після перенесеного інфаркту міокарда [71]. Але однозначної відповіді щодо наявності класового ефекту інгібіторів АПФ при ІХС досі не існує. Значною мірою це пов'язане з тим, що не всі представники цього класу пройшли доказові дослідження з оцінкою впливу на жорсткі кінцеві результати.

Безсумнівний клінічний ефект інгібіторів АПФ показано нами у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи з ІХС. Дослідження у цьому напрямку із застосуванням у них еналаприлу малеату, каптоприлу і периндоприлу свідчать, що у 41% хворих закономірно зменшувалась частота і тривалість нападів стенокардії.

Особливої уваги заслуговують можливості впливу інгібіторів АПФ на епізоди ішемії міокарда. Під впливом лікування тривалість депресії сегменту ST в цілому у хворих, що приймали еналаприлу малеат, зменшилась на 96,2%, периндоприл — 69,6%, в контролі після традиційної антиангінальної терапії — 71,2%. Після лікування, як і за вихідними даними, переважала безбольова ішемія. Зменшення її тривалості більш вираженим було при лікуванні еналаприлу малеатом — 93,7%, в контролі — 68%. Епізоди больової ішемії в основній групі не реєстрували, в контролі вони залишалися у 14,8%. Середня тривалість 1 епізоду після лікування скоротилась на 12,3 хв. при лікуванні периндоприлом, 10,2 хв — еналаприлу малеатом при несуттєвих змінах у контролі.

Загальна кількість епізодів з екстрасистолами зменшилась на 65,5% при прийомі еналаприлу малеату і периндоприлу, 62,5% - в контролі. Аналогічний ефект було отримано щодо суправентрикулярної тахікардії. Особливе значення мало зменшення кількості епізодів з парними та груповими екстрасистолами. Їх кількість після лікування еналаприлом зменшилась на 91,2%, периндоприлом — на 79%, в контролі — на 71,2%.

Через кілька тижнів лікування в основній групі в жодному випадку не збільшились показники ГЛШ, в той час, як в контролі така тенденція простежувалась. Регулярне лікування впродовж кількох місяців сприяло зменшенню маси міокарду. За даними в загальній популяції, терапія периндоприлом, фозиноприлом також супроводжувалась зменшенням маси міокарда ЛШ серця [46, 48]. Оцінка індивідуальної реакції хворих на застосування інгібіторів АПФ показала, що вплив на регрес ГЛШ тим більший, чим більшою була вихідна маса міокарда. Ефект периндоприлу на ГЛШ спостерігали після 3 місяців лікування [72].

Суттєві зміни встановлені в перебудові функції серця. При вихідних даних ФВ 49% вона в середньому зросла на 11,2% ($p<0,05$) при застосуванні еналаприлу малеату і на 9,2% — каптоприлу ($p<0,05$). Частота випадків з ФВ менше 50% зменшилась на 24,3%, в контролі — на 6,2%.

Встановлено також збільшення на 12,6% скорочення передньо-заднього розміру ЛШ в систолу при лікуванні еналаприлу малеатом, що було у 2,6 рази більше, ніж при лікуванні каптоприлом, і у 2 рази більше, ніж в контролі ($p<0,05$). За даними [73], у хворих, які не зазнали радіаційного впливу, ФВ достовірно підвищувалась під впливом терапії еналаприлом через 3 тижні.

Позитивні зміни встановлені також відносно параметрів трансмітрального кровоплину. У хворих основної групи спостерігали зменшення ознак діастолічної дисфункції міокарда за рахунок зростання швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка. Найбільш чутливими до лікування інгібіторами АПФ виявились IVRT і градієнт тиску на мітральному клапані. Існують дані відносно збереження діастолічної функції [74, 75] при тривалому прийомі трандалаприлу та енапа. В той же час, при тривалій терапії лізіноприлом [76] відновлення діастолічної функції серця не наступало.

Наведені дані свідчать, що у збереженні позитивного ефекту інгібіторів АПФ суттєве значення мають антиішемічна дія, уповільнення розвитку гіпертрофії міокарда, поліпшення систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка серця. Враховуючи, що на цей час існує велика кількість препаратів цього класу, а однозначної відповіді про наявність класового антиішемічного ефекту поки що немає, перевагу у застосуванні заслуговують препарати з доказаною ефективністю.

Застосування триметазидину у постраждалих при ішемічній хворобі серця з порушеною функцією лівого шлуночка. Патологічні зміни при ІХС виникають як на-

слідок невідповідності між коронарним кровоплином та метаболічними потребами міокарда при стенозуванні коронарних артерій. Застосування лише гемодинамічних препаратів не завжди достатньо ефективне, навіть при поєднанні. Це стало передумовою для використання при ІХС препарату, який безпосередньо модифікує використання енергетичних субстратів міокардом.

В проведених нами дослідженнях доведено антиішемічний ефект триметазидину у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. Позитивні зміни відбувалися (рис. 10.2) вже через 4 тижні. Зменшення загальної добової тривалості ішемії складало 81%, проти 58% в контролі, в основному, за рахунок зменшення епізодів ішемії з глибиною менше 1 мм. Через 1 рік в основній групі загальна добова тривалість ішемії знизилась на 74% проти 64% в контролі, безбольової — на 84% і 76%, больової — на 50% та 37% відповідно. На 91% зменшилась тривалість ішемії з глибиною депресії менше 1 мм, при даних в контролі 63%. У декілька разів зменшилась кількість "німих" та больових епізодів ішемії міокарда. Ці дані узгоджуються з результатами перфузійної сцинтіграфії міокарда [77]. Покращення перфузії міокарда, викликане триметазидином, асоціювалось зі зменшенням величини минущих зон ішемії в середньому на 90%.

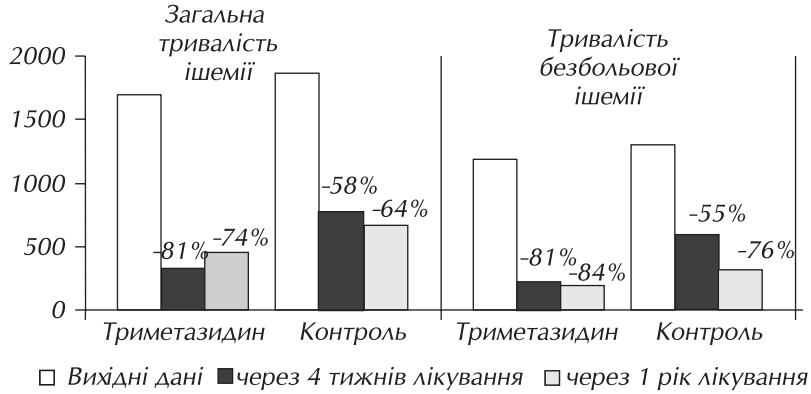


Рисунок 10.2 — Вплив триметазидину на загальну тривалість ішемії міокарда

За вихідними даними, у третини хворих кількість екстрасистол за добу перевищувала допустиму вікову норму. Через 4 тижні в основній групі кількість епізодів за добу з одиночними екстрасистолами знизилась в 5,3, парними та груповими екстрасистолами — 3,7 рази, проти 3,4 і 1,2 в контролі. При лікуванні впродовж року відмічалось посилення ефекту в співставленні з попередніми даними. Кількість одиночних екстрасистол на одного хворого зменшилась в 7,1 разів, в контролі — в 6,8 рази, парних та групових екстрасистол зменшилась в 4,8 рази, в контролі — в 1,5. В зв'язку з тим, що значне число хворих на ІХС вмирають раптово від фатальних аритмій [78], ці результати заслуговують особливої уваги.

Найбільш вірогідно, що триметазидин знижує ектопічну активність міокарда [79] завдяки оптимізації метаболізму та антиішемічному ефекту. Між тим, механізм аритмогенної дії триметазидину потребує подальшої конкретизації.

Результати за даними добового моніторування ЕКГ узгоджуються з клінічними дослідженнями. У хворих, які застосовували триметазидин, зареєстровано зниження частоти нападів стенокардії та потреби у нітрогліцерині, в ряді випадків — виключно за рахунок монотерапії.

Встановлено також вплив триметазидину на структурно-функціональні зміни серця. При його тривалому застосуванні у комплексному лікуванні в жодному випадку не збільшились

показники ГЛШ, в той час як в контролі така тенденція мала місце. Більш суттєвими були зміни функцій серця. Фракція викиду через 4 тижні збільшилася на 6% проти 2,1% в контролі ($p>0,05$), на протязі року її приріст склав 13% ($p<0,05$), в контролі — 4,4% ($p>0,05$). За іншими даними, застосування триметазидину в хворих на ІХС сприяло збільшенню ФВ на 13,1% через 1 місяць і на 18,3% через 4 місяці лікування [79]. Аналогічні зміни відбувалися зі ступенем скорочення передньозаднього розміру ЛШ в систолу. При тривалому лікуванні його збільшення досягло 7% ($p<0,05$). Покращення систолічної функції ЛШ спостерігалось більше, ніж у 50% хворих основної групи, при цьому в 30% з них ФВ стабілізувалась на нормальному рівні.

Більш значними були зміни діастолічного розслаблення. Зменшення IVRT склало в основній групі 11,8% ($p<0,05$), в контролі - 7,1%. Відношення Е/А збільшилося на 22,1% при застосуванні триметазидину ($p<0,05$) та на 7,2% при традиційній терапії ($p>0,05$). Через 1 рік посилення позитивного впливу на IVRT зросло до 14,5% при даних в контролі 11,3% ($p<0,05$). Більш ефективне розслаблення міокарда сприяло покращенню наповнення ЛШ в ранній період діастоли. Відношення Е/А збільшилось в основній групі на 31,1%, в контролі — 8,2% ($p<0,05$). Ці дані узгоджуються з результатами у хворих загальної популяції [20].

Таким чином, покращення систолічної та діастолічної функцій ЛШ серця під впливом метаболічно активної терапії відбувається вже у перші чотири тижні її застосування. При тривалому лікуванні позитивний ефект зберігався, а в ряді випадків ставав більш вираженим. Покращення систолічного скорочення та діастолічного розслаблення обґрунтовує тривале застосування триметазидину при ІХС в комбінації з традиційною терапією. Його цитопротекторна дія, що виражається в покращенні метаболічного стану кардіоміоцитів, сприяє відновленню функцій ішемізованих ділянок міокарду, регресії патологічних змін або уповільненню їх прогресування. Заслуговує уваги той факт, що в основній групі не відбувалося збільшення ГЛШ, тоді, як в контролі така тенденція простежувалась.

Визначена можливість підвищення толерантності до фізичного навантаження при застосуванні триметазидину. Приріст порогової потужності за 4 тижні лікування склав 13% ($p<0,05$), загального об'єму виконаної роботи — 15,8% ($p<0,05$) (в контролі — 11,2% і 14,1% ($p<0,05$) відповідно). При вихідній Wп 25–50 Вт через 4 тижні лікування ознаки непереносимості навантаження виникали на рівні 75 і 100 Вт. В контролі такі випадки були поодинокими. Тривалість порогового навантаження до виникнення депресії сегменту ST збільшувалась після лікування триметазидином на 2–4 хв., в контролі — не більше ніж на 2 хв. Збільшення об'єму виконаної роботи при лікуванні триметазидином відбувалось переважно внаслідок приросту тривалості навантаження за рахунок виникнення показань до припинення навантаження в більш пізньому терміні фізичної роботи. Результати метааналізу 8 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень [80, 81, 82] в загальній популяції хворих також свідчать, що триметазидин сприяв збільшенню тривалості навантаження до виникнення депресії сегменту ST і, за рахунок цього, загального об'єму роботи.

Спостереження показали, що перемикання енергетичного обміну в кардіоміоцитах на більш ефективний рівень зберігалось при лікуванні протягом року. Тривалість навантаження у хворих, що приймали триметазидин, перебільшила контроль на 60 сек. ($p<0,05$). У два рази зросла ефективність енергетичного забезпечення навантаження відносно контролю ($p<0,05$).

Отже, застосування триметазидину в комплексній терапії у постраждалих з ІХС дозволяє збільшувати толерантність до фізичного навантаження і, за умов безперервного лікування, тривало підтримувати її на достатньому рівні. В основі цього ефекту визначено підвищення ефективності енергетичного забезпечення навантаження за рахунок збільшення ефективності використання кисню і, як наслідок, збільшення порогу ішемії міокарда при навантаженні. Відповідно відбувалися позитивні зміни функціонального класу.

Незважаючи на досягнення останніх років, проблема лікування ІХС залишається актуальною. Перш за все тому, що відомі сучасні препарати, що використовуються для її лікування, спрямовані в основному на окремі патогенетичні ланки, що обумовлюють розвиток ІХС. Перспективним залишається пошук засобів для корекції порушень в судинній стінці та її рецепторах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гуськова А.К., Байсоголов П.Я.* Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971. — 401с.
2. *Kurihara M., Munaka M., Hayakawa H.* Mortality statistics among atomic bomb survivors in Hiroshima prefecture 1968-1972 // J. Rad. Res. — 1981. — Vol. 22, № 4. — P. 456–471.
3. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / *В.И. Иваницкая, В.А. Кисличенко, И.Г. Гершштейн и др.* // Укр. радіол. ж. — 1999. — № 7. — С. 445-450.
4. *Єфімова Г.С., Аміразян С.А., Насонова А.М.* Серцево-судинні ускладнення при опроміненні средостіння з приводу лімфогрануломатозу // Укр. радіол. ж. — 2003. — № 1. — С. 49-52.
5. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results / *P.H. Hardenbergh, M.T. Munley, G.C. Bentel et al.* // J. Radiation Oncology Biol. Phys. — 2001. — Vol. 49. — P. 1023–1028.
6. Radiation-associated cardiovascular disease / *M.J. Adams, P.H. Hardenbergh, L.S. Constine, S.E. Lipshultz* // Critical Reviews in Oncology/Hematology. — 2003. — Vol. 45. — P. 55–75.
7. *Матюхина Т.Г., Вернер А.И.* Ультраструктура кардиомиоцитов при инкорпорации в организм радионуклидов цезия // Морфология. — 2000. — Т. 117, № 3. — С. 79.
8. *Штомпель В.Ю.* Дисадаптаційні механізми формування судинної патології у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2000. — Т. 40, № 3. — С. 285–291.
9. Эпидемиология неопухолевых заболеваний у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС/ *В.А. Бузунов, Н.П. Страпко, Е.А. Пирогова, Л.И. Красникова* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 169–170.
10. Изменения центральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующего излучения / *Н.П. Палеев, Л.И. Ковалева, М.В. Савченко и др.* // Кардиология. — 2000. — № 4. — С. 63–66.
11. *Лютых В.П., Долгих А.П.* Клинические аспекты действия малых доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1998. — № 2. — С. 28-34.
12. Вазореактивность и ионизирующее излучение / *Ю.В. Семенова, Н.В. Бабакина, Т.М. Литвиненко и др.* // Вестник аритмологии. — 2004. — № 35. — С. 60–62.
13. *Гогин Е.Е.* Гипертоническая болезнь. — М.: 1997. — 400 с.
14. *Свищенко Е.П., Коваленко В.Н.* Артериальная гипертония. Практическое руководство / *Под ред. В.Н. Коваленко.* - К.: Морион, 2001. - 528 с.
15. *Шляхто Е.В., Конради А.О.* Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертония. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 72–77.
16. *Беро М.П.* Нарушение и коррекция здоровья семьи ликвидаторов Чернобыльской аварии. — Харьков: Основа, 1999. — 239 с.
17. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и структурно-функциональное состояние миокарда у больных гипертонической болезнью / *В.А. Алмазов, Е.И. Шварц, Ю.Б. Нефедова и др.* // Сб. науч. трудов, посв. 100-летию кафедры факультетской терапии им. Г.Ф.Ланга СПбГМУ им. акад И.П. Павлова. — М.: СПбГМУ, 2000. — С. 5-11.
18. *Бубнов Ю.И., Арабидзе Г.Г., Павлов А.А.* Семейная артериальная гипертония // Кардиология. — 1997. — № 1. — С. 4–7.
19. Гостра променева хвороба / *за ред. О.М. Коваленка.* - К.: Іван Федоров, 1998. — 244 с.
20. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных с ишемической болезнью / *А.Д. Кучмов, С.Д. Маянская, Е.Б. Лукша и др.* // Тер. архив. — 1999. — № 1. — С. 39–42.
21. *Гембицкий Е.В.* Становление и развитие терапевтической помощи в годы Великой Отечественной Войны // Терапевтический архив. — 1995. — № 4. — С. 4–10.
22. *Karasek R.A.* Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implication for job regesign // Admin. Sci. Q. — 1979. — Vol. 24. — P. 285–307.
23. How common is white coat hypertension? / *T.G. Pickering, G.D. James, C. Boddie et al.* // JAMA. — 1988. — Vol. 258. — P. 225–228.

24. *Pickering T.G.* Psychsocial stress and blood pressure. In Hypertension Primer. AHA. 2000.
25. *Кобалава Ж.Д., Гудков К.М.* Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертонии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — № 1. — С. 4–15.
26. *Хомазюк И.Н., Ковалев А.С., Гончаренко Л.И., Чебанюк С.В.* Гипертоническая болезнь и ее особенности // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. К. 2: Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы / *Под ред. В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко.* — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — С. 239–247.
27. *Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С.* Структурные изменения миокарда при различном суточном профиле артериального давления у больных артериальной гипертонией в условиях экспедиционной вахты на Крайнем Севере // Кардиология. — 2005. — № 1. — С. 51–56.
28. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью сердца / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Д.В. Захаров и др. // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 49–55.
29. Аміразян С.А., Свинаренко А.В. Вплив іонізуючого випромінювання на серцево-судинну систему // Укр. радіол. ж. — 1999. — № 4. — С. 445–450.
30. *Daniels S.D., Meyer R.A., Loggie J.M.* Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 1243–1248.
31. *Бражник В.А., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А.* Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка // Кардіологія. — 2003. - № 1. — С. 43–48.
32. Гипертрофия левого желудочка: популяционное и молекулярно-генетическое исследование / *Ю.П. Никитин, С.К. Малютина, М.М. Довгих и др.* // Кардиология. — 1999. — № 6. — С. 33–36.
33. *Swyngbedauw B.* Remodeling of the heart in response to chronic mechanical overlong // Eur. Heart J. — 1989. — № 10. — P. 935–934.
34. *Смаль В.Д.* Роль наследственности в возникновении гипертрофии миокарда при гипертонической болезни у лиц молодого возраста // Укр. кардіол. ж. — 1997. — № 3. — С. 47–49.
35. Left atrial size and the risk of stroke and death: The Framingham Heart Study / *E.J. Benjamin, R.B. Dagostino, A.J. Belanger et al.* // Circulation. — 1995. — Vol. 4. — P. 835–841.
36. *Коркушко О.В., Лишневская В.Ю.* Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 1. — С. 8–17.
37. Дударь И. Особенности течения заболеваний почек у больных старшего возраста // Доктор. — 2001. — № 6. — С. 23–25.
38. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. - Иваново: НейроСофт, 2000. — 182 с.
39. Captopril versus perindopril: a double blind study in essential hypertension / *K.R. Lees, J.L. Reid, M.G. Scott et al.* // Hypertension. — 1989. — Vol. 3. — P. 17–22.
40. *Тхостова Э.Б., Лукьянов М.М., Прошин А.Ю.* Современные аспекты лечения мягкой и умеренной артериальной гипертонии: результаты многоцентрового исследования антигипертензивного эффекта эналаприла под контролем суточного мониторирования артериального давления // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 38–41.
41. *Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д.* Антигипертензивная эффективность эднита (эналаприла малеата) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: результаты открытого многоцентрового исследования // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 4/24. — С. 115–121.
42. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Stady on Atherosclerosis (ELSA) / *G. Mancia, G. Parati, M. Hennig, et al.* // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 1981–1989.
43. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертонии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН / *Р.Г. Оганов, Д.В. Небиеридзе и др.* // Кардиология. — 2004. — № 3. — С. 66–69.
44. Нолипрел — первая фиксированная низкодозовая комбинация для лечения артериальной гипертензии / *О.Д. Остроумова, В.А. Сергеев, Т.Е. Сергеева и др.* // Российский кардиол. ж. — 2001. — № 6/32. — С. 74–80.
45. Prognostic implication of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy / *D. Levy, M. Salomon, R.B. D'Agostino et al.* // Circulation. — 2001. — Vol 90, № 4. — P. 1786–1793.
46. Treatment of hypertension with perindopril reduced plasma atrial natriuretic peptide levels, left ventricular mass, and improves echocardiographic parameters of diastolic function / *F. Yalcin, F.G. Aksoy, H. Muderrisoglu et al.* // Clin. Cardiology. — 2000. — Vol. 23. — P. 437–441.
47. *Sheridan D.J.* Regression of left ventricular hypertrophy: do antihypertensive classes differ? // J. Hypertens. Suppl. — 2000. — Vol. 18, № 3. — P. 7–21.
48. *Cheung B.M., Lau C.P.* Fosinopril reduces left ventricular mass untreated hypertensive patients: a controlled trial // Brit. J. Clin. Pharmacology. — 1999. — Vol. 47. — P. 179–187.

49. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) / *P.R. Liebson, G.A. Grandits, S. Dianzumba et al.* // Circulation. — 1995. — № 91. — P. 698–706.
50. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: A 4-year follow-up / *G. Schillaci, L. Pasqualini, G. Vaudo et al.* // American J. Hypertension. — 2003. — № 16. — P. 634–639.
51. *Franz I.W., Tonnesmann U., Muller J.F.* Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors // Am. J. Hypertension. — 1998. — Vol. 11. — P. 631–639.
52. Long-term treatment with perindopril ameliorates dobutamine-induced myocardial ischemia in patients with coronary atery diseaase / *T. Morishita, M. Tsutsui, H. Shimokawa et al.* // Jpn. J. Pharmacol. — 2002. — № 88. — P. 100–107.
53. *Flather M.D., Yusuf S., Kober L.* Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1575–1581.
54. *Сычев О.С., Гетьман Т.В.* Влияние диротона на нарушения ритма сердца // Укр. мед. часопис. — 2005. — №1/45. — С. 62–67.
55. *Гуревич М.В., Стручков П.В., Александров О.В.* Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца // Качественная клинич. практика. — 2002. — № 1. — С. 22–30.
56. *Завадкин А.В., Степанова Н.С.* Динамика желудочковой эктопической активности, ишемических проявлений и показателей вариабельности сердечного ритма при лечении эднитом // Человек и лекарство: Тез. 7-го Российского нац. конгресса. — М., 2000. — С. 38.
57. *Свищенко Е. П., Овдиенко Т.Н., Ярынкина Е.А.* Особенности влияния карведилола на суточный профиль артериального давления, показатели вариабельности сердечного ритма и функцию эндотелия у больных с мягкой артериальной гипертензией // Укр. кардіол. ж. — 2003. — № 6. — С. 22–32.
58. *Derad I., Otterbein A., Molle M.* The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 1309–1315.
59. *Jansson K., Hagerman I., Kariberg K.E.* The effects of metoprolol and captopril on heart rate variability in patients with idiopatic dilated cardiomyopathy // Clin. Cardiol. — 1999. — Vol. 22, № 6. — P. 397–402.
60. *Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D.* Nonselective beta-adrenergic blocking agent carvedilol improws arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients vim stable chronic heart failure // Am. Heart J. — 2000. — Vol. 139, № 6. — P. 1088–1095.
61. Surrogate end points of antihypertensive treatment: left ventricular hypertrophy and structural alterations of carotid arteries / *M. Kozakova, S. Buralli, K. Palombo, A. Salvetti* // Heart Drug. — 2001. — Vol. 1. — P. 89–95.
62. *Konrady A.O., Zakharov D.V., Rudomanov O.G.* Spectral analysis of heart rate variability in various types of the left heart ventricle remodeling in patients with hypertension // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. — 2001. — Vol. 3. — P. 27–31.
63. *Vang V.V., Ainsworth T.J.* Late effects of heavy charged particles on the fine of mouse coronary artery. // Rad. Res. — 1982. — Vol. 91, № 1. — P. 135–144.
64. *Булдаков Л.А., Гуськова А.К.* 15 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2002. — Т. 42, № 2. — С. 228–233.
65. *Следзевская И.К., Вятченко Е.В., Щербак Я.Ю.* Особенности течения острого и восстановительного периодов инфаркта миокарда у больных, находившихся на территории, приближенной к Чернобыльской АЭС // Лікарська справа. — 1998. — № 2. — С 21–24.
66. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease / *P.A. Fenessy, J.H. Campbell, F.A.O. Mendelsohn, G.R. Campbell* // Clin. Exp. Pharmacol. Physiology. — 1996. — Vol. 23. — P. 530–532.
67. *Furberg C.D., Pitt B.* Are All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Interchangeable? // Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37. — P. 1456–1460.
68. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects ot an angiotensm-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — 145–153.
69. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 685–691.
70. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable

coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 782–788.
71. *Ferrari R.* ESC 2005 Stockholm. Oral communication.
72. Hurst M., Jarvis B. Perindoprilan updated review of its use in hypertension // Drugs. — 2001. — Vol. 61, № 6. — P. 867-896.
73. *Серкова В.К., Абу Шаира Ияд Салах.* Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на ремоделирование сердца и сосудов // Укр. кардіол. ж. — 2002. — № 3. — С. 31–35.
74. *Кахновский И.М., Фомина М.Г., Остроумов Е.Н.* Гоптен (трандолаприл) при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 70, № 8. — С. 29–33.
75. *Фукс А.Р.* Влияние ломира и энапа на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 1997. — № 1. — С. 27-28.
76. *Modena M.C., Mattioli A.V., Parato V.M.* Effectiveness of the antihypertensive action of lisinopril on left ventricular mass and diastoling // Europ. Heart J. — 1992. — Vol. 13. — P. 1540–1544.
77. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца / *В.И. Чернов, А.А. Гарганеева, Ж.В. Веснина, Ю.Б. Лишманов* // Кардиология. — 2001. — № 8. — С. 14–16.
78. *Амосова Е.Н.* Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть при застойной сердечной недостаточности // Укр. кардіол. ж. — 1995. — № 4. — С. 78–84.
79. Вплив триметазидину на порушення ритму і пізні потенціали шлуночків у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, систолічною дисфункцією міокарда / *О.М. Барна, Б.І. Рудик, Ю.С. Прохоровський та ін.* // Укр. кардіол. ж. — 2001. — № 5. — С. 45–47.
80. *Marzilli M., Klein W.* Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Coronary Artery Dis. — 2003. — Vol. 14. — P. 171-179.
81. *Manchanda S.C.* Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine // Int. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 88. — P. 83–89.
82. Trimpol II: combination treatment of stable angina using trimetazidine and metoprolol: results of randomized, double-blind multicentre study / *H. Szwed, Z. Sadowsky, W. Elikowsky et al.* // Eur. Heart. J. — 2001. — Vol. 22. — P. 2267–2274.

(І.М. Хомазюк, Е.В. Курсіна, Ж.М. Златогорська, Г.В. Сидоренко, О.С. Ковальов, О.М. Настіна)

Розділ 11

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

11.1. НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ЕФЕКТИ В УЛНА НА ЧАЕС

Порушення психічного здоров'я постраждалих і, зокрема, УЛНА на ЧАЕС, є міжнародно визнаною пріоритетною медико-соціальною проблемою Чорнобильської катастрофи [1], але причини виникнення її нейропсихіатричних наслідків залишаються вкрай дискусійними. Запекла наукова дискусія щодо радіочутливості центральної нервової системи (ЦНС) триває вже друге сторіччя — з першого у світі радіобіологічного експерименту І.Р. Тарханова [Тархнішвілі, Тархан-Моураві] (1896 р.). Підґрунтям цієї дискусії є загальновідомий закон французьких лікарів J.A. Bergonie і L.M.F.A. Tribondeau (1906 р.), згідно із яким, радіочутливість клітин прямо пропорційна проліферативній активності і обернено — ступеню їх диференціювання. Відповідно до цього закону зріла ЦНС має бути однією із найрадіорезистентніших тканин. Водночас, постійно зростаючий пул експериментальних, клінічних і епідеміологічних доказів спростовує це ортодоксальне положення. Детальний аналіз нейропсихіатричних ефектів іонізуючих випромінювань, нові дані щодо молекулярно-біологічних механізмів дії радіації на головний мозок, огляд сучасних доказів нейропсихіатричних ефектів "малих доз" іонізуючого опромінення і розгляд дискусійних питань щодо ролі радіації та стресу в ґенезі нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи наведено у ряді монографій і публікацій [2–12].

Після Чорнобильської катастрофи світовий інтерес до радіоцеребральних ефектів та проблеми радіочутливості головного мозку суттєво зріс. У Публікації 60 Міжнародної комісії з радіологічного захисту зазначено, що деякі детерміновані ефекти після опромінення виникають внаслідок такого порушення функції тканини або органу, причиною якого є не тільки загибель клітин. Дисфункція може виникнути внаслідок взаємодії з функціями інших тканин (наприклад, опромінення гіпофізу, що впливає на функцію інших ендокринних залоз). Підкреслено, що прикладом таких ефектів є, зокрема, зміни ЕЕГ. Причому ці ефекти можуть мати клінічно важливі наслідки, особливо у нервовій і імунній системах [13].

Однак, і експерти Міжнародного Чорнобильського проекту МАГАТЕ (1991) [14], і експерти Наукового комітету ООН з дії атомної радіації (НКДАР ООН) у звіті Ґенеральній Асамблеї ООН 2000 р. визнали лише соціально-психологічні наслідки аварії — психологічні розлади, стрес і тривога внаслідок тривалих змін у житті (переселення, зміни харчування, обмеження активності, економічні, соціальні та політичні зміни) [15].

Водночас, під впливом нових доказів і нашої активної позиції щодо обґрунтування наявності нейропсихіатричних (а не лише психосоціальних) наслідків Чорнобильської катастрофи, міжнародні експерти Чорнобильського форуму ООН серед актуальних медичних проблем Чорнобилю мали визначити поруч із психологічними наслідками катастрофи й психіатричні аспекти і ефекти в ЦНС. Причому зазначено чотири пріоритетних напрямки,

а саме: 1) пов'язані зі стресом симптоми; 2) ефекти радіаційного впливу на головний мозок, що розвивається: 3) органічне ураження мозку в УЛНА і 4) суїциди [1]. На жаль, у прес-релізах Чорнобильського форуму та засобах масової інформації всі медичні наслідки Чорнобилю було зведено лише до "жебрацтва та стресу". Недооцінка медичних наслідків Чорнобильської катастрофи, особливо нейропсхіатричних, викликала аргументовану незгоду [9–12, 16].

Клініко-епідеміологічні дослідження

Існує значний брак доказових епідеміологічних досліджень відносно нервово-психічних розладів у постраждалих і УЛНА зокрема. Більшість таких досліджень ґрунтується або на офіційній статистичній звітності, або на даних державних реєстрів, які не містять повної і верифікованої інформації щодо нервово-психічних розладів [7]. Так, наприклад, за офіційними даними МОЗ України, поширеність психічних розладів в Україні у 1990 р. складала 2,27%, у 1995 — 2,27%, а у 2000 р. — 2,43% [16]. У той же час, в результаті адекватно спланованого епідеміологічного психіатричного дослідження у рамках ініціативи ВООЗ "Всесвітнє дослідження психічного здоров'я — 2000" із використанням структурованого міжнародного психіатричного інтерв'ю (Composite International Diagnostic Interview, WHO-CIDI) визначено, що, насправді, поширеність лише "психологічних" (непсихотичних) розладів в Україні складає 20,5% (довірчий інтервал: 17,7–23,3%) [17]. Тобто, офіційні (реєстрові) дані щодо психічних розладів недооцінюють реальну картину на порядок і більше. Тому до епідеміологічних оцінок нервово-психічних розладів в постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, що базуються на реєстрових даних, слід відноситися дуже критично.

В УЛНА на ЧАЕС виявлені радіаційні ризики для непухлинної патології [18-21]. Згідно даних Державного реєстру України і Клініко-епідеміологічного реєстру НЦРМ АМН України в УЛНА збільшений рівень захворюваності на цереброваскулярні розлади, причому при дозах, більших за 250 мЗв, цей показник вищий, ніж при дозах менших за 100 мЗв [20]. Ексцес психічних розладів складає 0,4 на 1 Гр (95% довірчий інтервал 0,17; 0,64); захворювань нервової системи і органів чуття — 0,35 (0,19; 0,52); ендокринних захворювань — 0,58 (0,3; 0,87) [19]. Найвищий ексцес має цереброваскулярна патологія — 1,17 на 1 Гр (0,45; 1,88) [18]. В УЛНА в Російській Федерації отримані статистично значущі радіаційні ризики смертності від цереброваскулярних розладів [22]. Чорнобильській Форум ООН визнав, що "чорнобильські" дані відносно ексцесу смерті від цереброваскулярних захворювань в УЛНА відповідають опублікованим даним відносно тих, хто вижив після атомних бомбардувань [1, P. 76]. Нещодавно були оприлюднені дані щодо статистичних радіаційних ризиків в УЛНА для ішемічної хвороби серця: ексцес складає 0,41 на 1 Гр (95% довірчий інтервал 0,05; 0,78), ексцес гіпертонічної хвороби складає 0,36 на 1 Гр (0,005; 0,71) і надлишковий відносний ризик (ERR) цереброваскулярних захворювань становить 0,45 на 1 Гр (0,11; 0,80). Групою найвищого ризику розвитку цереброваскулярних захворювань є УЛНА, які зазнали зовнішнього опромінення у дозах, понад 150 мГр протягом менше 6 тижнів роботи у зоні відчуження (відносний ризик RR = 1,18, 95% довірчий інтервал 1,00; 1,40). Водночас, радіаційні ризики не були скориговані відносно традиційних чинників ризику, таких як надлишкова маса тіла, гіперхолестеринемія, тютюнопаління, зловживання алкоголем та ін [23]. У 1986–2000 рр. було визначено статистично значущий дозозалежний ефект щодо захворюваності на цереброваскулярні хвороби: надлишковий відносний ризик на 1 Гр складав 0,39 (95% довірчий інтервал 0,004; 0,77). При дозах понад 0,15 Гр знайдено статистично значущий ризик для виникнення цереброваскулярної патології як функції середньої щоденної дози опромінення: ERR на 0,1 Гр за день складає 2,17 при 95% довірчому інтервалі 0,64; 3,69. Результати визнані попередніми, тому що не було проведено корекції щодо традиційних чинників ризику [24]. У той же час, мета-аналіз епідеміологіч-

них досліджень не дозволив чітко визначити радіаційні ризики для судинних захворювань у діапазоні доз 0–4 Зв [25].

В УЛНА 1986–1987 рр., особливо тих, хто працював у зоні відчуження 3–5 років і більше, простежено прогресуючий перебіг нервово-психічної і соматичної патології. Розповсюдженість нервово-психічних розладів у персоналу Чорнобильської зони відчуження, який зазнав опромінення у дозах понад 250 мЗв, складала 80,5%, тоді як серед тих, хто зазнав опромінення у дозах менших за 250 мЗв, вона значно менша і складала 21,4% [26], що фактично відповідає реальним популяційним показникам поширеності психічних розладів в Україні [18].

На підставі 4-річного лонгітудінального дослідження когнітивних ефектів Чорнобильської катастрофи встановлено ураження мозкових функцій, особливо в УЛНА, внаслідок гострого і хронічного опромінення [27]. Біологічний (психологічний) вік УЛНА перевищував календарний на 11 років, що може свідчити про прискорене старіння [28].

Чорнобильській Форум ООН визначив суїциди серед УЛНА на ЧАЕС як одну з актуальних проблем післяаварійного періоду [1]. Суїциди є провідною причиною смерті серед УЛНА Естонії [29] аж дотепер [30], а у Литві смертність від самогубств серед УЛНА перевищує популяційний рівень [31]. Чи є вплив малих доз опромінення чинником ризику зростання суїцидальної поведінки, або це — суто соціально-психологічне явище, має бути з'ясованим у подальших епідеміологічних дослідженнях [32].

Починаючи із 1990 р. було зареєстроване значне підвищення захворюваності на шизофренію у персоналу Чорнобильської зони відчуження — 5,4 на 10,000 у зоні відчуження у порівнянні із 1,1 на 10,000 в Україні [33]. Необхідні подальші психіатричні епідеміологічні дослідження для визначення ролі опромінення у ґенезі розладів спектру шизофренії [34–36].

У рамках Франко-Німецької Чорнобильської ініціативи було виконано суб-проект 3.8.1 "База даних психологічних розладів в УЛНА на ЧАЕС України", у якому проведене поперечне дослідження рандомізованої когорти УЛНА (n=295) за допомогою структурованого міжнародного психіатричного інтерв'ю (Composite International Diagnostic Interview, WHO-CIDI) [37]. У подальшому, завдяки гранту від Національного інституту психічного здоров'я США (NIMH Grant MH51947), було проведено міжнародний аналіз отриманих даних у порівнянні із популяційним українським контролем від проекту ВООЗ "Всесвітнє дослідження психічного здоров'я — 2000" [18]. Стандартизовані психіатричні інтерв'ю (CIDI) були здійснені 295 УЛНА на ЧАЕС і 397 особам контрольної групи через 16–18 років після аварії. Отримані дані про найбільш розповсюджені психічні розлади, суїцидальну ідеацію і виражений головний біль. Також оцінені втрати днів працездатності і ступень впливу чинників катастрофи. Відповідно до "ефекту здорового ліквідатора" (відбору психічно здорових осіб для робіт з ЛНА), УЛНА до аварії мали значуще меншу поширеність тривожних розладів і зловживання алкоголем. Після аварії в УЛНА на ЧАЕС виявлена значуще підвищена поширеність депресії (18,0% і 13,1% у контролі) и суїцидальної ідеації (9,2% і 4,1%). Проте, це не стосувалося зловживання алкоголем і періодичного експлозивного розладу. Протягом останнього року перед інтерв'ю в УЛНА була підвищена поширеність депресії (14,9% і 7,1%), посттравматичного стресового розладу, PTSD (4,1% і 1,0%), а також головного болю (69,2% і 12,4%). УЛНА з депресією і PTSD втратили більше днів працездатності, ніж пацієнти з тими ж розладами контрольної групи. Ступінь впливу катастрофи асоційований з тяжкістю соматичних симптомів і PTSD. Таким чином, в УЛНА на ЧАЕС виявлені довгострокові несприятливі наслідки Чорнобильської катастрофи по відношенню до психічного здоров'я. Необхідні подальші дослідження, в яких будуть отримані більш об'єктивні дані про опромінення і соматичне здоров'я, розглянуті когнітивні порушення і психотичні симптоми, а також будуть проведені більш точні психіатричні обстеження [38–40].

Можна відзначити, що існує міжнародний консенсус про те, що вплив Чорнобильської катастрофи на психічне здоров'я залишається пріоритетною проблемою охорони здоров'я постраждалих. Враховуючи поширеність і стійкість порушень їх психічного здоров'я, потрібні освітянські, психосоціальні й медичні втручання, а також подальші дослідження [41].

Клінічні нейропсихіатричні ефекти

Найбільш поширеним нейропсихіатричним діагнозом в УЛНА на ЧАЕС була "вегетативно-судинна дистонія". Це зазнавало і продовжує зазнавати критики, особливо з боку міжнародних фахівців, які визначали дану діагностику як розбіжності "між Сходом та Заходом" [14]. Вважали, що вегето-судинна дистонія є суто "радянським" діагнозом, який відбиває патофізіологічну основу розладу, тоді як на Заході використовують прагматичний підхід і визначають ці стани синдромологічно як тривожні із панічними атаками або соматоформні розлади [3, 14]. Насправді, радіаційні порушення вегетативної нервової системи вперше описав німецький дослідник G. Riecker (1915), а термін "вегетативна дистонія" або "нейровегетативний синдром" запропонував німецький психіатр B. Wichmann (1934), який трансформував його до "психовегетативного синдрому" у 1963 р. У теперішній час досягнуто консенсусу і вегетативно-судинна дистонія віднесена до компетенції психіатрів і згідно МКХ-10 діагностується як "F45.3 — Соматоформна вегетативна дисфункція".

На відміну від поширених помилкових уявлень про надмірне використання діагнозу "вегетативно-судинної дистонії" як "маркеру" знаходження під впливом радіації, цей діагноз у перші роки після Чорнобильської катастрофи було встановлено лише близько чверті УЛНА, які знаходяться у системі Клініко-епідеміологічного реєстру НЦРМ АМН України. Як видно з рис. 11.1, діагностика вегетативно-судинної дистонії протягом післяаварійних років суттєво зменшилася і у теперішні часи сягає лише 6% від репрезентативної вибірки УЛНА.



Рисунок 11.1 — Динаміка цереброваскулярної патології в УЛНА на ЧАЕС

Поступово після аварії в УЛНА відбулося значне зростання поширеності цереброваскулярної патології — перед усім хронічної ішемії головного мозку (I67.8), церебрального атеросклерозу (I67.2) і, меншою мірою, гіпертонічної енцефалопатії (I67.4). Ці розлади традиційно класифікуються як "дисциркуляторна енцефалопатія", що теж не є досконалим з точки зору абсолютизації лише судинного боку патогенезу розвитку органічного уражен-

ня головного мозку, а також у зв'язку із недостатньою чіткістю діагностичних критеріїв. Безумовно, у майбутньому буде досягнено міжнародного консенсусу щодо оптимальної класифікації подібних нервово-психічних розладів.

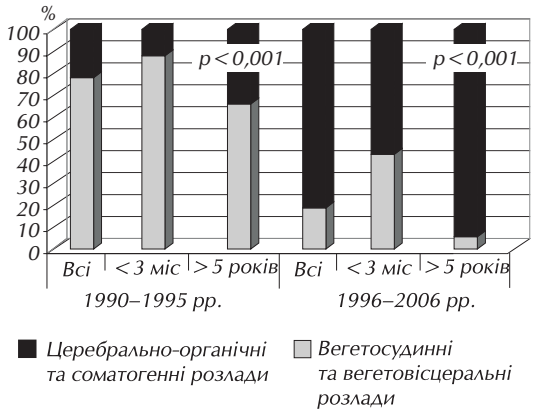


Рисунок 11.2 — Динаміка нервово-психічних розладів в УЛНА на ЧАЕС

Нервово-психічні розлади в УЛНА характеризуються прогресуючим перебігом з послідовною зміною вегетосудинного і вегетовісцерального етапу (до 10 років після аварії) етапом церебрально-органічної і соматогенної патології (більше 10 років після аварії). Вегетосудинні і вегетовісцеральні розлади в УЛНА були надсегментарними, поєднувалися з порушеннями центральних механізмів аферентації, характеризувалися перманентно-пароксизмальним типом перебігу з діенцефальними кризами, у тому числі істероформними (у 1990–1995 рр.), які ми класифікуємо як симптоматичні парціальні медіобазальні лімбічні напади. Ці розлади у сполученні зі зростанням соматичної патології, перед усім цереброваскулярної, зумовили прогресуюче формування церебрально-органічних і соматогенних психічних розладів у віддалений період після Чорнобильської катастрофи (рис. 11.2).

Неврологічна симптоматика в УЛНА у віддалений післяаварійний період (за винятком грубої органічної патології нервової системи — наслідків інсультів, нейроінфекцій, травм, інтоксикацій, пухлин та ін.) є мікровогнищевою і "ажурною". Для УЛНА характерні сенсорно-алгічні, вестибуло-атактичні, м'язово-тонічні і вегетативні розлади з м'якими пірамідними і екстрапірамідними симптомами, а також пароксизмальні стани переважно у вигляді діенцефальних кризів (вегетативно-вісцеральних нападів), та, інколи, — скроневої епілепсії та амігдало-гіпокампальних (медіобазальних лімбічних) нападів. Неврологічні розлади переважно спостерігаються у структурі цереброваскулярної патології (церебральний атеросклероз — I67.2, гіпертонічна енцефалопатія — I67.4, хронічна ішемія мозку (дисциркуляторна енцефалопатія) — I67.8), демієлінізуючих захворювань за типом енцефаломієльозу (G37) та пароксизмальних розладів (G40, G43, G44, G45) [42].

Протягом післяаварійних років в групі УЛНА зменшилися частота й інтенсивність іпохондричної симптоматики, "афективного фасаду" з неврозоподібною та стенічною психопатоподібною симптоматикою, але простежена тенденція до зростання негативної психопатологічної симптоматики, особливо при дозах опромінення понад 0,3 Зв. Динаміка психопатології УЛНА полягає у трансформації астеновегетативних та істероіпохондрічних проявів, тривожної та обсесивної іпохондрії до сенесто- і параноїдно-іпохондричних утворень; зростаючій дисгармонії і регресії особистості, трансформації експлозивності і афективно-вольової нестійкості до депресивної і негативної симптоматики з когнітивним дефіцитом, аутизацією та соціальною дезадаптацією. Клінічна картина цих розладів у найбільшій мірі відповідає варіантам характеропатичного психоорганічного синдрому (лабільного, апатичного, параноїдного, сполученого).

Негативна психопатологічна симптоматика збільшується пропорційно до дози опромінення при дозах більших за 0,3 Зв і стажі роботи у Чорнобильській зоні відчуження понад 5 років. Прояви PTSD, навпаки, обернено залежать від дози опромінення, причому в їх генезі

ключову роль відіграє не реальна небезпека ситуації, а її сприйняття і усвідомлення. Дефект особистості у віддалений період після аварії характеризується дезінтеграцією інтелектуальної та емоційної сфер, формуванням психопатоподібних розладів із соціальною дезадаптацією та астенічним типом реагування. Загальна оцінка життєдіяльності (GAF, DSM-IV) не перевищує 70 балів. Дефіцит вербальної пам'яті, зниження психічної працездатності та інтелектуальне зниження як відповідно до норми, так і оцінки преморбідного IQ, підтверджує психоорганічний характер психічних розладів. Характерними психічними розладами у віддалений період після аварії для обстежених УЛНА є варіанти органічного розладу особистості — 46% (F07.0 за МКХ-10 та 310.1 за DSM-IV), органічний емоційно лабільний (астенічний) розлад F06.6 (23%) і органічний депресивний розлад — 15% (F06.32 за МКХ-10 та 293.83 за DSM-IV). Крім того, в УЛНА спостерігаються невротичні, пов'язані зі стресом та соматоформні розлади (F40–F48), а також хронічні зміни особистості після переживання катастрофи (F62.0) або посттравматичні стресові розлади - 309.81 за DSM-IV [43-43].

Спонтанна і викликана біоелектрична активність і її топографічний розподіл в УЛНА, особливо серед тих, хто довгостроково працював у Чорнобильській зоні відчуження, суттєво відрізняється від норми і груп порівняння [45–47]. Дані ЕЕГ свідчать про розлади підкоркових структур на різному рівні — діенцефальному і стовбуровому — та ураження правої або лівої півкулі головного мозку у віддалений період після опромінення [48].

В останні роки оприлюднено значну кількість результатів досліджень щодо характерних нейрофізіологічних [49–52] нейропсихологічних [53, 54] і нейровізуалізаційних [55, 56] аномалій в УЛНА на ЧАЕС, що верифікують клінічні дані про наявність органічного ураження головного мозку [57–59].

Наші перші "сліпі" нейрокартографічні дослідження ще 15–17 років тому виявили, що опромінені суттєво відрізняються від ветеранів війни в Афганістані ексцесом та латералізацією дельта-потужності до лівої фронто-темпоральної ділянки та ексцесом бета-потужності. Церебральна електрична активність після опромінення має двофазний ЕЕГ-патерн [43, 60]: у перші 10 післяаварійних років в УЛНА спостерігалася дозозалежна (при дозах понад 0,3 Зв) іритація кортико-лімбічної системи зі збільшенням спектральної потужності ЕЕГ. У віддалений період (понад 10 років після опромінення) спостерігаються дозо-залежні (при дозах більших за 0,3 Зв) ознаки органічного ураження мозку з інгібіцією кортико-лімбічної системи із дефіцитарними психопатологічними симптомами і когнітивним дефіцитом. Після опромінення у дозах понад 0,3 Зв відбувається переважне залучення лобно-скроневої ділянки домінантної (лівої) гемісфери; уповільнення ЕЕГ; прогресуюче тотальне зменшення абсолютної спектральної потужності ("плоска" поліморфна ЕЕГ) зі збільшенням дельта- і бета-активності та зменшенням тета- і альфа-активності. Залежність нейрофізіологічних ефектів від дози простежена лише при дозах понад 0,3 Зв, що можливо розглядати як поріг розвитку цих ефектів. Причому ця залежність суттєво посилюється при тривалій (більше 5 років) роботі в умовах Чорнобильської зони відчуження, що може свідчити про посилюючий ефект пролонгованого впливу чинників зони, у тому числі хронічного опромінення. В УЛНА на ЧАЕС (при дозах понад 0,3 Зв) на зміни патерну ЕЕГ внесок дози опромінення складає 28%, цереброваскулярної патології — 29%, соматичної — 11%, віку — 19%.

Дослідження інформаційних процесів головного мозку на підставі реєстрації викликаної церебральної електричної активності дозволило виявити такі дозозалежні (при дозах понад 0,3 Зв) нейро- і психофізіологічні ефекти: порушення центральних механізмів аферентації усіх сенсорних модальностей, перевага обробки сенсорної інформації неспеціфічними системами аферентації при пригніченні спеціалізованих, ураження домінантної півкулі, дисфункція кортико-лімбіко-ретикулярного комплексу з пригніченням ретикулярної формації стовбура головного мозку, що спричиняє порушення "сенсорних воріт" і різке збільшення

сенсорного притоку до кори головного мозку, яке може призводити до появи сенестопатій та їх іпохондричних переживань [43].

Церебральна гемодинаміка в УЛНА характеризується: зниженням еластичності судинної стінки, що не відповідає фізіологічним віковим критеріям, особливо при дозах, що перевищують 0,25 Зв, та свідчить про прискорені інволюційні процеси в судинній стінці; зниженням реактивності гемодинаміки з формуванням "ригідного" кровообігу; зниженням кровообігу по екстракраніальному відділу церебральних судин; асиметрією кровообігу по внутрішній сонній артерії за рахунок більшого зниження систолічного кровообігу по лівій внутрішній сонній артерії при дозах більших за 0,3 Зв; компенсаторним вазоспазмом всіх церебральних артерій; відсутністю гемодинамічно значущого (більш 65%) стенозуючого процесу. Характерною особливістю церебральних судин є підвищена звитість артерій з дифузними стенозуючими змінами [61-63].

На відміну від "класичної" хронічної цереброваскулярної хвороби, в УЛНА переважають атрофічні зміни у корі головного мозку, а лакунарних змін у мозку, навпаки, менше. За допомогою морфометричного аналізу даних магнітно-резонансної томографії були знайдені характерні дозо-залежні нейровізуалізаційні риси органічного ураження головного мозку, що відбивають кортикальну атрофію та патологію провідників лівої, домінантної, гемісфери. Порогом їх виникнення також є доза 0,3 Зв ($r=-0,31$; $p<0,05$). При дозах більших за 1 Зв сила дозо-залежності посилюється ($r=-0,48$; $p<0,05$), що може свідчити про роль радіаційного чинника у виникненні цього характерного нейровізуалізаційного патерну радіаційного ураження мозку [64–66].

В УЛНА характерні особливості нейропсихологічних порушень полягають у тенденції до переважання лівої руки у праворуких осіб; порушеннях мови; інертності тонких послідовних рухових актів; порушеннях сенсомоторної пам'яті; зниженні безпосереднього запам'ятовування, короткочасної пам'яті та інтерференції; дисоціації функції пам'яті — порушенні слухомовної при збереженні візуальної; порушенні розрахункових операцій; специфічних порушеннях асоціативного процесу. Результати нейропсихологічних досліджень в УЛНА на ЧАЕС вказують на локалізацію патологічного процесу в передніх відділах лівої гемісфери головного мозку, особливо після опромінення в дозах понад 0,3 Зв [44, 67].

Радіаційне ураження головного мозку в УЛНА на ЧАЕС при дозах понад 0,3 Зв залучає як білу, так і сіру речовину головного мозку. Виявлено залежність біоритмів головного мозку від стану його структур, яка свідчить, що кожному порушенню функції будь-якої структури головного мозку відповідають її структурні зміни. Структурно-функціональний патерн радіаційного ураження головного мозку в УЛНА на ЧАЕС полягає у патології кори великих півкуль (атрофічні зміни лобно-скроневих ділянок), підкоркових структур та провідникових шляхів домінуючої півкулі, а також кортико-лімбічної системи переважно у домінантній (лівій) гемісфері [67–69].

Саме за рахунок наявності в опромінених осіб лівопівкульної фронто-темпоральної дисфункції і шизотипових рис нами було запропоновано діатезно-стресову гіпотезу про іонізуючу радіацію як фактор ризику розладів спектру шизофренії [33-36].

Серед значної частини УЛНА, які зазнали дії малих доз (<0,3 Зв), що не призводить до радіаційних детермінованих ефектів, а також у персоналу Чорнобильської зони відчуження, зокрема, об'єкту "Укриття", які стали до робіт останніми роками, виявляється патологія, котра відповідає критеріям синдрому хронічної втоми (СХВ). Запропонована гіпотеза щодо виникнення СХВ за сумісним впливом малих і дуже малих доз іонізуючого випромінювання і стресу. Психофізіологічною основою СХВ після радіоекологічної катастрофи є дисфункція кортико-лімбічних структур лівої, домінантної, гемісфери [70, 71]. Причому частота СХВ в УЛНА значно зменшилася (від 65,5% у 1990–1995 рр. до 10,5% у 1996–2001 рр.),

але частота метаболічного синдрому Х (МСХ) з роками зросла (від 15 до 48,2%). СХВ і МСХ розглядаються як стадії розвитку іншої нейропсихіатричної і соматичної патології, причому СХВ трансформується до МСХ. Радіаційно-індуковане ураження мітохондріальної ДНК (мДНК) у постмітотичних тканинах з низькою проліферативною активністю може бути одним із ключових механізмів ефектів малих доз у зростанні непухлинної захворюваності у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС [72]. Тобто, на моделі Чорнобильської катастрофи СХВ може бути розглянутий як індукована множинними екологічними чинниками (гостре і хронічне зовнішнє і внутрішнє опромінення, хімічні агенти, віруси, психологічний стрес та ін.) схильність до нейродегенерації, когнітивного ураження і нейропсихічних розладів [73–75].

Вплив малих доз є фактором ризику асоційованих із віком захворювань, зокрема, нейродегенерації, а старіння і нейродегенеративні процеси після опромінення можуть підсилюватися завдяки синергічному впливові гетерогенних патологічних чинників, таких як оксидативний стрес, імунологічні і молекулярно-генетичні зміни [76–78].

Безперечно, нейропсихіатричні ефекти в УЛНА є гетерогенними, але клінічні і параклінічні дослідження свідчать про вірогідну роль іонізуючого випромінювання в їх ґенезі про дозах понад 0,3 Зв.

Діагностика і верифікація поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів (екзогенно-соматогенної енцефалопатії)

Лонгітудінальні психіатричні, психометричні, нейро- і психофізіологічні дослідження свідчать про формування в УЛНА 1986–1987 рр. органічних психічних розладів з акцентом ураження лімбічної системи та її нейрофункціональних зв'язків переважно у лівій, домінантній, гемісфері — "лімбічної енцефалопатії". Ці розлади є поліетіологічними, вплив дози опромінення на них простежується лише у діапазоні помірних доз з порогом ефекту 0,3 Зв. Зважаючи на поліетіологічність даних розладів, діагноз "пострадіаційна енцефалопатія" у цих випадках ми вважаємо недоцільним, як такий, що абсолютизує лише один бік етіопатогенезу. Діагностичні критерії поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів такі [79, 80]:

А) Доза опромінення понад 0,3 Зв.

Б) Трансформування соматоформних (психосоматичних) розладів до органічного ураження головного мозку.

В) Ознаки поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів в УЛНА:

- мікровогнищева органічна неврологічна симптоматика;
- пароксизмальні стани;
- когнітивний дефіцит;
- депресивна симптоматика;
- прояви посттравматичного стресового розладу (PTSD);
- іпохондрічна симптоматика;
- психопатоподібні прояви;
- негативна психопатологічна симптоматика;
- загальна оцінка життєдіяльності <70 балів;
- дезорганізований або плоский патерн ЕЕГ;
- зниження домінуючої частоти кЕЕГ <8 Гц у потиличній ділянці; ексцес дельта- та бета-потужностейі з редукцією тета-потужності у лобно-скроневих ділянках, особливо, домінуючої (лівої) гемісфери; редукція альфа-потужності;
- деформація, скорочення ЛП та збільшення амплітуди основних компонентів ЗВПШП;

- деформація, збільшення ЛП та зменшення амплітуди основних компонентів ССВП, збільшення контрлатеральних ЛП і зменшенням контрлатеральних амплітуд N20 і P25 у проекційній ділянці;
- зниження амплітуди, відсутність або деформація основних компонентів СВПМС, збільшення ЛП і подовження МПІ, збільшення асиметрії СВПМС;
- за даними нейропсихологічних досліджень — наявність структурно-функціонального ураження головного мозку із залученням лобних відділів і лівої скроневої долі з корково-підкорковими зв'язками, а також глибинних структур мозку;
- порушення церебральної гемодинаміки внаслідок атеросклеротичних змін, гіпертонічного характеру судинного тонусу, міжпівкульної асиметрії кровопостачання головного мозку та стенозуючих процесів;
- церебрально-органічний характер підтверджується наявністю патологічних змін у структурі головного мозку, за даними магнітно-резонансної томографії, переважно у вигляді атрофії і розширення шлуночків мозку, вогнищевих змін головного мозку.

Г) Відсутність психічної патології іншого генезу.

Діагноз поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів вважається обґрунтованим за наявності критеріїв А і Б та не менше 5 ознак з критерію В. За багатоосьовим варіантом класифікації психічних розладів МКХ-10 типовий повний діагноз поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів виглядає таким чином:

Вісь I — Клінічний діагноз. 1) Органічний депресивний розлад F06.32 2) Інші цереброваскулярні захворювання: гіпертонічна енцефалопатія I67.4.

Вісь II — Непрацездатність. Втрата працездатності >35% (усереднена загальна оцінка життєдіяльності (GAF) складає 63 бала, втрата — 37%).

Вісь III — Ситуаційні фактори: евакуація, робота з ЛНА, переживання Чорнобильської катастрофи.

Верифікація органічного ураження головного мозку в УЛНА здійснюється на підставі визначення структурно-функціональних церебральних змін за допомогою клінічних нейропсихіатричних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних і нейровізуалізаційних методів дослідження [81].

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health" (EGH) / Eds. *B. Bennet, M. Repacholo, Zh. Carr.* — Geneva, WHO, 2006. — 160 p.
2. *Напреенко А.К., Логановский К.Н.* Экологическая психиатрия. — К.: Поліграфкнига, 1997. — 96 с.
3. *Нягу А.И., Логановский К.Н.* Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. — 368 с.
4. *Напрєєнко О.К., Логановський К.М.* Екологічна психіатрія // Психіатрія / *За ред. О.К. Напрєєнка.* — К.: Здоров'я, 2001. — С. 417–461.
5. *Wong, Van der Kogel* Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection // Molecular Intervention. — 2004. — Vol. 4, № 5. — P. 273–284.
6. Involvement of the central nervous system in radiation-induced multi-organ dysfunction and/or failure / *P. Gourmelon, C. Marquette, D. Agay, et al.* // BJR Suppl. — 2005. — № 27. — P. 62–68.
7. *Loganovsky K.* Mental health of the Chernobyl accident clean-up workers (liquidators): critical review of the current epidemiological evidences // Health of Liquidators (Clean-up Workers), 20 Years after the Chernobyl Explosion: Proc. of Int. Simposium, Bern, November 12, 2005. — Bern, 2005. — P. 11–14.
8. "Малі дози" іонізуючого опромінення і нейропсихіатричні ефекти: огляд сучасних доказів / *К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко та ін.* // Ж. практичного лікаря. — 2005. — № 4. — С.19–29
9. *Логановський К.М.* До висновків Чорнобильського форуму щодо нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи // Здоров'я України. — 2006. — №7 (140). — С. 12–13.

10. *Логановський К.М.* Дискусійні питання щодо ролі іонізуючого випромінювання і стресу в генезі нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 185–195.
11. *Loganovsky K.N.* Mental, psychological and central nervous system effects: critical comments on the Report of the UN Chernobyl Expert Group "Health" (EGH) // ECRR, Chernobyl: 20 Years On. Health Effects of the Chernobyl Accident. European Committee on Radiation Protection. Documents of the ECRR, 2006, No 1 / *C.C. Busby and A.V. Yablokov (Eds*). — Aberystwyth, UK: Green Audit Press, 2006. — P. 61–89.
12. Potential neuropsychiatric effects of "low doses" of ionizing radiation / *K.Loganovsky, Ye. Antipchuk, M. Bomko et al* // Contributed papers to The International Conference Twenty years after Chornobyl accident future outlook, Kyiv, April 24–26,2006. — K: HOLTEH, 2006. — P. 56–62.
13. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 г. Публикация 60 МКРЗ: В 2 ч.: Пер. с англ. / *Под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса.* — М.: Энергоатомиздат, 1994. — Ч. 2. — 207 с.
14. Международный Чернобыльский проэкт. Оценка радиологических последствий и защитных мер: Технический доклад / Доклад Международного консультативного комитета. — Вена: МАГАТЭ, 1992. — 740 с.
15. *Annex J.* Exposures and effects of the Chernobyl accident / UNSCEAR 2000 report to the General Assembly // Int. J. Radiat. Med., Special issue. — 2000. — Vol. 2–4, №6–8. — P. 3–109.
16. *Flor-Henry P.* Radiation and the left hemisphere: increased incidence of schizophrenia and Chronic Fatigue Syndrome in exposed populations in Chernobyl, Hiroshima and Nagasaki // Proc. Int. Simposium Health of Liquidators (Clean-up Workers), 20 Years after the Chernobyl Explosion, Bern, November 12, 2005. — Bern, 2005. — P. 15–16.
17. *Москаленко В.Ф., Горбань Є.М., Табачников С.І., Волошин П.В.* Психічне здоров'я як складова подальшого розвитку нації (підсумки за 10 років незалежності України) // Архів психіатр. — 2001. — Т. 4, № 27. — С. 5–10.
18. WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health surveys. JAMA. — 2004. — № 291. — P. 2581–2590.
19. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators / *V.K. Ivanov, M.A. Maksioutov, S.Yu. Chekinal. et al.* // Health Physics. — 2000. — Vol. 78, № 5. — P. 495–501.
20. Low doses of ionizing radiation: health effects and assessment of radiation risks for emergency workers of the Chernobyl accident / *A. Biryukov, A. Gorsky, S. Ivanov et al.*/ Ed. by *G.N. Souchkevitch, M.N. Repacholi.* — Geneva: World Health Organization, 2001. — 242 p.
21. Эпидемиология неопухолевых болезней участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии / *В.А. Бузунов, Н.П. Страпко, Е.А. Пирогова и др.* // Int. J. Rad. Med. — 2001. — Vol. 3, № (3–4). P. 9–25.
22. Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis) / *V.K. Ivanov, A.I. Gorski, M.A. Maksioutov et al.* / Health Phys. — 2001. — Vol. 81, № 5. — P. 514–521.
23. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers / *V.K. Ivanov, M.A. Maksiutov, S.Y. Chekin et al.* // Health Phys. — 2006. — Vol. 90, № 3. — P. 199–207.
24. *Ivanov V.K.* Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia // Health Phys. — 2007. — Vol. 93, №5. — P. 470–479.
25. *McGale P., Darby S.C.* Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence // Radiat. Res. — 2005. — Vol. 163, № 3. — P. 247–257.
26. Nervous system / *A.I. Nyagu, K.N. Loganovsky, N.Yu. Chuprovskaya et. al.* / In: *A.Vozianov, V.Bebeshko, D.Bazyka (Eds.)* Health Effects of Chornobyl Accident. — K.: DIA, 2003. — P. 143–176.
27. Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident / *G.L.Gamache, D.M. Levinson, D.L. Reeves et. al.* // Arch. Clin. Neuropsychol. — 2005. — Vol. 20, № 1. — P. 81–93.
28. *Polyukhov A.M., Kobsar I.V., Grebelnik V.I., Voitenko V.P* The accelerated occurrence of age-related changes of organism in Chernobyl workers: A radiation-induced progeroidsyndrome? // Exp. Gerontology. — 2000. — Vol. 35, № 1. — P. 105–115.
29. The Estonian study of Chernobyl clean-up workers: II. Incidence of cancer and mortality / *M. Rahu, M. Tekkel, T. Veidebaum et al.* // Radiat. Res. — 1997. — Vol. 147. — P. 653–657.
30. *Rahu K., Rahu M., Tekkel M., Bromet* E. Suicide risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia still increased: an updated cohort study // Ann. Epidemiol. — 2006. — Vol. 16, № 12. — P. 917–919.
31. *Kesminiene A.Z., Kurtinaitis J., Rimdeika* G. The study of Chernobyl clean-up workers from Lithuania // Acta Med. Lituanica. — 1997. — Vol. 2. — P. 55–61.
32. *Loganovsky K.* Suicides and exposure to low doses of ionising radiation // Int. J. Low Radiation. — 2007. — Vol. 4, № 3. — P. 176-183.
33. *Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K.* Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident // Schizophr. Bull. — 2000. — Vol. 26, № 4. — P. 751–773.

34. Whether ionizing radiation is a risk factor for schizophrenia spectrum disorders? / *K.N. Loganovsky, S.V. Volovik, K.G. Manton et al.* // World J. of Biological Psychiatry. — 2005. — Vol. 6, №4. — P. 212-230.
35. *Loganovsky K., Volovik S., Bazyka D., Flor-Henry* P. Risk for schizophrenia spectrum disorders following exposure to ionizing radiation: current state and future prospects // Проблеми радіаційної медицини. — 2005. — Вип. 11. — С. 244–251.
36. *Loganovsky K., Volovik S., Bazyka D., Flor-Henry P.* Challenges to explore schizophrenia spectrum disorders following exposure to ionizing radiation // Contributed papers to The International Conference Twenty years after Chornobyl accident future outlook, Kyiv, April 24–26,2006. — K: HOLTEH, 2006. — P. 62–67.
37. Data base on psychological disorders in the Ukrainian liquidators of the Chernobyl accident / *A.Y. Romanenko, A.I. Nyagu, K.N. Loganovsky et al.* // Abstracts of International Workshop on The French-German Initiative: Results and Their Implication for Man and Environment, Kyiv, October 5–6, 2004. — K., 2004. — P. 56–57.
38. *Логановский К.Н., Хавенаар Й.М., Бромет Э.Дж.* Психическое здоровье ликвидаторов // Епідеміологія медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. 20 років по тому: Тез. доп. міжнар. наук.практ. конф., Київ, 9–10 жовтня 2007 р. — Донецьк: Вебер, 2007. — С. 91–92.
39. *Loganovsky K., Havenaar J.M., Bromet E.J.* Psychiatric Aftermath of the Chernobyl Disaster in Clean-Up Workers // Abstracts of World Psychiatric Association International Congress, Melbourne, 28 November–2 December 2007. — Melbourne, 2007.
40. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident / *K. Loganovsky, J.M. Havenaar, N.L. Tintle et al.* // Psychol. Med. — 2007. — № 30. — P. 1–8.
41. *Bromet E.J., Havenaar J.M.* Psychological and perceived health effects of the Chernobyl disaster: a 20-year review // Health Phys. — 2007. — Vol. 93, № 5. — P. 516–521.
42. *Напрєєнко О.К., Логановський К.М.* Сучасні психіатричні класифікації: спроба об'єднання // Укр. мед. часопис. — 2002. — №2 (28). — С. 5–12.
43. *Логановський К.М.* Психічні розлади при дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: нейрофізіологічні механізми, уніфікована клінічна діагностика, лікування: Дис.... д-ра мед. наук. — К., 2002. — 462 с.
44. Застосування результатів нейропсихологічних досліджень та ЕЕГ-картування у топічній діагностиці ураження головного мозку у віддалений після опромінення період / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, К.Ю. Антипчук та ін.* // Методичні рекомендації. — К.: МОЗ, АМН України, 2007. — 36 с.
45. *Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Yuryev K.L., Zdorenko* L.L. Psychophysiological aftermath of irradiation // Int. J. Rad. Med. — 1999. — № 2. — P. 3–24.
46. *Логановский К.Н.* Неврологические и психопатологические синдромы в отдаленном периоде воздействия ионизирующих излучений // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 4. — С. 15–21.
47. *Юр'єв К.Л.* Клініко-нейрофізіологічна характеристика функціонального стану рухової системи в осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис.... канд. мед. наук.– К., 2002. — 24 с.
48. Пострадиационные эффекты на межполушарную асимметрию по характеристикам ЭЭГ и термографии / *Л.А. Жаворонкова, А.В. Габова, Г.Д. Кузнецова и др.* // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 2003. — Т. 53, № 4. — С. 410–419.
49. *Вятлева О.А., Катаргина Т.А., Пучинская Л.М., Юркин* М.М. Электрофизиологическая характеристика функционального состояния мозга при психических расстройствах у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — Т. 96, № 3. — С. 41–46.
50. Electroencephalographic correlates of neurological disturbances at remote periods of the effect of ionizing radiation (sequelae of the Chernobyl' NPP accident) / *L.A. Zhavoronkova, N.B. Kholodova, G.A. Zubovskii et al.* // Neurosci. Behav. Physiol. — 1995. — Vol. 25, № 2. — P. 142–149.
51. EEG power mapping, dipole source and coherence analysis in Chernobyl patients // *L.A. Zhavoronkova, N.B. Kholodova, G.A. Zubovsky et al.* // Brain Topogr. — 1995. — Vol. 8, № 2. — P.: 161–168.
52. *Жаворонкова* Л.А. Межполушарные соотношения электрических процессов мозга здоровых правшей и левшей и больных с церебральными поражениями: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.– М., 1999. — 36 с.
53. *Жаворонкова Л.А., Гогитидзе Н.В., Холодова Н.Б.* Пострадиационные изменения асимметрии мозга и высших психических функций право- и леворуких субъектов // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 2000. — Т. 50, № 1. — С. 68–79.
54. *Туруспекова С.Т.* Нейропсихологические функции у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 3. — С. 16–19.

55. Отдаленные последствия лучевого воздействия на нервную систему / *Н.Б. Холодова, Г.Д. Кузнецова, Г.А. Зубовский и др.* // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — Т. 96, № 5. — С. 29–33.
56. *Волошина Н.П.* Структурно-функціональні порушення головного мозку у хворих деменціями різного генезу. — Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — Харків, 1997. — 36 с.
57. *Ревенок О.А.* Структурно-динамічна характеристика органічного ураження головного мозку в осіб, що зазнали впливу іонізуючих випромінювань внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (клініко-катамнестичне дослідження) — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1999. — 35 с.
58. *Коваленко А.Н.* Экзо- и эндогенные факторы, способствующие развитию органических изменений в головном мозге пострадавших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС: анализ проблемы (обзор литературы) // Ж. АМН України. — 2000. — Т. 6, №4. — С. 686–702.
59. Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / *За ред. Ю.П. Зозулі.* — К.: Чорнобильінтерінформ, 1998. — 481 с.
60. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: Part 1: Conventional EEG analysis // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2001. — Vol. 13, №4. — P. 441–458.
61. *Денисюк Н.В., Антипчук К.Ю.* Оцінка стану церебральної гемодинаміки та нейропсихологічних показників у опромінених осіб з органічними психічними розладами // Ж. психіатрії та медичної психології. — 2004. — № (13). — С. 34–39.
62. *Денисюк Н.В.* Клініко-нейрофізіологічна характеристика хронічної цереброваскулярної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після опромінення - Автореф. дис... канд. мед. наук. — К., 2006. — 24 с.
63. *Денисюк Н.В.* Хроническая цереброваскулярная патология у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период после облучения // Укр. мед. часопис. — 2006. — №3 (53). — С. 54–64.
64. *Бомко М.О.* Морфометрична нейровізуалізаційна характеристика органічного ураження головного мозку у віддалений період впливу іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи // Укр. мед. часопис. — 2004. — №2 (40). — С. 96–101.
65. *Бомко М.О.* Структурно-функціональна характеристика органічних психічних розладів в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після впливу іонізуючого випромінювання - Автореф. дис.... канд. мед. наук. — К., 2005. — 22 с.
66. *Bomko M.A.* Neurovisual characteristic of organic brain damage in clean-up workers of the consequences of the Chernobyl accident in remote period of exposure to ionizing radiation // Contributed papers to The International Conference Twenty years after Chornobyl accident future outlook, Kyiv, April 24–26, 2006. — K.: HOLTEH, 2006. — P. 32–33.
67. *Антипчук К.Ю.* Клініко-нейропсихологічна характеристика органічних психічних розладів у віддалений період впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС — Автореф. дис.... канд. мед. наук. — К., 2005. — 23 с.
68. *Логановський К.М., Бомко М.О.* Структурно-функціональний патерн радіаційного ураження головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5 (43). — С. 67–74.
69. *Антипчук* К.Ю. Нейропсихологічний метод у діагностиці радіаційних уражень головного мозку // Укр. мед. часопис. — 2004. — №3 (41). — С. 121–128.
70. *Loganovsky K.N.* Vegetative-vascular dystonia and osteoalgetic syndrome or Chronic Fatigue Syndrome as a characteristic after-effect of radioecological disaster: the Chernobyl accident experience // J. Chronic Fatigue Syndrome. — 2000. — Vol. 7, № 3. — P. 3–16.
71. *Loganovsky K.N.* Psychophysiological features of somatosensory disorders in victims of the Chernobyl accident // Fiziol Cheloveka. — 2003. — Vol. 29, №1. — P. 122–130
72. *Коваленко А.Н., Логановский* К.Н. Синдром хронической усталости и метаболический синдром Х у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы — мембранная патология? // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 6(26). — С. 70–81.
73. *Volovik S., Loganovsky K., Bazyka D., Bebeshko* V Chronic Fatigue Syndrome as biopsychosocial phenomenon // Proc.of the 4th Annual Hawaii International Conference on Social Sciences, Honolulu, June 13–16, 2005. — Honolulu, 2005. — P. 2154–2155.
74. *Volovik S., Loganovsky K., Bazyka D.* Chronic Fatigue Syndrome: molecular neuropsychiatric projections // Abstract XIII World Congress of Psychiatry, Cairo, September, 10-15, 2005. — Cairo, 2005. — P.225.
75. Chronic Fatigue Syndrome as Chornobyl aftermath: aetiobiomedical dimesions / *S. Volovik, K. Loganovsky, D. Bazyka et al.* // Contributed papers to The International Conference Twenty years after Chornobyl accident future outlook, Kyiv, April 24–26,2006. — K.: HOLTEH, 2006. — P. 114–116.
76. Ionizing radiation accelerating aging and neurodegeneration / *D.A. Bazyka, S.V. Volovik, K.G Manton et. al.* // Int. J. Psychophysiology. — 2004. — Vol. 54, №1–2. — P. 118–119.

77. Radiation effects patterns for aging phenomena / *S. Volovik, D. Bazyka, K. Loganovsky et. al.* // Abstracts, 34th Annual Meeting of American Aging Association, 19th Annual Meeting of the American College of Clinical Gerontology. Oakland, CA, USA. — 2005. — P. 49.
78. Does ionizing radiation accelerate aging phenomena / *V.Bebeshko, D.Bazyka, K.Loganovsky et al.* // Contributed papers to The International Conference Twenty years after Chornobyl accident future outlook, Kyiv, April 24-26, 2006. — K.: HOLTEH, 2006. — P. 13-19.
79. Діагностика і лікування пацієнтів з органічними психічними розладами внаслідок радіаційного впливу після аварії на Чорнобильській АЕС / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, К.Ю. Антипчук та ін.* // Укр. мед. часопис. — 2005. — Т. 47, № 3. — С. 69–75.
80. Діагностика і лікування нервово-психічних розладів в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, Л.Л. Здоренко та ін.* - Методичні рекомендації. — К.: МОЗ, АМН, МНС України, 2005. — 39 с.
81. Клінічні настанови з верифікації органічного ураження головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *К.МЛогановський, Н.Ю.Чупровська, Л.Л.Здоренко та ін.* // Відомча інструкція. — К.: МОЗ, АМН, МНС України, 2006. — 19 с.

(К.М. Логановський, О.К. Напрєвнко, Н.Ю. Чупровська, М.О. Бомко К.Ю. Антипчук, Л.Л. Здоренко, Н.В. Денисюк, Т.К. Логановська, І.В. Перчук, О.О. Колосинська, С.А. Чумак, Г.Ю. Крейніс)

11.2. СТРУКТУРНІ ЦЕРЕБРАЛЬНІ ОСНОВИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В УЛНА НА ЧАЕС

Сьогодні докладно описані неврологічні та психопатологічні симптоми та синдроми при органічних психічних розладах (енцефалопатії) в осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання [1–4]. Водночас, проблема взаємовідносин психопатології і локалізації церебральних порушень в УЛНА на ЧАЕС залишається дискусійною [5–12].

При проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) УЛНА на ЧАЕС (n=90) в віці 45,5±5,4 років з дозою опромінення 0,9±0,9 Зв були простежені кореляційні зв'язки між клініко-неврологічними симптомами, патопсихологічною симптоматикою, нейрофізіологічними показниками та даними кількісної оцінки магнітно-резонансних зображень.

Так, в УЛНА на ЧАЕС з дозою опромінення понад 0,3 Зв та з вестибуло-координаторними порушеннями порівняно з УЛНА на ЧАЕС з дозою опромінення понад 0,3 Зв, але без вестибуло-координаторних порушень спостерігались достовірно менші коефіцієнти контрастності білої речовини лівої скроневої частки ($t=2,0$; $p<0,05$) та білої речовини лівої потиличної частки ($t=2,2$; $p<0,05$) відносно лікворної системи мозку. За цими показниками УЛНА на ЧАЕС, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах менше 0,3 Зв з вестибуло-координаторними порушеннями та без них не розрізнялись між собою.

Зменшення коефіцієнту контрастності білої речовини лівої скроневої та лівої потиличної часток відносно лікворної системи мозку свідчить про початкові явища демієлінізації та провідникову дисфункцію в цій ділянці мозку [13]. Зважаючи на те, що від кори скроневої та потиличної часток півкуль головного мозку починається потилично-скроневий шлях, який через заднє стегно внутрішньої капсули досягає клітин мосту [14] і з'єднує кору великих пів-

куль через міст з мозочком, ураження лівої скронево-потиличної ділянки мозку являється причиною виникнення вестибуло-координаторних порушень [15] в УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв.

За даними кількісної оцінки магнітно-резонансних зображень в УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв та в яких була діагностована екстрапірамідна недостатність, виявлено достовірно більший розмір правого бокового шлуночку ($t=2,5$; $p<0,05$) порівняно з УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв але без екстрапірамідної недостатності. Крім того, із збільшенням дози опромінення в УЛНА з діагностованою екстрапірамідною недостатністю збільшується розмір правого бокового шлуночку мозку, що свідчить про більш виражені атрофічні зміни в правій півкулі мозку у цих пацієнтів.

В нашому дослідженні у 6 (0,6) хворих із 10 з синдромом "порожнього" турецького сідла були виявлені стани, що розцінювались як судинні пароксизми. Це достовірно частіше ($\chi^2=21,2$; $p<0,001$), ніж у хворих, у яких патологічних змін в ділянці турецького сідла не виявлено ($n=80$) — 6 (0,08) відповідно. Найбільш вірогідними причинами синдрому "порожнього" турецького сідла може бути вроджений недорозвиток його діафрагми, що зустрічається в 40–50% секційних спостережень [16] та набута недостатність діафрагми турецького сідла, що виникає при підвищеному внутрішньочерепному тиску внаслідок артеріальної гіпертензії й при "доброякісній" внутрішньочерепній гіпертензії [17]. Існують дані про те, що для хворих з набутим синдромом "порожнього" турецького сідла характерний хронічний головний біль переважно лобної локалізації та внутрішньочерепна гіпертензія [17].

У пацієнтів з клінічними ознаками лікворної гіпертензії ($n=8$) порівняно із пацієнтами без неї ($n=82$) спостерігався більший розмір лівого бокового шлуночка ($t=2,1$; $p<0,05$) та були збільшені коефіцієнти контрастності білої речовини скроневої ($t=2,2$; $p<0,05$), тім'яної ($t=2,1$; $p<0,05$) й потиличної ($t=2,3$; $p<0,05$) часток відносно лікворної системи мозку. У 6 (0,75) УЛНА з клінічними ознаками лікворної гіпертензії була виявлена атрофія кори головного мозку, а серед УЛНА без лікворної гіпертензії ($n=82$) таких пацієнтів було 29 (0,35), $\chi^2=4,8$; $p<0,05$. Але зв'язку між дозою опромінення та результатами морфометричного дослідження в УЛНА з клінічними ознаками лікворної гіпертензії ми не отримали.

Таким чином, збільшення розміру лівого бокового шлуночку свідчить про переважну атрофію кори та білої речовини домінуючої півкулі [18]. Зменшення контролюючої дії кори головного мозку викликало посилення впливу підкіркових структур на його функціональний стан, про що свідчить збільшення коефіцієнту контрастності білої речовини лівої скронево-тім'яно-потиличної частки [19].

Отже, причиною порушення функції рухової системи в УЛНА являється підсилення активності підкіркових ядер за рахунок пригнічення впливу на них сенсомоторних ділянок кори. Крім того, початкові явища демієлінізації в білій речовині призводять до порушення проведення імпульсу по нервовому волокну та до зменшення міжнейронних сполучень, і, як наслідок, до зменшення асоціативних зв'язків між певними ділянками головного мозку, що в свою чергу призводить до порушення координаторної та інтегративної функцій головного мозку. Отримані результати свідчать про органічний характер ураження ЦНС в УЛНА з порушеннями функції рухової системи мозку. Була отримана залежність цих порушень від дози опромінення понад 0,3 Зв.

При порівнянні УЛНА з переважанням проявів церебрастенії з УЛНА, у яких була виявлена негативна психопатологічна симптоматика та когнітивний дефіцит у останніх було виявлено більша кількість психопатології загалом (BPRS) ($t=5,3$; $p<0,05$), збільшення проявів соціальної дисфункції (GHQ-28: A) ($t=2,1$; $p<0,05$), збільшення розміру ($t=3,3$; $p<0,05$) та індексу ($t=3,3$; $p<0,05$) третього шлуночку мозку, збільшення коефіцієнту контрастності

правого таламуса (t=2,1; p<0,05) та зменшення коефіцієнту контрастності білої речовини правої скроневої частки (t=2,3; p<0,05) відносно лікворної системи мозку. Але УЛНА на ЧАЕС, у яких була виявлена негативна психопатологічна симптоматика та когнітивний дефіцит були старші, ніж УЛНА з переважанням проявів церебрастенії.

В УЛНА з дозою опромінення понад 0,3 Зв та негативною психопатологічною симптоматикою і когнітивним дефіцитом крім того спостерігалась менша абсолютна спектральна щільність потужності альфа-діапазону в правому потиличному відведенні (O_2) (t=2,2; p<0,05), порівняно з УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв та в яких переважають прояви церебрастенії, а також менша відносна спектральна щільність альфа-діапазону в лобних відведеннях обох півкуль (Fp_1, F_8) (t=2,3; p<0,05) та в правому скроневому відведенні (T_4) (t=2,4; p<0,05).

Таким чином, причиною виникнення негативної патопсихологічної симптоматики та когнітивного дефіциту в УЛНА являється атрофія кори [20], з переважним ураженням її лобних та правої скронево-потиличної ділянок [21–23] та білої речовини головного мозку [24] зі зменшенням в ній міжсинаптичних зв'язків [25], що призводить до зменшення контролю кори над підкірковими структурами та викликає посилення дії правого таламуса на ліву скроневу частку із подальшою її іритацією. Результатом таких взаємовідносин між структурами ЦНС являється погіршення синхронізуючої функції мозку необхідної для виконання цілеспрямованих дій [26].

Про органічний характер ураження головного мозку в УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого опромінення в дозах понад 0,3 Зв з негативною симптоматикою та когнітивним дефіцитом свідчить зменшення абсолютної спектральної щільності потужності у правому потиличному відведенні головного мозку [9, 10]. Але крім іонізуючого випромінювання в даному випадку також простежується залежність виявлених структурно-функціональних змін ЦНС від віку пацієнтів.

На особливу увагу заслуговують хворі, в яких за даними шкали самооцінки депресії Зунга були виявлені ознаки депресії (n=71, відносна частота — 0,71). Адже, за даними ВООЗ, депресивні розлади являються найбільш поширеною патопсихологічною симптоматикою, кількість якої постійно зростає [27].

При проведенні кореляційно-регресійного аналізу тяжкої депресії (GHQ-28: D) з морфофункціональним станом структур головного мозку було виявлено збільшення відносної спектральної щільності тета-діапазону в правих (r=0,3; p<0,05) та лівих (r=0,26; p<0,05) лобних відведеннях та зменшення відносної спектральної щільності альфа-діапазону в правих лобних відведеннях (r=(–0,25); p<0,05), що супроводжувалось атрофією кори головного мозку (r=0,28; p<0,05), збільшенням індексу передніх рогів бокових шлуночків (r=0,37; p<0,05) та зменшенням коефіцієнтів контрастності білої речовини лівої лобної (r=(–0,37); p<0,05), лівої скроневої (r=(–0,35); p<0,05) та лівої тім'яної (r=(–0,33); p<0,05) часток відносно лікворної системи мозку.

В УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв, при наростанні депресивної симптоматики спостерігалось збільшення відносної спектральної щільності дельта-діапазону в лівих лобних відведеннях (r=0,32; p<0,05) та в правому (r=0,38; p<0,05) тім'яному відведенні, зменшення відносної спектральної щільності альфа-діапазону (r=(–0,33); p<0,05) в лівих скроневих відведеннях, зменшення спектральної щільності потужності тета-діапазону в правих скроневих відведеннях (r=(–0,3); p<0,05), що, в свою чергу, супроводжувалось збільшенням індексу передніх рогів бокових шлуночків (r=0,41; p<0,05).

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що причиною виникнення депресивної симптоматики в УЛНА являється ураження кори та білої речовини лобно-скронево-

тім'яних часток головного мозку [28–31] з переважанням гіпофункції лівої гемісфери, що зменшує її контроль над правою і викликає розгальмування останньої [32, 33].

Отриманий кореляційний зв'язок між рівнем депресії (GHQ-28: D) та коефіцієнтом контрастності білої речовини лівої лобної частки відносно лікворної системи мозку в УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв (рис. 11.3), свідчить про зменшення її функції прямо пропорційно до збільшення рівня депресії у цих обстежених.

У 22 пацієнтів (0,22) спостерігалась астено-депресивна симптоматика, а у 49 (0,49) — тривожно-депресивна. За віком пацієнти з астено-депресивною симптоматикою (46,3±4,3 років) не відрізнялись від пацієнтів з тривожно-депресивною симптоматикою (45,3±5,3 років), t=0,76; p>0,05. А доза опромінення в групі з астено-депресивною симптоматикою (1,2±0,9 Зв) була достовірно більшою, ніж в групі з тривожно-депресивною (0,8±0,7 Зв), t=38,7; p<0,05. Крім того, у 5 (0,05) пацієнтів спостерігався високий рівень тривоги при відсутності депресивної симптоматики. Коефіцієнти кореляції депресивної симптоматики та результатів нейрофізіологічного і кількісного дослідження МРТ в цих групах виявились неоднаковими.

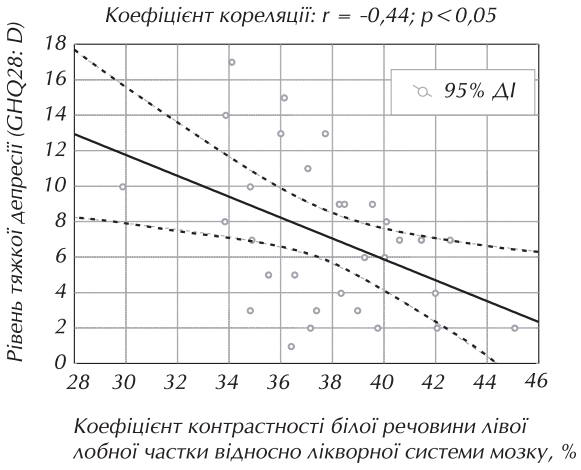


Рисунок 11.3 — Кореляційний зв'язок між рівнем тяжкої депресії (GHQ-28: D) та коефіцієнтом контрастності білої речовини лівої лобної частки відносно лікворної системи мозку в УЛНА на ЧАЕС, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв (0,3–2,8 Зв)

При проведенні кореляційно-регресійного аналізу астенічної депресії з морфо-функціональним станом структур головного мозку було виявлено збільшення відносної спектральної щільності бета-діапазону в лівих лобних відведеннях (r=0,45; p<0,05) та збільшення коефіцієнту контрастності заднього стегна правої внутрішньої капсули відносно лікворної системи мозку (r=0,6; p<0,05), що свідчить про дисфункцію таламокортикальних взаємозв'язків, які, в свою чергу, призводять до посилення дії таламуса на кору великих півкуль [34]. Оскільки в задньому стегні внутрішньої капсули проходить таламо-кортикальний шлях [35], збільшення коефіцієнту контрастності цієї структури відносно лікворної системи мозку підтверджує його підвищене функціонування [19], тобто збільшення кількості нервових імпульсів від правого таламуса до кори правої півкулі мозку.

В УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв, при збільшенні рівня астенічної депресії спостерігалось зменшення абсолютної спектральної щільності потужності тета-діапазону (рис. 11.4) та зменшення спектральної щільності потужності альфа-діапазону в правих (r=0,6; p<0,05) та лівих (r=0,54; p<0,05) скронево-тім'яних відведеннях.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про зменшення контролюючої функції домінуючої (лівої) півкулі та кортико-лімбічну гіпофункцію [9, 10, 34], а також посилення дії правого таламуса на кору правої лобної частки, які приводять до збільшення рівня астенічної депресії в УЛНА опромінених в дозах понад 0,3 Зв.

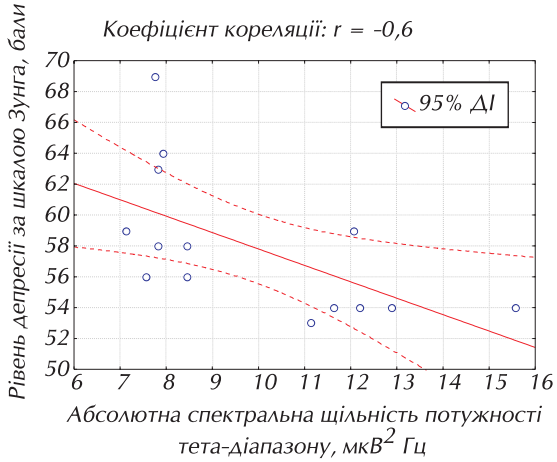


Рисунок 11.4 — Залежність абсолютної спектральної щільності потужності тета-діапазону від рівня депресивної симптоматики за даними шкали самооцінки депресії Зунга в УЛНА на ЧАЕС, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв (0,45-2,8 Зв)

У пацієнтів з тривожно-депресивною симптоматикою збільшення рівня депресії супроводжувалось збільшенням абсолютної спектральної щільності потужності тета-діапазону в лівих скроневих відведеннях (r=0,32; p<0,05). За даними морфометрії, збільшення рівня тривожної депресії супроводжувалось збільшенням атрофії кори головного мозку (r=0,39; p<0,05) за рахунок розширення латеральних щілин (r=0,45; p<0,05), збільшенням атрофії білої речовини півкуль мозку за рахунок збільшення розмірів лівого (r=0,62; p<0,05) та правого (r=0,36; p<0,05) бокових шлуночків. Причому коефіцієнт кореляції для лівого шлуночку значно більший, ніж для правого, що свідчить про більш виражену атрофію лівої півкулі мозку, особливо її скронево-тім'яної ділянки. Зменшення коефіцієнту контрастності білої речовини правої (r=0,38; p<0,05) і лівої (r=0,39; p<0,05) скроневих часток та правої (r=0,54; p<0,05) і лівої (r=0,49; p<0,05) тім'яних часток відносно лікворної системи мозку зі збільшенням рівня тривожної депресії являється підтвердженням їх гіпофункції.

В УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв, при збільшенні рівня тривожної депресії спостерігалось збільшення абсолютної спектральної щільності потужності тета-діапазону (r=0,48; p<0,05) та дельта-діапазону (r=0,45; p<0,05) в лівих скроневих відведеннях та збільшення абсолютної спектральної щільності потужності дельта-діапазону (r=0,37; p<0,05) в правому тім'яному відведенні. Крім того, збільшувався рівень атрофії кори головного мозку (r=0,43; p<0,05) за рахунок розширення латеральних щілин (r=0,51; p<0,05) та рівень атрофії білої речовини півкуль мозку за рахунок збільшення розмірів лівого (r=0,67; p<0,05) та правого (r=0,44; p<0,05) бокових шлуночків. Гіпофункція півкуль головного мозку підтверджувалась зменшенням коефіцієнту контрастності білої речовини правої (r=0,51; p<0,05) і лівої (r=0,47; p<0,05) тім'яних часток відносно лікворної системи. Також в УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв, при збільшенні рівня тривожної депресії спостерігалось збільшення індексу третього шлуночку (r=0,56; p<0,05) за рахунок збільшення його розміру (r=0,58; p<0,05).

Отже, причиною виникнення тривожної депресії в УЛНА можна вважати атрофію кори і білої речовини півкуль головного мозку (переважно за рахунок тім'яно-скроневих часток) та зменшення розмірів серединних структур [36, 37].

Збільшення рівня тривоги корелювало зі зростанням проявів соціальної дисфункції (GHQ-28: C) — r=0,32; p<0,05 та зменшенням сумарної абсолютної спектральної щільності потужності тета-діапазону (r=0,27; p<0,05) і альфа-діапазону (r=0,24; p<0,05), що свідчить про ураження кори головного мозку та кортико-лімбічну гіпофункцію [34].

В УЛНА, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв при збільшенні рівня тривоги спостерігалось збільшення коефіцієнту контрастності правого сочевичного ядра (r=0,31; p<0,05), лівої внутрішньої капсули (r=0,31; p<0,05) відносно лікворної системи мозку за рахунок її переднього стегна (r=0,32; p<0,05), що збігається

з результатами інших дослідників [38–40] та підтверджує участь цих структур у розвитку патологічних тривожно-депресивних розладів.

Таким чином, згідно з отриманими нами результатами, причиною виникнення тривожної та депресивної симптоматики являється як гіперфункція недомінантної (правої) півкулі [41] внаслідок зменшення контролю домінантною (лівою) [32, 33], так і гіпофункція лімбічної системи, що призводить до погіршення синхронізуючої функції мозку необхідної для виконання цілеспрямованих дій [26] та до інтенсивних порушень центральної регуляції вегетативних функцій і виникнення тривожної та депресивної симптоматики. Крім того визначну роль у виникненні тривожно-депресивної симптоматики відіграє посилена дія таламуса та сочевичного ядра на кору великих півкуль [34, 40].

Отже, в УЛНА спостерігається патологічне функціонування правої півкулі головного мозку. Це відбувається за рахунок порушення синхронізуючої системи підкіркових ядер та зменшення контролю з боку домінантної (лівої) півкулі, що, в свою чергу, призводить до збільшення патологічної активності в лобно-тім'яно-скроневих ділянках. При цьому, суб'єктивним проявом цих структурно-функціональних змін являється астено-депресивна та тривожно-депресивна симптоматика.

Нами отриманий помірний кореляційний зв'язок між патологічними змінами в структурах головного мозку та дією іонізуючого випромінювання в дозах понад 0,3 Зв, що дозволяє розглядати ці зміни як радіаційно-детерміновані [9, 10, 34].

При проведенні кореляційно-регресійного аналізу PTSD (за результатами шкали впливу подій Горвіца — PTSD IES) та даних морфометрії було виявлено збільшення активації правої скроневої частки, про що свідчить збільшення коефіцієнту контрастності її білої речовини ($r=0,26$; $p<0,05$) відносно лікворної системи, зі збільшенням рівня PTSD. Такі самі результати отримані іншими дослідниками при вивченні PTSD у неопромінених осіб [42, 43]. Збільшення коефіцієнту контрастності правої внутрішньої капсули ($r=0,3$; $p<0,05$), за рахунок її переднього стегна ($r=0,34$; $p<0,05$), відносно лікворної системи мозку свідчить про збільшення кількості нервових імпульсів у цій структурі, що, в свою чергу, викликає підвищення рівня тривоги у цих пацієнтів (GHQ-28: B — $r=0,54$; $p<0,05$) [38, 39]. Гіперфункція правого сочевичного ядра, що підтверджується збільшенням його коефіцієнту контрастності ($r=0,28$; $p<0,05$) відносно лікворної системи мозку, призводить до патологічного функціонування кори правої півкулі [40].

В УЛНА опромінених в дозах понад 0,3 Зв, спостерігалось збільшення коефіцієнту кореляції між проявами PTSD та результатами морфометричної оцінки магнітно-резонансних зображень: коефіцієнтами контрастності відносно лікворної системи мозку білої речовини правої скроневої частки ($r=0,32$; $p<0,05$), правого сочевичного ядра ($r=0,39$; $p<0,05$), правої ($r=0,33$; $p<0,05$) та лівої ($r=0,34$; $p<0,05$) внутрішніх капсул за рахунок їх передніх стегон — $r=0,36$ та $r=0,32$, відповідно, $p<0,05$. Це являється підтвердженням гіперфункції правої півкулі у пацієнтів з симптомами PTSD, що відповідає результатам інших дослідників [42, 43].

Виявлена залежність біоритмів головного мозку від морфо-функціонального стану його структур. Так, атрофічні зміни кори головного мозку з переважним ураженням лобно-скронево-тім'яних часток супроводжуються збільшенням відносної спектральної щільності бета-діапазону в скроневих відведеннях обох півкуль (T_4–T_6) ($t=2,3$; $p<0,05$) та збільшенням абсолютної спектральної щільності потужності дельта–діапазону у лівому лобному відведенні (F_3) ($t=2,0$; $p<0,05$).

А збільшення індексу передніх рогів бокових шлуночків, що свідчить про атрофію білої речовини обох лобних часток, викликає збільшення абсолютної спектральної щільності потужності дельта-діапазону у відведеннях F_3 ($r=0,34$; $p<0,05$) та T_5 ($r=0,29$; $p<0,05$) й збільшення відносної спектральної щільності дельта-діапазону у відведенні F_3 ($r=0,26$; $p<0,05$),

що являється ознакою гіпоксії, порушення метаболізму та дисциркуляторних розладів кровообігу у лівій лобно-скроневій частці мозку [44, 45]. Але для атрофії серединних структур головного мозку характерне зменшення абсолютної спектральної щільності потужності ЕЕГ-діапазонів. Так, із зростанням розміру третього шлуночку спостерігається зменшення абсолютної спектральної щільності потужності бета-діапазону у скроневих, центральних, тім'яних та потиличних відведеннях обох півкуль (T_5, T_6, C_3, C_4, P_3, P_4, O_1, O_2) — r=0,26–0,32; p<0,05, дельта-діапазону та тета-діапазону у лівому скроневому відведенні (T_5) — r=0,25 та r=0,24, відповідно; p<0,05. Отже, найбільш демонстративним показником стану серединних структур головного мозку можна вважати абсолютну спектральну щільність потужності бета-діапазону у середніх та задніх відведеннях, а стану лобних часток головного мозку — кількість дельта-активності у лобних та скроневих відведеннях домінуючої півкулі, що відповідає результатам отриманим іншими дослідниками [44, 45].

Отримані нами результати свідчать, що кожному порушенню функції будь-якої структури головного мозку відповідають її морфологічні зміни. Підвищення T_2-сигналу від білої речовини та, відповідно, зменшення контрастування структур відносно лікворної системи мозку відображає збільшення вмісту води зі збільшенням щільності протонів в тканині мозку, що може бути результатом набряку та набухання мієліну з подальшою його деструкцією [46]. Втрата мієлінової оболонки веде до порушення проведення імпульсу по нервовому волокну та призводить до зменшення міжнейронних сполучень, і, як наслідок, до зменшення асоціативних звя'зків між певними ділянками головного мозку, що в свою чергу призводить до порушення його координаторної та інтегративної функції. В свою чергу, зниження інтенсивності T_2-сигналу та збільшення коефіцієнту контрастності структур головного мозку можуть свідчити про їх гіперфункцію. Або, якщо це біла речовина, — про збільшення кількості нервових імпульсів по провідникових шляхах головного мозку [19]. Це призводить до виникнення патологічної активності у структурах головного мозку та порушення їх взаємодії.

Структурно-функціональні зміни ЦНС в УЛНА локалізовані в білій та сірій речовині головного мозку. Найбільш потерпілими з досліджених нами структур являються кора великих півкуль, підкіркові структури, а також провідникові шляхи. Слід відзначити, що в корі великих півкуль переважають атрофічні зміни з подальшою її гіпофункцією, тому клінічні та нейрофізіологічні прояви органічного ураження головного мозку в більшості випадків залежать від стану підкіркових структур та провідникових шляхів головного мозку.

Переважне ураження лобно-скроневих ділянок пояснює домінування в обстежених пацієнтів негативної психопатологічної симптоматики, когнітивного дефіциту, змін особистості та депресивної симптоматики [8, 33].

Отримані нами результати відповідають даним досліджень наслідків радіотерапії, під час яких було встановлено дозозалежне радіаційне ураження лівої, домінуючої, гемісфери [47] та атрофії білої речовини мозку, яка поєднувалась з порушенням пізнавальної діяльності [48–51].

Таким чином, структурно-функціональні зміни ЦНС в УЛНА локалізовані в білій та сірій речовині головного мозку. Найбільш потерпілими від дії іонізуючого випромінювання являються кора великих півкуль, підкіркові структури, а також провідникові шляхи. В корі великих півкуль переважають атрофічні зміни лобно-скроневих ділянок, що пояснює домінування в обстежених пацієнтів негативної психопатологічної симптоматики, когнітивного дефіциту, змін особистості та депресивної симптоматики.

Результати зіставлення клінічної симптоматики, даних нейрофізіологічного дослідження та морфометрії магнітно-резонансних зображень свідчать про тісний функціональний зв'язок між структурами головного мозку. Крім того, кожному клінічному або нейрофізіологічному прояву порушення функції будь-якої структури ЦНС відповідають її структурні зміни або

зміни в іншій структурі, з якою вона функціонально пов'язана. А це, в свою чергу, дозволяє зробити висновок про органічний характер ураження головного мозку в УЛНА.

ЛІТЕРАТУРА

1. "Малі дози" іонізуючого опромінення і нейропсихіатричні ефекти: огляд сучасних доказів / *К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко і співавт* // Ж. практичного лікаря. — 2005. — № 4. — С. 19-29.
2. *Логановський К.М.* До висновків Чорнобильського форуму щодо нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи // Здоров'я України. — 2006. — №7 (140). — С. 12–13.
3. Діагностика і лікування пацієнтів з органічними психічними розладами внаслідок радіаційного впливу після аварії на Чорнобильській АЕС / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, К.Ю. Антипчук і співавт.* // Укр. мед. часопис. — 2005. — Т. 47, № 3. — С. 69–75.
4. Клінічні настанови з верифікації органічного ураження головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, Л.Л. Здоренко і співавт.* Відомча інструкція. — К., 2006. — 19 с.
5. *Хомская Е.Д.* Некоторые итоги нейропсихологического изучения лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Социальная и клинич. психиатрия. — 1995. — №5 (4). — С. 6–10.
6. Электрофизиологическая характеристика функционального состояния мозга при психических расстройствах у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / *О.А. Вятлева, Т.А. Катаргина, Л.М. Пучинская, М.М. Юркин* // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — № 96 (3). — С. 41–46.
7. *Жаворонкова Л.А., Гогитидзе Н.В., Холодова Н.Б.* Пострадиационные изменения асимметрии мозга и высших психических функций право- и леворуких субъектов // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 2000. — № 50 (1). — С. 68–79.
8. *Логановский К.Н.* Неврологические и психопатологические синдромы в отдаленном периоде воздействия ионизирующих излучений // Журн. неврологии и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 100 (4). — С. 15–21.
9. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 1. Conventional EEG analysis // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2001. — № 13 (4). — P. 441–458.
10. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2. Quantitative EEG analysis in patients who had Acute Radiation Sickness // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2004. — № 16. — P. 70–82.
11. *Антипчук К.Ю.* Клініко-нейропсихологічна характеристика органічних психічних розладів у віддалений період впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — К., 2005. — 23 с.
12. *Бомко М.О.* Морфометрична нейровізуалізаційна характеристика органічного ураження головного мозку у віддалений період впливу іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи // Укр. мед. часопис. — 2004. — №2 (40). — С. 96–101.
13. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость (обзор литературы) / *В.И. Шмырев, А.И. Мартынов, Т.С. Гулевская, и др.* // Неврологический ж. — 2000. — №. 3. — С. 47–54.
14. Нервові хвороби / *За ред. С.М. Віничука, Є.Г. Дубенка.* — К.: Здоров'я, 2001. — 696 с.
15. Proton MR spectroscopy to assess axonal damage in multiple sclerosis and other white matter disorders / *N.D. Stefano, S. Narayanan, P.M. Matthews et al.* // J. Neurovirol. — 2000. — Vol. 6, № 2. — P. 121–129.
16. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников / *И.И. Дедов, Ю.Н. Беленков, О.И. Беличенко, Г.А. Мельниченко* — М.: Медицина, 1997. — 158 с.
17. Неврологические аспекты синдрома пустого турецкого седла / *А.Ю. Макаров, А.А. Прохоров, Н.Ю. Сахарова, А.Н. Евтюхина* // Неврол. ж. — 2002, № 6. — С. 22–28.
18. *Холин А.В.* Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 192 с.
19. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т./ *Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.* — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — Т. 1. — 744 с.
20. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia / *P.M. Thompson, C. Vidal, J.N. Giedd et al.* // PNAS. — 2001. — Vol. 98, № 20. — P. 11650–11655.

21. Diffusion and Perfusion MR Imaging in Cases of Alzheimer's Disease: Correlations with Cortical Atrophy and Lesion Load / *A. Bozzaoa, R. Florisa, M.E. Bavieraa et al.* // Amer. J. Neuroradiology. — 2001. — Vol. 22, № 6. — P. 1030–1036.
22. Functional MR Imaging in Alzheimer's Disease during Memory Encoding / *S.A.R.B. Romboutsa, F. Barkhofa, D.J. Veltmana et al.* // Amer. J. Neuroradiology. — 2000. — Vol. 21, № 11. — P. 1869–1875.
23. The functional neuroanatomy of social behaviour. Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions / *H.D. Critchley, E.M. Daly, E.T. Bullmore et al.* // Brain. — 2000. — Vol. 123, № 11. — P. 2203–2212.
24. Subcortical Ischemic Vascular Dementia: Assessment with Quantitative MR Imaging and 1H MR Spectroscopy / *A.A. Capizzanoa, N. Schuffa, D.L. Amenda et al.* // Amer. J. Neuroradiology. — 2000. — Vol. 21, № 4. — P. 621–630.
25. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings / *L. Leocani, T. Locatelli, V. Martinelli et al.* // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2000. — Vol. 69, № 2. — P. 192–198.
26. Working memory deficits in multiple sclerosis: a controlled study with auditory P600 correlates / *C. Sfagos, C.C. Papageorgiou, K.K. Kosma et al.* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74, № 9. — P. 1231–1235.
27. *Смулевич А.Б.* Депрессии в общей медицине. — М.: Мед. информ. агентство, 2001. — 256 с.
28. White matter hyperintensities and chronicity of depression / *A. Heiden, J. Kettenbach, P. Fischer et al.* // J Psychiatr Res. — 2005. — Vol. 39, № 3. — P. 285-293.
29. Validating cortical surface analysis of medial prefrontal cortex / *J.T. Ratnanather, K.N. Botteron, T. Nishino et al.* // Neuroimage. — 2001. — Vol. 14, № 5. — P. 1058–1069.
30. Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents / *R.J. Steingard, P.F. Renshaw, J. Hennen et al.* // Biol Psychiatry. — 2002. — Vol. 52, № 5. — P. 413–417.
31. Late-life depression, heart failure and frontal white matter hyperintensity: a structural magnetic resonance imaging study / *J.R. Almeida, T.C. Alves, M. Wajngarten et al.* // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2005. — Vol. 38, № 3. — P. 431-436.
32. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects / *J. Epstein, H. Pan, J.H. Kocsis et al.* // Am. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 163, № 10. — P. 1784–1790.
33. Greater depression severity in elderly patients with memory complaints is associated with decreased left temporal-parietal dominance indicated by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging cerebral blood volume measures / *H.H. Kyomen, J. Hennen., T.H. Whitfield et al.* // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2007. — Vol. 15, № 7. — P. 604–610.
34. *Логановский К.Н.* Нейрофизиологические основы формирования экзогенно-органических церебральных нарушений после воздействия ионизирующих излучений // Ж. психиатрии и мед. психологии. — 2001. — № 1(8). — С. 70–75.
35. *Триумфов А.В.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы. — М.: МЕДпресс, 2000. — 298 с.
36. Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity / *K. Oda, Y. Okubo, R. Ishida et al.* // Biol Psychiatry. — 2003. — Vol. 53, № 2. — P. 150–156.
37. *Strakowski S.M., Adler C.M., DelBello M.P.* Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder // Bipolar Disord. — 2002. — Vol. 4, № 2. — P. 80–88.
38. Radiobiology of radiosurgery for refractory anxiety disorders / *L. Kihlstrom, W.Y. Guo, C. Lindquist, P. Mindus* // Neurosurgery. — 1995. — Vol. 36, № 2. — P. 294–302.
39. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder / *B.J. Nuttin, L.A. Gabriels, P.R. Cosyns et al.* // Neurosurgery. — 2003. — Vol. 52, № 6. — P. 1263–1272.
40. An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performance in bipolar disorder / *M.P. Caligiuri, G.G. Brown, M.J. Meloy et al.* // Psychiatry Res. — 2003. — Vol. 123, № 3. — P. 171–182.
41. Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder / *N.A. Shapira, Y. Liu, A.G. He et al.* // Biol Psychiatry. — 2003. — Vol. 54, № 7. — P.751–756.
42. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder / *M. Driessen, T. Beblo, M. Mertens et al.* // Biol Psychiatry. — 2004. — Vol. 55, № 6. — P. 603-611.
43. Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder / *O. Bonne, A. Gilboa, Y. Louzoun et al.* // Biol Psychiatry. — 2003. — Vol. 54, № 10. — P. 1077–1086.
44. *Жирмунская Е.А.* Клиническая электроэнцефалография. — М.: МЭЙБИ, 1991. — 80 с.
45. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Изд. 2-е, исправл. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 368 с.
46. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging / *A.O. Nusbaum, C.Y. Tang, M.S. Buchsbaum et al.* // Am. J. Neuroradiolory. — 2001. — № 22. — P. 136–142.

47. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation dose / *V. Kieffer-Renaux, C. Bulteau, J. Grill et al.* // Dev. Med. Child. Neurol. — 2000. — Vol. 42, № 11. — P. 741–745.
48. White matter lesions and encephalopathy in patients treated for primary central nervous system lymphoma / *M.W. Wassenberg, J.E. Bromberg, T.D. Witkamp et al.* // J. Neurooncol. — 2001. — Vol. 52, № 1. — P. 73–80.
49. Radiotherapy-induced cerebral abnormalities in patients with low-grade glioma / *T.J. Postma, M. Klein, C.C. Verstappen et al.* // Neurology. — 2002. — Vol. 59, № 1. — P. 121–123.
50. Cognitive function of patients with nasopharyngeal carcinoma with and without temporal lobe radionecrosis / *M. Cheung, A.S. Chan, S.C. Law et al.* // Arch. Neurol. — 2000. — Vol. 57, № 9. — P. 1347–1352.
51. Magnetic resonance imaging (MRI) findings of temporal lobe radiation encephalopathy / *J.Q. Zhao, B.L. Liang, J. Shen, Y. Sun* // Ai Zheng. — 2003. — Vol. 22, № 11. — P. 1209–1213.

(К.М. Логановський, М.О. Бомко)

11.3. НЕЙРО-ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ РАННІХ І ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТІВ ОПРОМІНЕННЯ

Вплив радіаційного фактора на організм приводить до дисгармонії імунної системи (ІС), порушує метаболічні процеси клітин, а також структуру і функцію їхнього рецепторного апарату. ІС функціонує під складним впливом ЦНС, актуальними є питання про центральні механізми регуляції імунної системи і про роль нервово-психічних факторів, у тому числі психосоматичної патології, в модифікації імунного статусу після опромінення.

Взаємодія нервової й імунної систем при впливі іонізуючої радіації включає три основних аспекти:

- морфогенетичний вплив викликаних опроміненням змін імунної системи і імунопатологічні механізми розвитку субклінічної і клінічної неврологічної патології;
- імунологічні механізми формування патології нервової системи;
- порушення процесів нервової регуляції імунного гомеостазу.

Морфогенетичний вплив викликаних опроміненням змін імунної системи і імунопатологічні механізми розвитку субклінічної та клінічної неврологічної патології

Роль нервово-психічних факторів, у тому числі психосоматичної патології, в модифікації імунної відповіді реалізується через зміни регулюючого впливу на органи імунної системи нейрогормонів, нейропептидів та інших біологічно активних агентів. Поведінкові ефекти розглядаються як сполучення різних факторів, що модифікують нейро-імунну взаємодію. Досліджено вплив гострого і підгострого стресу, обумовленого психічною перенапругою на зміну параметрів клітинного і гуморального імунітету. Збільшується кількість доказів як імунодепресивного, так і імуностимулюючого впливу стресу (дистресу), депресивних станів різної природи, при цьому висловлюються припущення про наявність тісного зв'язку між здатністю переборювати стрес-індукуючі життєві ситуації й асоційовані з ними вторинні імунодефіцитні стани [39, 44].

Патологія вегетативної нервової системи впливає на субпопуляційну організацію, експресію окремих поверхневих антигенів і зміни функціональної активності лімфоцитів. Ці ефекти виявляються при різних рівнях поглинених доз. Наявність вегетативних дисфункцій, нейроциркуляторної дистонії (НЦД) або астено-вегетативних станів у періоді відновлення ІС після радіаційного ураження (гематологічний синдром гострої променевої хвороби, ГПХ) призводить до уповільнення темпів реконвалесценції. У 1989 р. у реконвалесцентів ГПХ із зазначеною патологією середній вміст Т-лімфоцитів (Leu4$^+$HLADr$^-$ субпопуляція) складав 30,8±1,9% у порівнянні з 37,0±3,9% у пацієнтів ГПХ без клінічних проявів порушень вегетативної нервової системи. Відзначено зміну чутливості Е–рецептору до теофіліну, зниження фракції росту при вивченні проліферативного циклу. Більш вираженими ці зміни були в хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП), що сформувалася на тлі існуючої НЦД. Дані наведено на рис. 11.5.

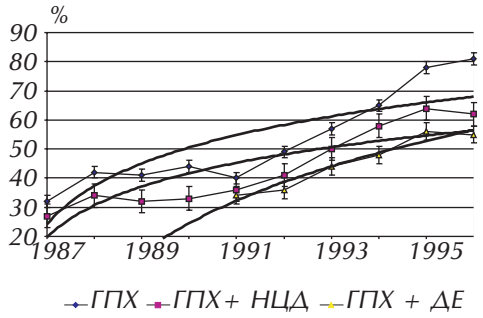


Рисунок 11.5 — Динаміка зміни кількості CD3$^+$ лімфоцитів у пацієнтів, що потерпіли в 1986 р. від гострої променевої хвороби (жирною лінією виділені тренди змін параметрів)

Потягом перших 10 років спостереження у хворих відбувалося відновлення числа CD3$^+$ клітин, група пацієнтів з астено–вегетативними дисфункціями характеризувалася більш низькими значеннями показників. Через 20 років після опромінення повної нормалізації Т–ланки ІС у пацієнтів з ДЕП не спостерігається. У більшості УЛНА, хворих на ДЕП, зберігається дефіцит CD3$^+$ клітин. У реконвалесцентів ГПХ, опромінених дозами більшими за 1 Зв, відзначене достовірне зниження як відносної, так і абсолютної кількості Т–лімфоцитів ($p<0,01$, $p<0,05$), що корелює з дозою опромінення ($r = -0,270$; $p<0,01$). Зі збільшенням дози відбувається односпрямоване зниження числа CD3$^+$-клітин, як це показано на рис. 11.6. Зниження експресії CD3 рецептору у хворих на ДЕП, реконвалесцентів ГПХ, також може бути доказом неповноцінного відновлення Т–клітинної ланки ІС.

Вегетативні дисфункції супроводжуються зниженням як "спочиваючих" CD3$^+$DR$^-$ Т-лімфоцитів, так і CD5$^+$ клітин. Розходження в вмісті активованих Т-лімфоцитів з високою експресією HLADR антигенів виражені у осіб старших за 50 років.



Рисунок 11.6 — Вміст CD3$^+$ Т-лімфоцитів у хворих на ДЕП у віддалений період після опромінення (2000–2005 р.) в залежності від дози

В УЛНА, опромінених в інтервалі доз 0,05–0,25–1,0–3,8 Зв, у період відновлення ІС нами відзначена зміна співвідношення CD3$^+$DR$^-$ і CD3$^+$DR$^+$ субпопуляцій з позитивним корелятивним зв'язком між показниками віку, дози і числа активованих клітин, що може бути пояснено виходячи з вікових особливостей компенсаторно-адаптивних реакцій.

В нормі вміст стабільних CD3$^+$HLA–DR$^-$ Т–клітин має реципрокний зв'язок із вмістом активованих Т-клітин, і зниження даного показника певною мірою свідчить про наявність активаційних процесів у Т-ланці. Наявність порушень нервової системи модифікує цю залежність. На тлі підвищення HLA-DR$^-$ "стабільних" Т-клітин визначено достовірне зниження

$CD3^+DR^+$ активованих Т-лімфоцитів ($p<0,05$). Частотний аналіз $CD3^+DR^+$ клітин показав зниження активації Т-лімфоцитів у більшості хворих ДЕП. Зниження кількості $CD3^+DR^+$ активованих клітин, а також експресії активаційних антигенів CD25 і CD71 більш виражено в опромінених в дозах, понад 1 Зв. Беручи до уваги наявність супутної реалізованої патології, у тому числі й запального генезу, зниження пропорції активованих Т-клітин у хворих з ДЕП може бути проявом патологічного процесу, а саме — прогресуючої декомпенсації ІС. Вірогідне ($p<0,05$) підвищення числа $CD3^+DR^+$ клітин відзначено у віковій групі до 40 років, (рис. 11.7), тоді як після 40 років визначалося зниження (рис. 11.8).

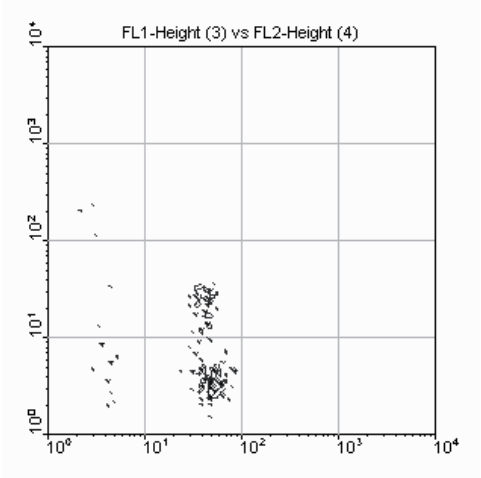


Рисунок 11.7 — Гістограма вмісту $CD3^+DR^+$ лімфоцитів при ДЕП.
Пацієнт Н., 32 роки, доза зовнішнього опромінення 0,24 Гр, період після опромінення — 5,5 року

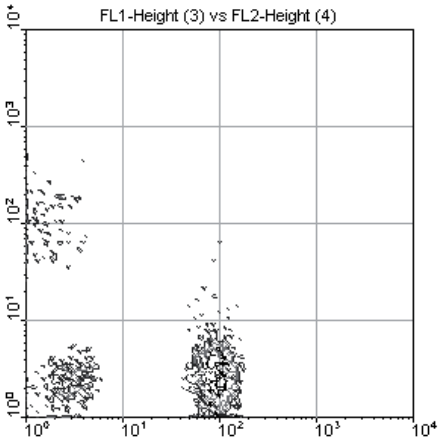


Рисунок 11.8 — Гістограма вмісту $CD3^+DR^+$ лімфоцитів при ДЕП.
Пацієнт П., 49 років, доза зовнішнього опромінення 0,35 Гр, період після опромінення — 6 років

Число $CD4^+8^-$ клітин було зниженим у всіх вікових інтервалах, що супроводжувалося тенденцією до підвищення числа $CD4^+8^+$ лімфоцитів, що досягала ступеня достовірних відмінностей у віковій групі 31–40 років. У $CD8^+$ популяції відбувалося зниження вмісту як клітин-супресорів фенотипу $CD8^+4^-57^-$, так і ефекторних клітин $CD8^+57^+$. Зміни вмісту $Leu2^+3^-$ і $Leu2^+7^-$ клітин були вираженими в меншою мірою. Значні індивідуальні коливання відзначені в співвідношенні $Leu3^+/Leu2^+$ субпопуляцій. Наявність негативної кореляції $CD4^+$, $CD4^+8^-/CD8^+4^-$ з дозою дозволяє припускати, що зниження Т-лімфоцитів могло б бути обумовлено дією іонізуючого випромінювання, з ураженням стромальних елементів тимусу і порушенням його функцій. Пізній Т-хелперний дефіцит також може бути пов'язаним з ураженням радіочутливих камбіальних елементів епітеліального ретикулуму тимусу з наступним розвитком істотного дефекту тимусного мікрооточення [17, 21]. In vitro у учасників ЛНА з вегетативними дисфункціями виявляли підвищення чутливості лімфоцитів, що експресують CD4 та HLA-DR антигени, до препаратів тимуса. Учасники ЛНА з нейроциркуляторной дистонією (НЦД) характеризувалися більш високими коефіцієнтами активації при інкубації з гормонами тимусу, що свідчило про функціональну недозрілість частини субпопуляцій (рис. 11.9).

У гетерогенній субпопуляції цитотоксичних лімфоцитів при вегетативних дисфункціях в групі здорових учасників ЛНА відзначене односпрямоване зниження вмісту $Leu2^+7^+$ і $Leu2^-7^+$ лімфоцитів. Разом з тим, відмінності мали кількісний характер і не приводили до

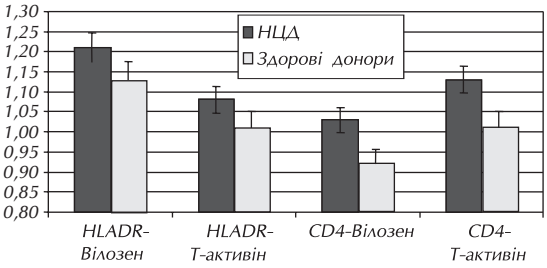


Рисунок 11.9 — Коефіцієнти активації гормонами тимусу функціонально активних рецепторів Т-лімфоцитів в учасників ЛНА на ЧАЕС через 7 років після опромінення

зрушень у співвідношенні субпопуляцій цитотоксичних лімфоцитів. Відзначали підвищення вмісту високоактивних ефекторних $Leu11^+Leu15^+$ клітин, що має ймовірно компенсаторний характер.

Кількість В-лімфоцитів в осіб, що зазнали дії іонізуючої радіації, значно варіює і залежить від періоду після опромінення. У першому періоді відновлення відзначаються хвилеподібні коливання клітин, що експресують поверхневі імуноглобуліни, з тенденцією до підвищення їхнього числа. У ряді випадків відзначалося підвищення числа ЕАС-РОК до 60% при одночасному зниженні числа В-клітин, що експресують рецептор для еритроцитів миші. Відновлення ІС у хворих з вегетативними дисфункціями відбувалося з помірним, але достовірним зниженням вмісту В-лімфоцитів, що виявлялося при аналізі як диференційних антигенів (CD19, CD22), так і функційно значимих імуноглобулінових молекул.

Зміни поверхневих структур лімфоцитів при НЦД, крім кількісних змін субпопуляційного складу, виявляються в зміні експресії функціонально активних рецепторів, що веде до функціональної недостатності субпопуляцій. При вегетативних дисфункціях зниження числа молекул пан-мітогенного рецептора CD3 відзначено на поверхні спочиваючих і активованих Т-клітин у порівнянні з групою здорових осіб, що зазнали дії іонізуючої радіації в тих же дозах, а також у порівнянні з хворими з аналогічною патологією, опроміненими в дозах, які не перевищують фонових рівнів. Зміни виявляли не тільки на зрілих циркулюючих клітинах, але і на клітинах більш ранніх інтратимічних етапів диференціації, що підтверджувалося зниженням представництва CD4 і CD8 на $CD4^+8^+$ клітинах. Разом з тим, при дослідженні соматичних мутацій у локусі Т-клітинного рецептора, не було отримано переконливих доказів про вплив психосоматичної патології на радіаційно-індукований мутаційний процес.

Раніше нами була зроблено спробу пояснити виявлені закономірності пороговістю включення репаративних механізмів у відповідь на опромінення. Отримані результати вписуються в загальні закономірності теорії адаптації.

Зазначена дилема може бути вирішена за допомогою сучасних біотехнологічних підходів. Проведені нами в 1988–2004 рр. дослідження з використанням широкої панелі моноклональних антитіл до диференційних та активаційних антигенів лейкоцитів не дозволили виявити специфічних особливостей відновлення ІС після опромінення. Виявлені були загальні закономірності, що підтверджують друге з положень [19]. Наприклад, у дослідженнях реконвалесцентів ГПХ дані динамічного спостереження вказують на поєднання змін параметрів клітинного імунітету з порушеннями гормональної регуляції, підвищеним вмістом стрес-гормонів адреналіну і кортизолу.

Отримані дані дозволяють думати, що відповідь організму людини на вплив іонізуючої радіації при гострому однократному або короткочасному (розтягнутому в часі на 7–30 днів, як це було в УЛНА) опроміненні підкоряється загальнобіологічним механізмам адаптації і, принаймні, більшість "специфічних" ефектів опромінення при радіаційній патології мають не унікальний, а закономірний характер. Разом з тим, аналіз трендів зміни параметрів ІС показує, що істотне значення в динаміці взаємодії нервової й імунної систем має не характер неврологічних змін, а сам факт їхньої наявності. Можливим поясненням може бути спільність патогенетичних механізмів з порушеннями нейрогумо-

ральної регуляції, метаболізму і рецепції нейропептидів, месенджерів нейронних сигналів і гормонів.

Імунологічні механізми формування патології нервової системи

Ретроспективний аналіз імунного статусу УЛНА на ЧАЕС, у яких сформувалася патологія нервової системи, показав структурно-функціональні зміни ІС [5, 8, 12, 13, 30, 32]. Включення клітинних — цитотоксичних ефектів і гуморальних механізмів (нейропептиди, противомозкові антитіла, нейротропні лімфокіни, гормони імунної системи) формують новий аспект гомеостатичного контролю патологічних станів, у тому числі порушень психічного статусу і ДЕП [35, 36, 39, 41, 42, 55].

Аналіз результатів дослідження показав наявність змін в організації і функціональній активності імунокомпетентних клітин (ІКК), пов'язаних як з поглиненою дозою, так і з наявністю соматичної або функціональної патології нервової системи. Ранній період після опромінення супроводжувався зниженням природної кілерної і цитотоксичної активності. Паралельно у здорових УЛНА і пацієнтів з НЦД відзначали зниження експресії ряду функціонально активних антигенів цитотоксичних лімфоцитів. Особливий інтерес викликає зниження експресії Leu7 (CD57), що виявляється перехресно на клітинах нервової системи. Ефект подібності фізіологічних механізмів і патогенетичних факторів при функціонуванні нервової й імунної систем може ґрунтуватися також на певній спільності морфо-функційних структур. Глікопротеїн Leu7, експресований на NK-, Т-лімфоцитах, визначається також на нейроектодермальних клітинах центральної та периферичної нервової систем. Про значення цього антигену в здійсненні взаємної регуляції нервової й імунної систем свідчить одночасне зниження експресії Leu7 і проліферативної активності при психологічному дистресі, мітоген-індукованій бластній трансформації лімфоцитів при позбавленні сну протягом 48–72 годин [23, 31, 36].

У періоді відновлення ІС після опромінення при судинній патології мозку, що формується, нейропатіях на тлі остеохондрозу, було відзначено активацію гуморальних реакцій (циркулюючі Ig, імунні комплекси (ЦІК), антитіла до основного білка мієліну, нейроглії та ін.), що супроводжується зниженням кількості Т-супресорів. У хворих ДЕП через 20 років після опромінення відзначене підвищення числа Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом $CD3^+16^+56^+$. Паралельно спостерігали підвищення концентрації преципітатів крупнодисперсних імунних комплексів. Вони не є специфічними.

Ефекти опромінення у віддаленому періоді виявляються певною сенсибілізацією ІКК до антигенів мозкової тканини, що виявлялося як у реконвалесцентів ГПХ, так і в пацієнтів з нейроциркуляторной дистонією (рис. 11.10).

Дослідження аутоімунних реакцій клітинного типу у відповідь на стимуля-

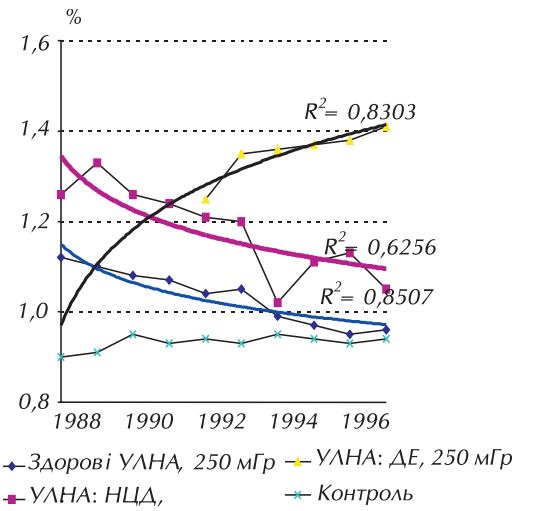


Рисунок 11.10 — Динаміка зміни сенсибілізації $CD3^+$ клітин (за експресією HLA-DR антигену) до загального білка мієліну в учасників ЛНА з НЦД та ДЕП, (жирною лінією виділені тренди змін параметрів)

цію нейроспецифічними антигенами (протеїн S-100, основний білок мієліну) дозволило встановити, що коефіцієнти активації HLA-DR клітин, зміни коефіцієнтів забарвлення ДНК ядер лімфоцитів залежить від стану ІС, особливо від абсолютної кількості активованих Т-лімфоцитів. Це говорить про те, що у відповідь на стимуляцію нейроантигенами можуть формуватися різні шляхи реалізації імунної відповіді. Раніше описували підвищені титри протитканинних антитіл [20]. У хворих на післярадіаційну енцефалопатію частота реєстрації антитіл до основного білка миєліну (ОБМ) вірогідно перевищувала показники контрольної групи в 4 рази; до білка S-100 — у 8 разів; до нейроспецифічної енолази (NSE) — у 3,5 раза [15, 18]. Найбільш обґрунтованим на даному етапі виглядає припущення про підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єру, що і приводить до реакцій клітинного типу та має патогенетичне значення у віддаленому періоді після опромінення.

Збільшення популяції Т-цитотоксичних лімфоцитів-ефекторів ($CD3^+16^+56^+$), можливо адаптованих проти нейроспецифічних білків, може привести до ушкодження власних тканин мозку за принципом "порочного кола". Такий тривалий нейроімунний конфлікт сприяє загостренню імунопатологічного стану, гальмуванню репаративних процесів у головному мозку і може привести до хронізації та прогредієнтного розвитку патологічних процесів, як у ЦНС, так і на периферії.

Поряд з цим, у віддалений період після опромінення у хворих на ДЕП встановлена тенденція до зниження популяції природних кілерів (ПК) з фенотипом $CD3^-16^+56^+$, активних головним чином до вірус-інфікованих і пухлинних клітин. Протипухлинна реактивність не залежить від специфічного пухлинного антигену, а виявляється у відношенні до одиночних злоякісних клітин, це важлива ознака системи природної клітинної резистентності, пов'язаної з функціонуванням ПК. Зміни в кількісному складі, а саме: зниження числа $CD3^-16^+56^+$ клітин-ефекторів корелює з послабленням контролю над ростом пухлинних новоутворень. Надлишок преципітатів ЦІК, що відзначається в хворих на ДЕП, може викликати феномен імунної блокади цитопатогенної кілерної активності і приводити до загострення запального процесу.

Додатковим свідченням участі імунних механізмів у розвитку психосоматичної патології є ефективність імунотропних препаратів. У групах пацієнтів з астено-вегетативним синдромом та поглиненими дозами, що не перевищують 0,5 Зв, після застосування комплексної терапії з включенням Т-активіну та вілозену відзначали зменшення ступеня інтенсивності астенічних проявів паралельно з імунокоригуючим ефектом — підвищенням кількості $CD3^+$, $CD4^+$, $CD22^+$, $CD38^+$ клітин і експресії відповідних антигенів. Позитивний ефект тималіну відзначали через 6 місяців після впливу іонізуючої радіації з поглиненими дозами — від 0,8 до 4 Зв.

Гуморальні фактори нейро-імунної взаємодії

Незважаючи на високий ступінь автономності, функціонування ІС залежить від сигналів нейроендокринної природи [14]. Якісний характер імунної відповіді визначається властивостями антигену, а інтенсивність реакції багато в чому підлягає регуляторним механізмам, загальним для всього організму [10]. Деякі з них опосередковані дією на органи і клітини ІС регуляторних нейропептидів — VIP, SP, соматостатину, CGRP, GRP, ЕН, ендорфінів, енкефалінів, FMLP та ін. [27, 43, 53]. Існує кілька механізмів модуляції імунної відповіді нейропептидами, прямої і непрямої дії лігандів на клітини ІС. Непряма модуляція обумовлена активацією рецепторів у ЦНС із подальшою модифікацією активності нейроендокринних сигналів на периферії. Пряма модуляція відбувається завдяки впливу нейропептидів (гіпофізарних або імуногенних) безпосередньо на клітини ІС шляхом зв'язування їх зі специфічними рецепторами. Активацію Р-глікопротеїнової транспортної системи вважають одним з можливих

шляхів проникнення гіпофізарних нейропептидів на периферію в нормі. Порушення її встановлено при формуванні радіаційно-індукованої стохастичної патології віддаленого періоду [56, 57]. Дія нейропептидів на ІКК реалізується в концентраціях 10^{-8} — 10^{-12}М. Вважається встановленим наявність для більшості з них специфічних рецепторних сайтів. Антагоніст опіоїдних рецепторів налоксон у концентрації 10^{-8}М блокує хемотаксичний ефект мононуклеарів на опіоїди. Висловлюються припущення і про стереоспецифічний характер рецепторів [42], припускають, що механізми дії опіоїдних пептидів (ОП) подібні цитокіновим. Автори пояснюють це тим, що всі основні властивості цитокінів (лімфоїдне і нейроендокринне походження, залежність від концентрації і часу взаємодії, загальний плеотропізм) також є характерними для опіоїдів [46].

Функціонально активні рецептори для нейропептидів виявлені на різних популяціях ІКК. У прямому зв'язуванні з Т-клітинами лінії Jurkat виявлені рецептори для Leu-енкефаліну з Kd 2,03x10^{-6}М. Ці рецептори відрізняються від подібних у ЦНС неможливістю блокування морфіном або налоксоном. Ефекти інгібуючого впливу енкефаліну та адренокортикотропного гормону (АКТГ) на функцію лімфоцитів опосередкуються різними рецепторами, що свідчить про складності механізмів імуносупресії при дистресі та його наслідках, тому що неможливо виключити принаймні 2 шляхи опосередкованої регуляторної гуморальної взаємодії. Рецептори для β-ендорфіну лімфоцитів відрізняються від відповідних на клітинах нервової системи характером блокування. Включення міченого Met-енкефаліну у макрофаги гальмується міелопептидами, причому при малих концентраціях рецептори тільки блокуються, а при високих — відзначається додаткова експресія з наступним блокуванням.

Функціональне значення нейропептидів в імунній відповіді не є однорідним. Якщо для Leu-енкефаліну передбачається інгібуюча дія, то VIP, SP, соматостатин і опіати приводять до посилення проліферації, стимулюють ПК-активність, продукцію лімфокінів, трафік лімфоцитів [28, 37].

Складність механізмів передачі нейропсихічних впливів на ІКК приводить до різних типів відповідних реакцій ІС на стресовий вплив. У модельних експериментах доведено можливість стимуляції імунної відповіді при поведінковому стресі [39, 41]. Математичне моделювання допускає імовірність слабкої, сильної відповіді й імунологічної толерантності. При гострому стресі передбачається, що значна частина реакцій ІС може бути реалізована впливом кортикостероїдів, у класичному розумінні стресу за Selye(1952).

У постраждалих виявлено зміни функції гіпофіз-адреналової осі нейроендокринної системи [11]. Зміни балансу катехоламінів і серотоніну в нервових структурах головного мозку приводять до імуномодуляції [52]. Модуляція дексаметозоном і адреналіном відповіді лімфоцитів на мітоген показала значні порушення чутливості ІКК до стрес-факторів у реконвалесцентів ГПХ [1].

У періоді реконвалесценції ГПХ і формуванні середньострокових ефектів опромінення гіперкортицизм приводить до активації, посилення проліферації і прискорення дозрівання ІКК. Це підтверджує прямий кореляційний зв'язок вмісту кортизолу і числа $CD3^+HLA\text{-}DR^+$ і $CD4^+8^+$ лімфоцитів, що може віддзеркалювати стадію напруги адаптаційних процесів у ІС, спрямованих на компенсацію функціональної недостатності ефекторних клітин [1].

У віддалений період після опромінення гіперкортизолемія асоціюється зі зниженням кількості $CD3^+HLA\text{-}DR^+$ лімфоцитів і не впливає на вміст недозрілих $CD4^+8^+$ клітин. Закріплення депресивного впливу гіперкортизолемії на загальне число $CD3^+$ лімфоцитів може слугувати чинником переходу до стадії виснаження компенсаторних можливостей ІС. Відсутність супресивного впливу дексаметазону на процеси реекспресії CD3, CD4 антигенів та мітогенну відповідь свідчить про порушення гуморальної регуляції імунної відповіді у віддалений період після опромінення [1].

Паралельно гострий стрес активізує систему ендогенних ОП. Стресові реакції викликають підвищення рівня циркулюючих у крові ОП, джерелом яких є клітини гіпофізу, що виділяють їх у кровоплин разом з АКТГ [26, 47, 51]. Доказом взаємодії адренергічної та опіоїдної систем є той факт, що енкефаліни та їх попередники присутні в хроматофінних клітинах мозкового шару надниркових залоз [54]. Імовірно, ОП, генеровані при стресі, можуть опосередковувати деякі ефекти, впливаючи на ІС [49]. Індукована стресом продукція АКТГ викликає імуносупресію, що, ймовірно, опосередковано дією кортикостероїдів на лімфоцити. Посилення функції β-ендорфіну, що звільняється з гіпофіза одночасно з АКТГ, може розглядатися як ендогенний антистресорний фактор, тому остаточний вплив стресу на ІС може залежати від балансу між прострессорними та протистресорними сигналами, пов'язаними з ЦНС і функцією гіпоталамо-гіпофізарної системи. Крім того, адреналові енкефаліни, що генеруються надниркovими залозами під час стресу, мабуть, також здатні стимулювати ІС [48], пригнічуючи викид катехоламінів. Можливо, зниження імунокомпетентності в результаті тривалого стресу може частково пояснюватися виснаженням запасів ендогенних ОП [40]. В УЛНА на ЧАЕС через два роки після опромінення спостерігали зниження концентрації деморфіну в крові. Вміст Leu-енкефаліну коливався, як у бік підвищення, так і у бік зниження [9]. В експерименті теж встановлено, що опромінення мишей лінії C57BL/6J істотно знижує рівень імунореактивного β-ендорфіну в мозку [34]. Навіть малі дози опромінення (0,075 Гр) знижують концентрацію гіпоталамічноого Met-енкефаліну [38].

Однак, при хронічному стресі, що найчастіше зустрічається в осіб з психосоматичною патологією після впливу іонізуючої радіації, рівні кортизолу в крові нерідко сягають нормальних значень. У цих хворих найбільш ймовірним є формування відповіді ІКК як балансу впливу на пептидні (Leu-енкефалін, ендорфіни), кортикостероїдні, адренергічні та інші рецептори [23, 28, 35]. Необхідно враховувати, що кортикостероїди можуть модулювати щільність і афінність рецепторів до катехоламінів та проліферативну активність.

Глюкокортикоїди в концентраціях нижче 10^{-6} М швидко проникають за градієнтом з крові через плазматичну мембрану лімфоцитів до зрівноважування поза- та внутрішньоклітинних концентрацій. В цитоплазмі глюкокортикоїди зв'язуються зі специфічними рецепторами. Після взаємодії відбувається активація комплексу, що здобуває високу спорідненість до ДНК і здатність накопичуватися в ядрі. Ефект реалізується шляхом трансляції і транскрипції без прямої дії на РНК і синтез білка. При цьому відзначається лаг-період, необхідний для утворення комплексу гормон-рецептор, його активації і інтерналізації у ядро. Кількість рецепторів коливається від 4500 до 10700 на клітину. Вміст і афінність рецепторів є відносно стабільними, не змінюючись при кортикостероїдной терапії, а також при впливі тиреоїдних гормонів, рецептори для яких також визначаються в ядрах лімфоцитів.

Імунна і нейроендокринна системи мають і використовують ті самі сигнальні молекули (гормони, лімфокіни, монокіни) для забезпечення внутрішньої і міжсистемної регуляції. Це обумовлює наявність аналогічних рецепторів (принаймні, для більшості відомих нейропептидів) і конкурентних відносин між рецепторними структурами.

У хворих на НЦД і ДЕП з вторинною імунною недостатністю ми проводили оцінку експресії рецепторів до нейропептидів, що характеризуються перехресною експресією на нервових та імунокомпетентних клітинах. Вивчали експресію рецептора до 5-Leu-енкефаліну, а також модуляцію ConA-індукованої активації клітин нейро-гуморальними регуляторами — норадреналіном, ацетилхоліном і налоксоном, що конкурентно зв'язується з опіатними рецепторами.

У хворих НЦД виявлено зниження проліферативної активності при інкубації з ацетилхоліном і 5-гідрокситриптамином; зниження числа клітин, що перебувають в проліферативному циклі; при інкубації з кортизоном і норадреналіном відзначене зменшення

антипроліферативного ефекту, що полягає в більш високому вмісті клітин, що знаходяться в S–, $G2^+M$ фазах циклу (рис. 11.11).

У зіставленні зі зниженням проліферативної активності при активації з Con A зазначений ефект може розцінюватися як прояв функціональної недостатності лімфоцитів.

Дані досліджень указують на імовірність зв'язку кількості рецепторів і, відповідно, ефекту впливу глюкокортикоїдів на клітину з її об'ємом, що також описано при лейкемії та злоякісних лімфомах. Активація рецепторів глюкокортикоїдів, крім впливу на ДНК, може приводити до блокування продукції ІЛ-2 і експресії ІЛ-2-рецепторів, перешкоджаючи ІЛ-2 опосередкованій індукції й активації супресорного механізму та підвищенню числа Ig-продукуючих клітин у культурі. ІЛ-1 і стимулятори його продукції — інтерферон-гамма і ліпополісахарид (ЛПС) знижують зв'язування глюкокортикоїдного рецептора моноцитів і лімфоцитів [42]. Накопичується інформація про значення кортизол-резистентних тимоцитів у стимуляції гемо- та лімфопоезу після впливу іонізуючої радіації. Наші дані вказують на зв'язок зазначених механізмів з експресією p53, зміни якої описані при опроміненні [44].

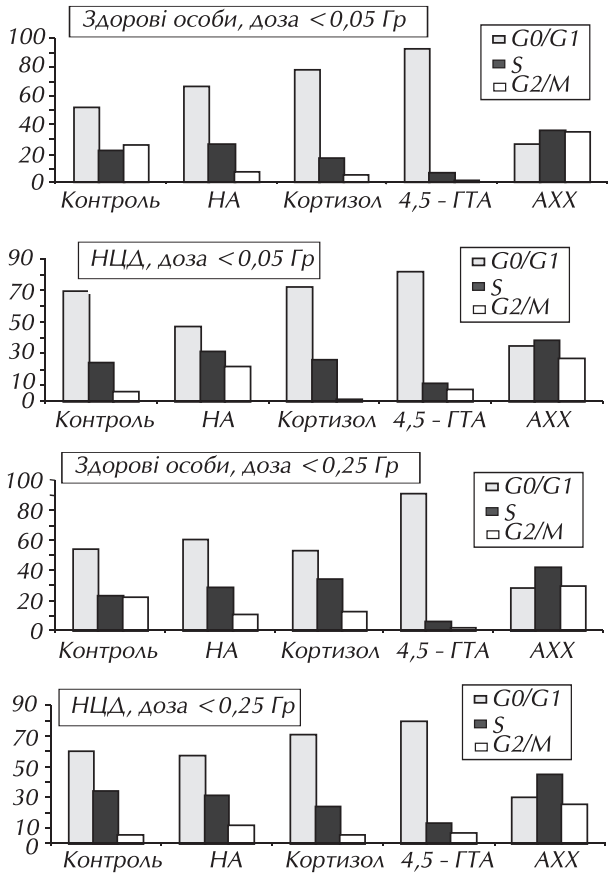


Рисунок 11.11 — Розподіл активованих лімфоцитів периферичної крові за фазами клітинного циклу в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (термін після опромінення — 7 років) після інкубації з модуляторами клітинного циклу (НА — норадреналін, 4,5-ГТА — гідроксітриптамін, АХХ — ацетилхолін-хлорид)

Обстеження нами хворих з функціональними розладами нервової системи показало наявність стійкого кореляційного зв'язку між виразністю проявів НЦД, ДЕП і виявленням енкефалінового рецептору. Наявність НЦД у пацієнтів комбінується зі зниженням числа клітин, що експресують комплекс "Leu-5-енкефалін — рецептор до енкефаліну". Зниження відбувається за рахунок G_0–G_1 клітин, абсолютний вміст S–, G_2^+M лімфоцитів не змінюється. Підвищений відносний вміст клітин у G_1–M фазах (рис. 11.12) асоціюється зі зниженням відносного вмісту $CD3^+$ Т-клітин. Найбільшою мірою ці зміни були зафіксовані в хворих на ДЕП.

При функційних порушеннях імунного гомеостазу поряд зі зниженням експресії рецептора до енкефаліну відзначається зниження проліферативної активності при стимуляції Con A подібно змінам при функціональних розладах нервової системи. Воно комбінується також з мембранними порушеннями експресії.

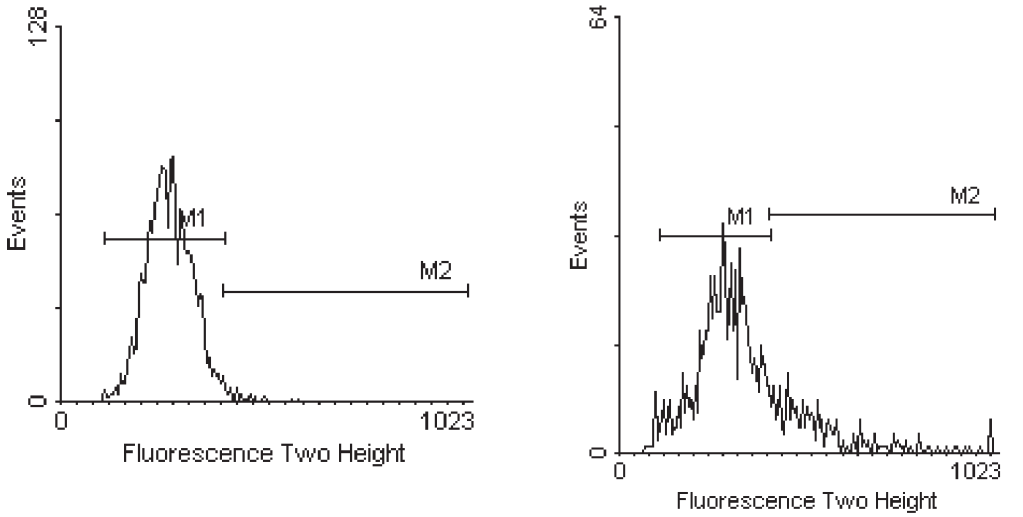


Рисунок 11.12 — Гістограми розподілу Con A-активованих лімфоцитів за фазами клітинного циклу. Ліворуч — клітини, що експресують рецептор енкефаліну; праворуч — клітини, не експресуючі рецептору енкефаліну

Зменшення кількості клітин, що експресують рецептор енкефаліну, сприяє, за нашим переконанням, зниженню гальмівного регулюючого впливу нервової системи на ІКК, і в такий спосіб модулює нейро-гуморальну регуляцію відповіді ІКК на опромінення при дозових навантаженнях, що не перевищують ГДД. Наявністю зазначених змін може бути пояснене і виявлене підвищення кількості клітин, що знаходяться в стані нереплікативного синтезу ДНК, що, у свою чергу, приводить до порушень експресії антигенів CD3, CD4, зниження відповіді на неспецифічні мітогени та алергени при дослідженні клітинного циклу при досить високій кількості активованих клітин на ранніх етапах стимуляції.

Поряд з цим, ми одержали докази позитивної імуномодуляції фізіологічними концентраціями екзогенних ендорфінів [4–7, 46]. У хворих на ДЕП α- і β-ендорфіни in vitro впливають на всі основні популяції лімфоцитів. Ефект переважно опосередковано за рахунок зв'язування їх з класичними опіоїдними рецепторами лімфоцитів. Ендорфіни модулювали субпопуляційну організацію ІКК. In vitro відзначено відновлення числа $CD3^+$ клітин при імунологічній недостатності віддаленого періоду після опромінення. В крові хворих на ДЕП зі зниженим вмістом лімфоцитів (< 55%) після інкубації з ендорфінами (10^{-6}–10^{-8}) виявлене достовірне підвищення кількості $CD3^+$ клітин ($p < 0,01$) при незмінній щільності антигену. Різниці у впливі між α- і β-ендорфінами не спостерігали. Налоксон, антагоніст ОП, скасовував ефект ендорфінів.

Проведені дослідження показали, що ендорфіни здатні також регулювати субпопуляційний склад $CD4^+$ і $CD8^+$ клітин. Середньогрупові значення Т-хелперів після стимуляції опіоїдами значно підвищені ($p<0,05$) як у донорів, так і у хворих на ДЕП, а також у пацієнтів з ДЕП опромінених у діапазоні доз від 0,25–0,9 Зв. Такі зміни супроводжуються підвищенням експресії CD4 антигену. Кількість клітин Т-супресорів вірогідно знижується тільки у пацієнтів контрольної групи, У хворих на ДЕП можна відзначити лише тенденцію до зниження даного показника, при цьому інтенсивність флуоресценції $CD8^+$ молекул на лімфоцитах не змінюється. Такі ефекти ендорфінів нормалізують або підвищують співвідношення $CD4^+$ / $CD8^+$.

Аналіз результатів впливу ОП на цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ) і ПК показав наявність кількісних змін $CD3^+16^+56^+$ клітин. У хворих на ДЕП зі зниженим вмістом цитоток-

сичних Т-лімфоцитів (< 3%) α- і β-ендорфини in vitro стимулюють утворення $CD3^+16^+56^+$ клітин ($p<0,05$). У випадку, коли показник $CD3^+16^+56^+$ перевищує норму (>8%), відзначене достовірне зниження кількості ЦТЛ ($p<0,05$). У відношенні активності ПК виявлено, що α-ендорфін підсилює ($p<0,05$) вихід $CD3^-16^+56^+$ клітин у донорів і в хворих на ДЕП з нормальним вмістом ПК, ефективно підвищує кількість даних клітин на 46,7%. При цьому, у опромінених пацієнтів з ДЕП, у яких збереглася нормальна кількість клітин даної популяції, α-ендорфін знижує число ПК, при ДЕП <1 Зв на 32% і, відповідно, при ДЕП >1 Зв на 20,6%. У даної категорії хворих зі зміненими показниками ПК (<8%; >13%), незалежно від дози опромінення, ендорфіни не впливають на кількість $CD3^-16^+56^+$ клітин. Флуоресценція специфічних антитіл рецептору ПК після інкубації з ендорфінами вірогідно не змінюється.

Виявлено регуляторні властивості ОП у відношенні В- ланки ІС. Виражений модулюючий ефект ендорфінів на В-лімфоцити спостерігали у пацієнтів зі зниженим вмістом $CD3^-19^+$ клітин <(8%). У хворих на ДЕП α- і β-ендорфіни однаковою мірою нормалізують число В-лімфоцитів і вірогідно підвищують їх кількість на ~70%. Налоксон знімає ефект ендорфінів. У пацієнтів на ДЕП, які хворіють з нормальним і підвищеним (>15%) числом В-лімфоцитів незалежно від дози опромінення, ефекту ОП не виявлено. Стимуляція ендорфінами в змішаній культурі ІКК приводить до підвищення експресії CD19 рецептору на В-лімфоцитах. Незалежно від дози опромінення і числа $CD3^-19^+$ клітин у хворих на ДЕП відзначається підвищення флуоресценції специфічних антитіл до В-лімфоцитів. Зміни експресії більш виражені в пацієнтів зі зниженим вмістом $CD3^-19^+$ клітин.

Зі збільшенням доз опромінення до 1 Зв і більше у хворих на ДЕП встановлене порушення рецепції ендорфінів клітинами і блокуючого впливу на ці процеси налоксону. Виходячи з цього, зрозумілим стає наявність психосоматичних симптомів — почуття тривоги, арталгій, депресії, а також зловживання психоактивними речовинами зі швидким зниженням толерантності і формування залежності від алкоголю та бензодіазепінів, що спостерігається в клінічній практиці у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС [3, 16]. У літературі також існують докази фактів зниження відповіді на ОП після γ-опромінення [50]. Відома гіпотеза перехресної толерантності між радіаційно-індукованими ефектами та ефектами ендогенних ОП [29, 40, 50].

Дослідження впливу ендорфінів показало зниження як загального пулу Т-хелперів, так і експресії поверхневих CD4 антигенів лімфоцитів у реконвалесцентів ГПХ. Встановлено дозову залежність даних змін. У хворих на ДЕП з підвищенням дози опромінення знижується відповідь $CD4^+$ клітин на ендорфіни, також відзначене зниження коефіцієнту $CD4^+$ / $CD8^+$ з негативною кореляцією як для α-ендорфіну ($r = -0,42$; $p<0,02$), так і для β-ендорфіну ($r=0,47$; $p<0,01$).

Отримані результати свідчать про зміну експресії і гетерогенності опіоїдотропних рецепторів. Блокада ОР налоксоном у опромінених з дозами, понад 1 Зв, не скасовує модуляцію ендорфінами параметрів $CD4^+$ популяції лімфоцитів. Ці дані дозволяють припускати, що ОП можуть впливати на лімфоцити, зв'язуючись більш ніж з одним типом рецепторів, тоді як налоксон діє лише за допомогою ОР. У літературі описане існування як специфічних опіоїдних, так і специфічних неопіоїдних рецепторів для β-ендорфіну [24, 25].

Інший аспект впливу ОП на ІС пов'язаний з вивченням проліферативної відповіді лімфоцитів, стимульованих Con A. Проліферація лімфоцитів під впливом мітогенної стимуляції — це складний імунологічний феномен, багато в чому екстраполюючий ряд явищ, що перебігають в організмі людини в процесі імунної відповіді. Суть цього процесу в активації кальцієвих каналів системи циклічних нуклеотидів, необхідних для продукції медіаторів ІС — ІЛ, інтерферону та їх рецепторів. Результати наших досліджень показали, що в хворих на ДЕП фізіологічні концентрації ендорфінів підсилюють спонтанну і Con A залежну

активацію Т-лімфоцитів і не впливають на процеси активації В-клітин. Посилюючий ефект β-ендорфіну блокується налоксоном, вірогідно ефект ендорфінів здійснюється шляхом взаємодії їх зі специфічними ОР μ- і δ-класу. Отримані дані демонструють односпрямовану дію α- і β-ендорфінів на процеси спонтанної і мітоген-залежної активації лімфоцитів, однак ефект β-ендорфіну є більш виразним. У здорових людей і пацієнтів хворих на ДЕП стимулююча дія ендорфінів проявляється в посиленні виходу активованих $CD3^+$ клітин, що супроводжувалося підвищенням експресії HLA-DR, CD25 і CD71 антигенів. Підвищення пулу активованих $CD3^+25^+$ клітин відбувається переважно за рахунок $CD8^+25^+$ популяції. Одночасна інкубація лімфоцитів з мітогеном і опіоїдами приводить до підвищення відсотка клітин з експресією як ранніх, так і більш пізніх маркерів активації. Незважаючи на те, що у здорових людей та хворих на ДЕП характер відповіді на ендорфіни не змінюється, активаційні процеси більш виражені в хворих на ДЕП. Можливо, наявність нейро-судинної патології сприяє звільненню ОП на периферію, наслідком чого можливе підвищення експресії рецепторних молекул на лімфоцитах специфічних для ендорфінів. З урахуванням даних про зниження експресії рецептора до енкефаліну, у хворих з функціональними розладами нервової системи, отриманих раніше, визначений феномен може бути пояснений, якщо не підвищенням експресії опіоїдних рецепторів, то посиленням інтерналізації рецепторів до ендорфінів. Необхідно також враховувати тонкі механізми рецепції гуморальних субстанцій, що багато в чому залежать від специфічності і концентрації лігандів, кількості активних рецепторів і стану тропних клітин.

Після опромінення в дозах 0,25–0,9 Зв у хворих на ДЕП в більшості випадків виявлено типову реакцію на ендорфіни. Це виражалося в посиленні як спонтанної, так і мітоген-індукованої проліферації $CD3^+$ клітин з підвищенням експресії всіх досліджуваних маркерів активації (рецептор до ІЛ-2, трансферину, HLA-DR). Різницею було лише те, що в даній групі обстежуваних експресія CD25 антигену визначається переважно на $CD4^+$ клітинах, тоді як у неопромінених хворих на ДЕП, відзначено активацію $CD8^+$ субпопуляції Т-лімфоцитів.

Подальшого вивчення вимагають причини нетипової реакції на ендорфіни у реконвалесцентів ГПХ, хворих на ДЕП з дозами, більшими за 1 Зв. У цих пацієнтів відповідь на ендорфіни не підсилюється, а навіть знижується. Інвертована реакція відзначається на всіх стадіях активаційного процесу. Експресія активаційних антигенів знижується щодо вмісту $CD3^+$ клітин (рис. 11.13).

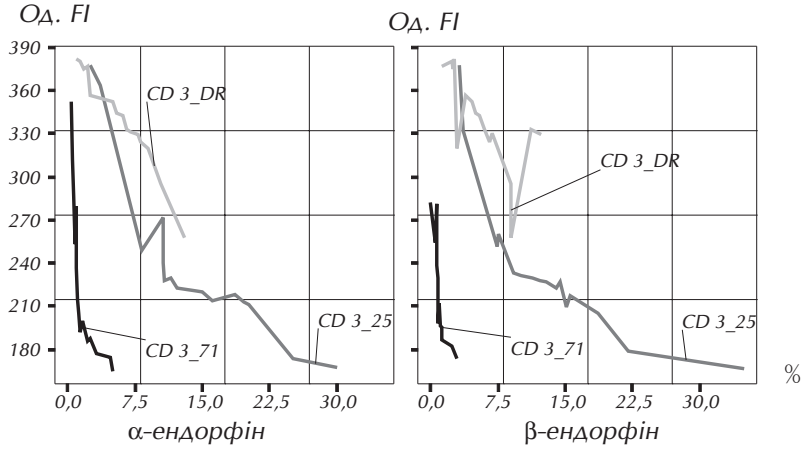


Рисунок 11.13 — Інтенсивність експресії маркерів активації в залежності від вмісту активованих $CD3^+$ клітин після інкубації лімфоцитів з ендорфінами у хворих на ДЕП, опромінених в дозах понад 1 Зв

Беручи до уваги те, що в даній групі, налоксон — антагоніст ОР, не змінює властивостей ОП, можливо, вплив ендорфінів здійснюється за рахунок зв'язування неопіоїдних структур, презентованиих на мембранах лімфоцитів. Необхідно відзначити, що спільна дія Con A та ендорфінів сприяє виходу активованих Т-лімфоцитів з підвищенням експресії HLA-DR, CD25 та CD71 молекул в групі хворих на ДЕП, реконвалесцентів ГПХ, тоді як у випадку інкубації лімфоцитів лише з ОП такого ефекту не спостерігали. Вірогідно, у даному випадку мова йде про глибокі порушення опіоїд-рецепторної взаємодії, для розкриття яких необхідні дослідження на молекулярному рівні.

Проведені дослідження, крім теоретичного значення для розуміння механізму взаємодії нервової й імунної систем, мають важливе практичне значення, тому що продемонстрували, що імунологічні маркери можуть бути об'єктивними показниками оцінки стану нейрогуморальної регуляції. Імунологічні механізми у формуванні НЦД, астено-невротичних станів в умовах впливу іонізуючої радіації включають клітинні (сенсибілізація лімфоцитів до тканини мозку, антигенні та антиген-асоційовані зміни $CD3^+HLADR^+$ лімфоцитів, для яких припускають участь в аутоімунній патології нервової системи і презентації основного протеїну міеліну Т-ефекторам), і гуморальні (антитіла до протеїнів мозку). Експресія маркерів ІКК у налоксоновому тесті має значення для оцінки стану конкурентних взаємних відносин за ОР. Оцінка їхнього стану, а також реакцій на серотонін дозволяє зв'язати, принаймні, деякі зміни психічного статусу з кількісно вимірюваними параметрами. Допоміжне значення мають і інші маркери, такі як вміст $CD3^+19^-$, $CD14^+$, $CD23^+$, $CD25^+$ клітин.

Функціональні порушення, що супроводжуються межовими нервово-психічними станами, багато в чому зв'язані зі зміною нейро-гуморально-метаболічної регуляції. Отримані дані дозволяють з повною підставою підтримати уявлення про НЦД, як "дизрегуляторну вісцеропатію" та прояв хвороб адаптації. Встановлено асоціацію НЦД із розвитком імунодепресій, переважно Т-ланки (зниження кількості $CD3^+DR^-$, $CD3a^+2^-$ клітин, зниження кількості клітин, що знаходяться у проліферативному циклі). Ці клітинні механізми є ключовими і при дії іонізуючої радіації [2, 19, 22]. Разом з тим, реакція ІС може формуватися не тільки як недостатність, але і як реакція гіперкомпенсації [31]. Наявність НЦД у осіб, що зазнали впливу іонізуючої радіації, приводить до зниження адаптивних-компенсаторних можливостей ІС, що виявляється як безпосередньо після опромінення, так і у віддаленому періоді після впливу іонізуючої радіації.

Імунологічна регуляція при психосоматичній патології включає клітинні і гуморальні механізми (протимозкові антитіла, нейротропні лімфокіни). Вплив нервово-психічних факторів у модифікації імунної відповіді реалізується через зміни регулюючого впливу гормонами, нейропептидами, нейромедіаторами. Патологія вегетативної нервової системи впливає на субпопуляційну організацію, приводить до зниження адаптивних та компенсаторних можливостей імунної системи, що виявляється як безпосередньо після опромінення, так і у віддалений період після впливу іонізуючої радіації, приводить до істотного уповільнення темпів реконвалесценції.

Вегетативні дисфункції у осіб, що зазнали дії опромінення, супроводжуються зниженням проліферативної активності, зміною реакції на ендорфіни, ацетилхолін і 5-гідрокситриптамін, зменшенням антипроліферативного ефекту Leu-енкефаліну, кортизолу і норадреналіну, нереплікативним синтезом ДНК із наступним розвитком функціональної недостатності лімфоцитів, порушеннями експресії CD4, CD3, активаційних (HLA-DR, CD71, CD25) антигенів, зниженням відповіді на неспецифічні мітогени й алергени при досить високій кількості активованих клітин на ранніх етапах стимуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Азарскова М.В.* Пристосувальні реакції імунної системи у реконвалесцентів гострої променевої хвороби у віддаленому періоді після опромінення: Автореф. дис... к-та мед. наук: 03.00.01 / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2002. — 20 с.
2. *Аклеев А.В., Косенко М.М.* Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению // Иммунология. — 1991. — № 6. — С. 4–7.
3. *Антипчук К.Ю.* Клініко-нейропсихологічна характеристика органічних психічних розладів у віддалений період в осіб, опромінених в наслідок Чорнобильської катастрофи: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.01 / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2005. — 22 с.
4. *Голярник Н.А.* Роль опіоїдних пептидів в модуляції імунної відповіді у віддалений період після опромінення // Актуальні проблеми радіаційної медицини та радіобіології: Тези науково-практ. конф. молодих вчених та спеціалістів (16 травня 2005 р.). — К.: Знання України, 2005. — С. 18–19.
5. *Голярник Н.А.* Стан клітинного імунітету у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: Зб. наук. пр. — К.: ІВЦ "Алкон", 2003. — Т. 9. — С. 20–24.
6. *Голярник Н.А., Базика Д.А.* Роль опіоїдних пептидів в регуляції проліферативної активності лімфоцитів хворих на дисциркуляторну енцефалопатію у віддалений період після опромінення // Лікарська справа. — 2005. — № 8. — С. 14–16.
7. *Голярник Н.А., Базика Д.А.* Влияние опиоидних пептидов на експрессию поверхностних маркеров лімфоцитів в отдалённий период после облучения // Радіобіологія і радіоекологія: ІІІ з'їзд з радіаційних досліджень (21–25 травня 2003 р.). — К.: Фітосоціоцентр, 2003. — С. 211.
8. *Голярник Н.А., Базика Д.А., Беляева Н.В.* Состояние клеточного иммунитета у больных дисциркуляторной енцефалопатией // Междунар. журн. радиационной медицини. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 178–179.
9. Динамика содержания гормонов гипофиза, нейропептидов и нейромедиаторов у ликвидаторов последствий Чернобильской катастрофи. Попитка коррекции хлореллой К-25 / *Л.И. Ляско, Г.Н. Сушкевич, А.Ф. Циб* и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1994. — Т. 39, № 4. — С. 22–25.
10. *Зозуля А.А., Пацакова* Е. Значение регуляторних пептидов в функционировании иммунной системи // Иммунология. — 1986. — №2. — С. 10–14.
11. *Иванщкая Н.Ф.* Нейроэндокринные нарушения у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после аварии на Чернобыльской АЕС в отдалённые сроки // Лікарська справа. — 1992. — № 1. — С. 35–37.
12. Імунологічні аспекти формування енцефалопатії у віддаленому поаварійному періоді / *Д.А. Базика, А.А. Чумак, Н.В. Бєляєва, М.В. Азарскова* та ін. // Імунологія та алергологія. — 2000. — № 2–3. — С. 80.
13. Імунологічні механізми дисциркуляторної енцефалопатії ліквідаторів / *Д.А. Базика, А.А. Чумак, Н.В. Бєляєва* та ін. // Зб. тез. Міжнар. конф. "П'ятнадцять років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання". — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 14.
14. *Корнева Е.А.* Иммунофизиология. — Л.: Наука, 1993. — 684 с.
15. *Лісяний М.І., Любич Л.Д.* Механізми імунонейропатологічних процесів при дії радіаційного опромінення. — К.: ВІПОЛ, 2001. — 198 с.
16. *Логановський К.М.* Психічні розлади при дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: нейрофізіологічні механізми, уніфікована клінічна діагностика, лікування: Автореф. дис... д-ра. мед. наук: 03.00.01; 14.01.16 / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2002. — 50 с.
17. *Савина Н.П.* Поздний пострадиационний иммунодефицит как нарушение ендокринного контроля и функции тимуса: роль межсистемних взаимодействий // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1999. — Т. 44, №1. — С. 44–63.
18. *Степаненко І.В.* Клініко–неврологічні, імунологічні та метаболічні зміни при енцефалопатії внаслідок радіаційного впливу: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.15. — К., 2004. — 48 с.
19. Чернобильская атомная електростанция — Славутич: медицинские аспекти/ под. ред. *В.Г.Бебешко, А.В.Носовского, Д.А.Базики*. — К.: Вища школа, 1996. — 367 с.
20. *Шубик В.М.* Иммунологические исследования в радиационной гигиене. — М.: Енергоатомиздат, 1987. — 147 с.
21. *Ярилин А.А.* Радиация и иммунитет // Радиационная биология. Радиоекология. — 1997. — Т. 37, № 4. — С. 597–60.
22. *Akiyama, M, Kusunoki Y.* Immune function. In: Effect of A–bomb radiation on human body/ Eds: I.Shigematsu et al. Harwood academic publishers, Bunkodo Co. Ltd., Tokyo, 1995. — P. 289–307.
23. *Aloe L.; Bracci Laudiero L.; Bonini S.; Manni L.* The expanding role of nerve growth factor: from neurotrophic activity to immunologic diseases// Allergy/ — 1997. — Vol. 52, № 9. — P. 883–894.

24. *Ausiello C.M., Roda L.G.* Leu-enkephalin binding to cultured human T lymphocytes // Cell Biol. Int. Rep. — 1984. — Vol.8, №2. — P. 97–106.
25. B-endorphin enhances lymphocyte proliferative responses / *S.C. Gilman, J.M. Schwartz, R.J. Milner* et. al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1982. — Vol. 79, № 13. — P. 4226–4430.
26. Effect of exogenous opioid peptides on TNF–alpha–induced human neutrophil apoptosis in vitro / *Z. Sulowska, E. Majewska, H. Tchorzewski, M. Klink* // Arch. Immunol. Ther. Exp. — 2003. — Vol. 51, №4. — P. 267–272.
27. Effect of the opioid remifentanil on cellular immune response in the rat / *P. Sacerdote, L. Gaspani, G. Rossoni* et al. // Int. Immunopharmacol. — 2001. — Vol. 1, №4. — P. 713–719.
28. *Elenkov I.J.; Papanicolaou D.A.; Wilder R.L.; Chrousos G.P.* Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin–10 production: clinical implications //Proc Assoc Am Physicians. — 1996. — Vol.108, №:5. — P.374–381.
29. Evidence for endorphin–mediated cross–tolerance between chronic stress and the behavioral effects of ionizing radiation / *G.A. Mickley, G.R. Sessions, V. Bogo, K.H. Chantrry* // Life Sci. — 1983. — Vol. 22, № 8. — P. 749–754.
30. *Golyarnik Nathaly A., Bazyka Dimitry A.* Circulating and airway T–lymphocytes antigen expression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) irradiated in low-dose interval after Chernobyl // Abstracts 14th ERS Annual Congress (Glasgow, UK, September 4–8, 2004). — Eur. respir. J. — 2004. — Vol. 24, № 48. — P.718.
31. *Hatori S.* State of research and perspective on adaptive response to low doses of ionizing radiation in Japan. In: Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. — IAEA TECDOC-976, Seville, 1997. — P. 402–405.
32. Immune cells in Chernobyl recovery operation workers exposed over 500 mSv / *D. Bazyka, N. Belyayeva, A. Chumak* et al. // Indian J. Rad. Res. — 2004. — Vol.1, № 1. — P. 32–41.
33. Interleukin–2: structural and biological relatedness to opioid peptides / *C.L. Jiang, D. Xu, C.L. Lu* et al. // Neuroimmunomodulation. — 2000. — Vol. 8, № 1. — P. 20–24.
34. Ionizing radiation alters beta–endorphin–like immunoreactivity in brain but not blood / *G.A. Mickley, K.E. Stevens, G.H. Moore* et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1983. — Vol. 19, №6. — P. 979–983.
35. *Kaschka W.P.* How are psychological processes, the neuroendocrine system and immune system integrated? // Z. Klin. Psychol. Psychiatr. Psychother. — 1996. — Vol. 44, №3. — P. 280–289.
36. *Kerr J., Wyllie A., Curry A.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics// Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 66, № 2. — P. 239–246.
37. *Liasko L.I., Souchkevich G.N., Tsyb A.F.* Levels of endogenous regulatory factors in liquidators of consequences of Chernobyl accident. In: Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. — IAEA TECDOC–976, Seville, 1997. — P. 220–223.
38. *Liu S.Z.* Radiation hormesis. A new concept in radiological science // Chin. Med. J. — 1989. — Vol. 102, № 1. — P. 750–755.
39. *Misery L.* Skin, immunity and the nervous system.Br.J. Dermatol. — 1997. — Vol. 137, № 6. — P. 843–850.
40. Morphine tolerance offers protection from radiogenic performance deficits / *G.A. Mickley, K.E. Stevens, J.M. Burrows* et al. // Radiat. Res. — 1983. — Vol. 93, №2. — P. 381–387.
41. *Moynihan J.A.; Ader R.* Psychoneuroimmunology: animal models of disease // Psychosom. Med. — 1996. — Vol. 58, № 6. — P. 546–558.
42. *Muller N., Ackenheil M.* Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders// Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. — 1998. — Vol. 22, № 1. — P. 1–33.
43. *Nunez G., Urzua J.* Opioids and the immune system // Rev. Med. Chil. — 1999. — Vol. 127, №3. — P. 341–348.
44. *Ohnishi T.* The induction of a tumor–suppressir gene (p53) expression by low–dose radiation and its biological meaning. In: Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. — IAEA TECDOC–976, Seville, 1997. — P. 406–409.
45. Opioid receptors antagonist N–acylstearoilethanolamine (NAE) modulates Th1/Th2 cell function in COPD after radiation exposure / *D. A. Bazyka, N.V. Belyaeva, N. M. Gula*, et al. // Abstracts 14th ERS Annual Congress (Glasgow, UK, September 4–8, 2004). — Eur. respir. J. — 2004. — Vol. 24, № 48. — P. 133.
46. *Peterson P.K., Molitor T.W., Chao C.C.* The opioid–cytokine connection // J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 83, № 1–2. — P. 63–69.
47. Physical conditioning facilitates the exercise induced secretion of beta–endorphin and beta–lipotropin in women / *D.B. Carr, B.A. Bullen, G.S. Skriner* et al. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 560–563.
48. *Plotnikoff N.P.* Enkephalins as immunomodulators // Int. J. Immunopharmacol. — 1983. — Vol. 51. — P. 437–442.
49. Psychoimmunologic and endorphin function in the aged / *G.M. Solomon, M.A. Fiatarone, D. Benton* et al. // Neuroimmunomodulation: interventions in aging and cancer. — 1988. — Vol. 521. — P. 43–58.

50. R*affa R.B., Mathiasen J.R., Brown D.Q.* Mu-, but not delta-, opioid receptor–mediated antinociception in mice is attenuated by gamma–irradiation // Brain Res. — 1988. — Vol. 447, №2. — P. 393–397.
51. Role of endogenous opioid sestem in the regulation of the stress response / *G. Drolet, E.C. Dumont, I. Gosselin* et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 25, №4. — P. 729–741.
52. *Roszman T.L., Brooks W.H.* Neural modulation of immune function // J. Neuroimmunology. — 1985. — Vol. 10, №1. — P. 59–69.
53. *Sacerdote P., Limiroli E., Gaspani L.* Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids // Adv. Exp. Med. Biol. — 2003. — Vol. 521. — P. 106–116.
54. *Slotkin T.A., Burwell B., Lau C.* An intracellular opiate receptor // Life Sei. — 1980. — Vol. 27, № 21. — P. 1975–1978.
55. *Willenborg D.O.; Staykova M.A.* Approaches to the treatment of central nervous system autoimmune disease using specific neuroantigen // Immunol Cell Biol. — 1998. — Vol. 76, № 1. — P. 91–103.
56. Експресія Р-глікопротеіну Р при радіаційно-асоційованих гострих мієлоідних лейкеміях / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, С.В. Кліменко* та ін. // Лік. справа. — 2005. — № 3. — С. 29–32.
57. Drug Transporters And Apoptosis-Related Proteins Expression Analysis In Acute Myeloid Leukemia Patients Exposed To Ionizing Radiation Due To The Chernobyl Accident / *V.G. Bebeshko, D.A. Bazyka, S.V. Klymenko* et al. // Haematologica. — 2005. — Vol. 90, Suppl. 2. — P. 379.

(Д.А. Базика, Н.А Голярник, Н.В. Бєляєва)

Розділ 12

ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Внаслідок аварії на ЧАЕС у навколишнє середовище потрапила і розповсюдилась повітряно-пиловими потоками величезна кількість радіоактивних речовин, що спричиняли зовнішнє і внутрішнє опромінення в малих дозах (насамперед — інгаляційним шляхом) великих контингентів населення [1, 2]. З них найбільш ураженою та однією з найчисельніших категорій є УЛНА на ЧАЕС, особливо ті з них, хто був причетний до післяаварійних робіт у квітні-травні 1986 року, а також протягом усього періоду до завершення будівництва об'єкту "Укриття" на весні 1987 року [3, 4].

Тепер не викликає сумнівів, що за таких умов інгаляція радіонуклідів була одним з основних шляхів їх інкорпорування в УЛНА [4–6]. У межах 30-км зони навколо станції внутрішнє опромінення було спричинене майже виключно вдиханням аерозолів радіоактивних речовин [4]. Це й визначало розвиток стохастичних та нестохастичних ефектів іонізуючого опромінення щодо бронхолегеневої системи ліквідаторів [3, 6, 7].

За даними, приведеними в публікації МКРЗ "Биологические эффекты ингаляционного воздействия радионуклидов", "...питання про біологічні ефекти інгаляційної дії радіонуклідів на бронхолегеневу систему людини залишалися невизначеними" [7]. До того ж, ознаки комбінованого радіаційного ураження органів дихання вельми різноманітні й проявляються, в основному, у віддалений період, у зв'язку з чим клінічні симптоми пошкодження легеневої тканини та бронхіального дерева відсутні впродовж тривалого часу [6, 8, 9].

Результати клініко-епідеміологічного обстеження ліквідаторів свідчать, що патологія органів дихання посідає одне з провідних місць в структурі загальної захворюваності УЛНА [9]. За результатами наявних досліджень визнається факт існування осіб, які зазнали інгаляційної дії радіонуклідів і впливу загального опромінення при ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Ця категорія хворих страждає на хронічне обструктивне захворювання легень різного ступеню важкості і має ризик розвитку онкологічних захворювань бронхолегеневої системи. Діагностика, лікування та профілактика ускладнень бронхолегневих та онкологічних захворювань в цієї категорії хворих є одним з найактуальніших завдань сучасної клінічної радіобіології.

(В.О.Сушко, В.П.Терещенко, Л.І.Швайко)

12.1. РАДІАЦІЙНО-ГІГІЄНІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ ДІЇ ЗОВНІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА ІНГАЛЯЦІЇ РАДІОНУКЛІДІВ В УМОВАХ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Аварія на Чорнобильській АЕС 26 квітня 1986 року правомірно вважається однією з найбільших екологічних антропогенних катастроф в історії людства, яка також має й інше визначення — ядерна трагедія планети. В результаті цієї аварії відбулося повне руйнування реактора четвертого енергоблоку ЧАЕС, що містив 192 т ядерного палива, і вся накопичена у ньому за час роботи радіоактивність отримала вихід до навколишнього середовища. Почався могутній викид радіоактивності в довкілля, який різко зменшився лише 10 травня 1986 року після засипання реактора матеріалами, що скидалися з гелікоптерів, і практично цілком припинився після будівництва об'єкту "Укриття" (саркофага) [10–12]. Згідно міжнародної шкали ядерних подій, Чорнобильська аварія має найвищий — сьомий рівень [1].

Тривала (понад 10 днів) динаміка викиду радіоактивних речовин зі зруйнованого четвертого енергоблоку, а також зміни метеорологічних умов призвели до складної картини забруднення великих територій [13, 14]. Як відомо, процес поділу ^{235}U в реакторі супроводжується утворенням радіоактивних продуктів поділу — уламкових радіонуклідів. Паливна суміш четвертого енергоблоку (ядерне паливо ^{238}U із 2–5% збагаченням ^{235}U) складалась з понад 200 радіоактивних ізотопів тридцяти шести елементів середньої частини періодичної системи Д.І. Менделєєва (від цинку до гадолінію). При захопленні нейтронів ядрами ^{238}U утворюються ізотопи трансуранових елементів. Ця група радіонуклідів складається з більш, ніж 10 ізотопів з нижньої частини періодичної таблиці (актиноїди) — від урану до кюрію [15, 16].

Отже, при вибухові четвертого енергоблоку на ЧАЕС та в процесі ліквідації аварії внаслідок підйому в повітря пилу з елементів зруйнованих конструкцій реактора та верхніх шарів ґрунту утворилася складна радіоактивно-пилова суміш, що включала важкорозчинні сполуки паливних радіонуклідів [17, 18, 19] і згодом отримала назву "чорнобильського пилу".

Однією з особливостей аварії на Чорнобильській АЕС був викид у навколишнє середовище не лише продуктів поділу, а й власне ядерного палива (^{238}U, збагаченого ^{235}U), радіонуклідів наведеної активності. При цьому радіоактивність у повітрі перебувала як в газоподібному, іонно-молекулярному стані, так і у вигляді радіоактивного аерозолю ("гарячих часток"). Останній утворився двома шляхами: 1) в результаті вибуху реактора та наступного його розігріву, горіння і випарів палива, конструкційних матеріалів та речовин, що застосовувалися при гасінні пожежі ("тверді гарячі частки"); 2) осідання та конденсації викинутих в атмосферу радіонуклідів на випарах води, природних й антропогенних аерозолях ("рідкі гарячі частки") [17].

Загальновідомо, що гарячою часткою вважають аерозоль з масово-активним співвідношенням $3\text{-}10^{11}$ Бк/г, до складу якого входять нелеткі та малорозчинні у воді радіонукліди. При інгаляції часток з високою питомою активністю в обмеженому об'ємі формуються високі поглинуті дози, потенційно спроможні індукувати патологічні процеси [18]. Однак, питання щодо біологічних наслідків надходження "гарячих" часточок до легень людини багато в чому залишається нез'ясованим.

Вельми різноманітний спектр радіоактивних ізотопів, зокрема тих, що входять до складу "гарячих" часток, обумовлює труднощі прогнозування віддалених радіаційних наслідків.

В історії Чорнобильської катастрофи умовно виділяють два етапи [12]. Перший — період розвитку аварії, який продовжувався до кінця травня 1986 року. В цей проміжок

часу сформувалося первинне забруднення постраждалих територій продуктами викиду зі зруйнованого енергоблоку. Радіонуклідне забруднення атмосферного повітря над постраждалими внаслідок аварії регіонами визначалось проходженням повітряних мас, що переносили на великі відстані радіоактивні продукти, які постійно надходили з реактора до атмосфери. Викид радіоактивних продуктів зі зруйнованого четвертого енергоблоку має таку хронологію:

– *26.04.86 р.*: вибух та механічний викид з активної зони четвертого енергоблоку диспергованих паливних мас, радіоактивної пари та газів. У цей час виник унікальний за своїми властивостями чорнобильський аерозоль, що, в основному, складався з часточок ядерного палива, яке вигоріло. Частинки палива є мікрокристалами двооксиду урану. Кристалічна решітка цих частинок (паливна матриця) міцно утримувала уламкові та трансуранові радіонукліди, що утворилися у паливі за рахунок поділу урану.

– *26.04.86 р.–02.05.86 р.*: розігрів палива, викликаний початковим зростанням реактивності, енергією радіоактивного розпаду і горіння графіту. Щоденний рівень викидів радіонуклідів зменшувався на протязі цього періоду, оскільки активну зону намагались ізолювати від довкілля за допомогою насипної подушки. У цей час в центральний зал зруйнованого четвертого енергоблоку були скинуті з повітря тисячі тон піску, доломіту, свинцю, карбіду бору. Зростання температури паливних мас до 1500–2500°С призвело до поступового випаровування відносно летких продуктів поділу. Дрібнодисперсні часточки палива і леткі продукти поділу почали надходити до атмосфери разом з висхідними потоками розігрітого повітря і продуктами горіння графіту, проникаючи через пористе тіло подушки. На кінець цього терміну (6,5 днів після вибуху) навколо ЧАЕС зросли концентрації ^{131}I, ^{134}Cs, ^{137}Cs, ^{140}Ba, ^{99}Mo, ^{103}Ru, ^{106}Ru.

– *03.05.86 р.–05.05.86 р.*: різкий підйом температури палива внаслідок погіршення теплообміну, викликаного ефективними теплоізоляційними властивостями подушки. Розігрів паливомістких мас призвів до їх часткового розплавлення, а також збільшення маси і тиску парогазової суміші, що утримувалася подушкою. Тиск зростав до тих пір, поки парогазова суміш не стала проривати подушку, частково зруйнувавши її в кількох місцях. При цьому велика кількість продуктів поділу, у тому числі у вигляді різного розміру паливних частинок, які зазнали температурних змін, вдруге була викинута до атмосфери. На цей час (8,5 днів після аварії) в районі проммайданчика ЧАЕС зросли концентрації ^{95}Zr і ^{141}Ce, ^{144}Ce — ізотопів тугоплавких елементів, міцно зв'язаних з паливною матрицею.

– *06.05.86 р.–01.06.86 р.*: фаза стабілізації теплообміну паливомістких мас із довкіллям і швидкого спаду викидів радіоактивних речовин зі зруйнованого реактора. Процес стабілізації супроводжувався кількома досить значними викидами суміші відносно летких продуктів поділу в атмосферу. За різними оцінками [19], на першому етапі розвитку аварії в довкілля потрапили до 100% від їх вмісту в реакторі на момент аварії радіоактивних благородних газів (ксенон і криптон), 20-50% ізотопів йоду, 12-30% ^{134,137}Cs і 3-4% тугоплавких радіонуклідів ^{89,90,91}Sr, ^{95,97}Zr, ^{103,106}Ru, ^{140}Ba, ^{141,144}Ce, ^{154,155}Eu, $^{238-241}$Pu та інших актиноїдів. Загалом, активність радіонуклідів, що вивільнилися з четвертого енергоблоку за період з 26 квітня до 10 травня 1986 року, становили від 45 до 80 МКі [21]. Приблизно 30% викинутої в цей період активності випало у межах 50-кілометрової зони навколо ЧАЕС [12, 15, 16]. Понад 90% ядерного палива залишилося у приміщеннях зруйнованого енергоблоку і згодом було ізольовано спеціальним укриттям — "Саркофагом".

Другий етап Чорнобильської катастрофи — період ліквідації наслідків аварії, який почався з кінця травня 1986 року і продовжується до теперішнього часу. На цьому етапі головну роль у забрудненні приземної атмосфери відіграє вторинне пилоутворення, зумовлене природними процесами вітрового підйому і діяльністю людей на забруднених територіях.

Вважають, що для організму людини мірою медико-біологічної значимості тих чи інших видів іонізуючих випромінень (радіонуклідів) є суто доза. Тому важливо знати роль окремих радіонуклідів у формуванні доз опромінення бронхолегеневої системи людини під час аварії на Чорнобильській АЕС.

Відомо, що аерозолі радіоактивних речовин, які утворилися після аварії на ЧАЕС, мають надзвичайно різноманітні фізико-хімічні властивості і, як наслідок, різну біологічну транспортабельність [19, 20]. Легені є критичним органом для аерозолів цирконію, ніобію, рутенію, церію, нептунію, цезію.

На момент аварії в реакторі було понад 200 радіонуклідів з періодом напіврозпаду більшості з них менше секунди. Таким чином, практичне значення з позицій утворення доз опромінення для людини могли мати близько 20–25 радіонуклідів серед яких найбільш значущими були радіойод та радіоцезій [21].

Опромінення бронхолегеневої системи людини протягом перших десяти діб, коли продовжувалися викиди в атмосферу, відбувалося в результаті вдихання радіонуклідів, що знаходились у повітрі. Дозоутворююча роль (значимість) аварійних радіонуклідів на кожну одиницю активності, що надійшла в легені, передбачає облік хімічної форми активності, що потрапила в довкілля, періоду напіврозпаду (табл. 12.1).

Таблиця 12.1 — Дозоутворююча роль (значимість) основних радіонуклідів аварійного походження при інгаляційному надходженні

Радіонуклід	Період напіврозпаду (дні)	Загальна кількість (Бк)	Відсоток викиду (%)	h* (Зв×Бк$^{-1}$)
^{131}I	8,05	$1{,}3\times10^{18}$	20	$7{,}4\times10^{-9}$
^{132}Te	3,25	$3{,}2\times10^{17}$	15	$1{,}8\times10^{-9}$
^{134}Cs	750	$1{,}9\times10^{17}$	10	$6{,}6\times10^{-9}$
^{137}Cs	$1{,}1\times10^{4}$	$2{,}9\times10^{17}$	13	$4{,}6\times10^{-9}$
^{95}Zr	65,5	$4{,}4\times10^{18}$	3,2	$5{,}9\times10^{-9}$
^{103}Ru	39,5	$4{,}1\times10^{18}$	2,9	$4{,}8\times10^{-10}$
^{106}Ru	368	$2{,}0\times10^{18}$	2,9	$7{,}9\times10^{-9}$
^{140}Ba	12,8	$2{,}9\times10^{18}$	5,6	$1{,}0\times10^{-9}$
^{141}Ce	32,5	$4{,}4\times10^{18}$	2,3	$3{,}8\times10^{-9}$
^{144}Ce	284	$3{,}2\times10^{18}$	2,8	$5{,}3\times10^{-8}$
^{89}Sr	53	$2{,}0\times10^{18}$	4,0	$7{,}9\times10^{-9}$
^{90}Sr	$1{,}02\times10^{4}$	$2{,}0\times10^{17}$	4,0	$1{,}6\times10^{-7}$
^{239}Np	2,35	$1{,}4\times10^{17}$	3,0	$9{,}3\times10^{-10}$
^{238}Pu	$3{,}15\times10^{4}$	$1{,}0\times10^{15}$	3,0	$4{,}6\times10^{-5}$
^{239}Pu	$8{,}9\times10^{6}$	$8{,}5\times10^{14}$	3,0	$5{,}0\times10^{-5}$
^{240}Pu	$2{,}4\times10^{6}$	$1{,}2\times10^{15}$	3,0	$5{,}0\times10^{-5}$
^{241}Pu	4800	$1{,}7\times10^{17}$	3,0	$9{,}0\times10^{-7}$
^{242}Cm	164	$2{,}6\times10^{16}$	3,0	$5{,}3\times10^{-6}$

Примітка. h* — очікувані ефективні дози на одиницю надходження від інгаляції (Зв×Бк ^{1}).

На даному етапі, з позицій опромінення бронхолегеневої системи людини, найбільше значення мали ^{131}I, ^{106}Ru, ^{144}Ce [22]. Основний же внесок у дозу на легені належить Ru (55%), Np (20%) і Ce (до 10%) [23].

Важливим фактором, що впливає на дозиметричні характеристики аерозолю, є розподіл його активності за розмірами часточок, який визначається величиною активного

медіанного аеродинамічного діаметру (АМАД) в мікрометрах. Від розміру АМАД аерозолю залежить вірогідність затримки його часточок у тій або іншій ділянці органів дихання. Переважна активність аерозолю з АМАД менше за 1 мкм по повітропровідних шляхах потрапляє і затримується в альвеолярній частині легень. Аерозольні часточки з аеродинамічними діаметрами понад 10 мкм осаджуються у верхніх дихальних шляхах.

Нова легенева модель, розроблена групою W.J. Bair [22], припускає незначне відкладення для часточок з розміром понад 8 мкм в зоні зі швидким кліренсом (циліарна частина дихальних шляхів), бо відкладення таких часточок збільшується в екстраторакальній області. Часточки розміром більше 15 мкм не проникають до нециліарної частини дихальних шляхів, а при аеродинамічному медіанному діаметрі до 2 мкм депонуються винятково у внутрішньолегеневих бронхах. Часточки розмірами 0,08–0,1 мкм накопичуються в локусах, позбавлених війок. Крім того, є підстави вважати, що невелика фракція інгальованого радіоактивного матеріалу затримується у слизовій оболонці дихальних шляхів.

Геометричні розміри радіоактивних часточок, викинутих вибухом із активної зони зруйнованого реактора, варіювали у широкому діапазоні від десятих часток до сотень мікрометрів.

В Інституті ядерної енергетики АН БРСР у червні 1986 року були вивчені легені великої рогатої худоби, виведеної з 30-км зони радіоактивного забруднення навколо ЧАЕС та забитої до 10 травня 1986 року. Продемонстровано, що радіонукліди знаходились у пробах в двох агрегатних станах: дифузійного розподілення та у формі часток різного розміру. Доведена наявність нуклідів в частках від 0,05 мкм до 20–30 мкм, в основному від 0,1 до 1,0 мкм [21].

Таким чином, імовірність надходження радіоактивних часточок у дихальні шляхи людини при ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи є дуже великою, тим паче, що деякі з них досягали розмірів 1–5 мкм (респірабельний розмір).

У подальшому викиди з реактора і кількість радіоактивності в повітрі різко зменшилися. Вторинний підйом радіоактивності, що випала на ґрунт чи поширилася вітром у результаті виробничої діяльності людей, вважається незначним [14, 15, 16]. Тому надалі опромінення легень відбувалося, головним чином, не інгаляційним шляхом, а внаслідок зовнішньої радіоактивності, що знаходилась на поверхні ґрунту, будівельних конструкцій, техніки. Інгаляційний шлях надходження радіонуклідів залишався актуальним для УЛНА, які при виконанні своїх професійних обов'язків мали справу зі значним пилоутворенням (дезактиваційні роботи на третьому енергоблоці ЧАЕС до середини 1987 року; різні види ґрунтових та будівельних робіт, праця на пунктах захоронення радіоактивно забрудненої техніки і матеріалів та ін.) [14–16].

Таким чином, в умовах аварії на ЧАЕС склалися радіаційно-гігієнічні умови ймовірного надходження радіонуклідів аварійного походження до бронхолегеневої системи УЛНА, що обумовило реалізацію і розвиток стохастичних і нестохастичних ефектів [12, 13, 23, 24].

(В.О.Сушко, О.М. Перевозников, С.Ю. Нечаєв)

12.2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Основою даної роботи є узагальнення результатів пульмонологічного моніторингу в період 1988–2006 рр. 2736 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) — 2427 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986 року (в т.ч. 11 осіб з документованою інкорпорацією "гарячих частинок" (переважно ^{137}Cs, ^{60}Co) з дозами зовнішнього опромінення у діапазоні 2–76 сЗв та 309 хворих на ХОЗЛ без радіаційного впливу в анамнезі — нозологічний контроль (НК).

Особливості маніфестації хронічної бронхолегеневої патології в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС

Переважна більшість обстежених УЛНА (до 78,0%) відчували зміни в стані здоров'я ще під час перебування в зоні ЧАЕС. Перевага даної скарги спостерігалась у тих пацієнтів, які згодом захворіли на ХОЗЛ та бронхіальну астму (БА). Скарги на нудоту мали місце у 14,25% пацієнтів, періодичне запаморочення — 21,09%. Відчуття подразнення в горлі під час виконання післяаварійних робіт відмічали 72,28% осіб, сухий кашель при перебуванні в зоні ЧАЕС виникав у хворих у 64,96%. Домішка крові в мокротинні була доволі рідкою скаргою і зустрічалась лише у 5,4% хворих. Ці скарги хворих-ліквідаторів під час роботи в зоні ЧАЕС були об'єднані у симптомокомплекс подразнення дихальних шляхів й екстрапульмональних скарг.

Встановлено, що під час виконання робіт в зоні ЧАЕС 84% пацієнтів-ліквідаторів мали скарги на подразнення дихальних шляхів. У 72% цих хворих скарги самостійно зникли протягом 3–5 місяців після припинення робіт по ЛНА на ЧАЕС, а 28% хворих-ліквідаторів вони продовжували турбувати і згодом трансформувались у класичну бронхітичну "тріаду" скарг (кашель, мокротиння, задишка). Примітно, що 64% хворих при детальному опитуванні вказували на розвиток хронічної бронхолегеневої патології без згадки про попередні часті гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів і/або пневмонію чи гострий бронхіт (первинно хронічний варіант розвитку ХОЗЛ).

Встановлення діагнозу хронічного необструктивного та обструктивного бронхіту (ХНБ і ХОБ) достовірно частіше реєструвалося терміном до 3 років, а також 3–5 років після участі в роботах з ЛНА на ЧАЕС. Діагноз БА достовірно частіше реєструвався в термін 3–5 років після участі в роботах з ЛНА на ЧАЕС.

Клінічна симптоматика хронічних обструктивних захворювань легень в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи

Протягом 1988–1993 рр. скарги на постійний кашель виникали у 51,12% пацієнтів, рідкий кашель турбував пацієнтів 15,38%. Періодичний кашель став постійною скаргою більшості УЛНА 1986–1987 рр. При тривалості ХОЗЛ від 6 до 10 років (1993–1997 рр.) в УЛНА переважав постійний кашель (61,12% спостережень).

З плином часу (1998–2002 рр.) в УЛНА, хворих на ХОЗЛ, продовжувала зростати кількість скарг на постійний кашель за рахунок скорочення скарг на рідкий і періодичний кашель, причому приріст зростання частоти цієї скарги був в УЛНА достовірно вище ніж в контрольних групах хворих.

В період 1988–1992 рр. за інтенсивністю кашлю учасниками ЛНА хворі на ХОЗЛ розподілялися таким чином: незначна інтенсивність — 34,67%, помірна — 37,9%, виразна — 27,43%.

З часом (1993–1997 рр.) у хворих на ХОЗЛ відзначалось значне достовірне зростання інтенсивності кашлю від незначного до помірного і виразного. В подальшому (1998–2002 рр., і надалі) зберігалися схожі тенденції зміни інтенсивності кашлю.

Ми аналізували кількість мокротиння, яке виділялось пацієнтами за добу. Так, зафіксовано, що у період 1988–1992 рр. хворі на ХОЗЛ учасники ЛНА виділяли до 50 мл мокротиння, та й взагалі не були зареєстровані випадки, коли кількість мокротиння перевищувала 50 мл за добу.

При тривалості ХОЗЛ від 6 до 10 років (1993–1997 рр.) також кількість мокротиння була мізерною і достовірно рідше складала до 50 мл за добу. При цьому серед пацієнтів достовірно зросла кількість хворих, які виділяли майже 50 мл мокротиння за добу.

Протягом 1998–2002 рр. і надалі достовірно зростала кількість пацієнтів, які виділяли майже 50 мл мокротиння на добу, а також число осіб у яких виділення мокротиння перевищувало 50 мл на добу.

Скарги на домішки крові в мокротинні були епізодичними і зустрічались лише у шістнадцяти з більш ніж 2427 обстежених.

Одним із провідних симптомів ХОЗЛ є задишка. Було встановлено, що на першому етапі спостережень (1988–1993 рр.) більше половини пацієнтів (65,5%) скаржилися на незначну задишку. У 9,4% УЛНА виникали скарги на сильну задишку.

Інтенсивність задишки у хворих — УЛНА з часом зростала. При тривалості бронхолегеневого захворювання від 6 до 10 років (1993–1997 рр.) в усіх групах ліквідаторів достовірно зменшилась кількість хворих, кого турбувала незначна задишка, та, відповідно, значно зросла кількість пацієнтів, які скаржились на помірну і сильну задишку. Сильна задишка частіше зустрічалася — в 17,4% спостережень, помірна — в 34,0%, незначна — в 48,6%.

Протягом 1998–2002 рр. і надалі виразність задишки у пацієнтів продовжувала зростати. Частота виявлення сильної задишки в хворих-ліквідаторів становила 25,4%, помірної — 34,0%, незначної — 50,4%. Приріст сильної та помірної за виразністю задишки був достовірним в усіх групах порівняно з попереднім етапом спостережень.

Підвищення температури тіла під час загострення захворювання не було вельми розповсюдженою скаргою серед ліквідаторів, на відміну від пацієнтів без радіаційного чинника в анамнезі.

Серед екстрапульмональних скарг майже всі хворі — УЛНА відзначали постійний або періодичний головний біль (87,3%), коливання артеріального тиску (79,1%), запаморочення (41,8%), порушення сну (21,5%). У хворих контрольної групи ці скарги виникали значно рідше.

Таким чином, кількість та виразність скарг в УЛНА зростали при тривалому спостереженні ХОЗЛ. Характер кашлю з рідкого набув з часом постійного характеру. Аналогічні дані виявлені при аналізі інтенсивності кашлю, яка згодом від незначної достовірно стала помірною та сильною.

У хворих на ХОЗЛ із числа ліквідаторів найчастіше кашель був сухим або супроводжувався виділенням мізерної кількості мокротиння, однак з перебігом часу достовірно збільшувалась кількість осіб, які скаржились на виділення слизового або слизово-гнійного мокротиння, хоча і достовірно менше, ніж у відповідній контрольній групі.

Інтенсивність задишки у хворих-УЛНА з часом збільшувалась. Кількість пацієнтів, які скаржились на помірну та сильну задишку, значно зросла.

Щодо скарг на головний біль (постійний або періодичний), коливання артеріального тиску, запаморочення і порушення сну, — вони безсумнівно є характерними для хворих–ліквідаторів.

Об'єктивні показники стану бронхолегеневої системи хворих на хронічні обструктивні захворювання легень учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС

В перші післяаварійні роки перкуторно у переважної більшості хворих-ліквідаторів визначався звук з мінімальним коробковим відтінком, аускультативно — жорстке дихання. Хрипи в УЛНА в більшості випадків в цей період не спостерігались, але при виявленні вони були поодинокими, грубими, сухими. Ми не розцінюємо ці дані на користь більш легкого

перебігу захворювання в означеного контингенту осіб, оскільки відсутність хрипів при ХОЗЛ спостерігається і при суттєвих порушеннях бронхіальної прохідності. Більш того, такий феномен, поряд з іншими особливостями перебігу захворювання, не дозволяв діагностувати бронхолегеневу патологію на ранніх стадіях.

Пізніше (1993–1997 рр.) при проведенні обстеження у пацієнтів УЛНА достовірно частіше ($p<0,05$), ніж у представників контрольної групи, виявлялось притуплення легеневого звуку (25,0% та 4,2% відповідно) та значно рідше ($p<0,05$) — його коробковий відтінок (21,9% та 50,0% відповідно). Хрипи, що простежувались у пацієнтів-ліквідаторів, були малозвучними, вислуховувались в основному при форсованому видиху. Слід зазначити, що в нозологічному контролі достовірно частіше вислуховувались розсіяні сухі хрипи. При тривалості ХОЗЛ від 6 до 10 років та більше перкуторно не виявлялось достовірних розбіжностей між основною та контрольною групами. Однак, хрипи під час аускультації були відсутніми у значно більшому ($p<0,05$) числі спостережень в УЛНА порівняно з пацієнтами без радіаційного чинника в анамнезі.

Протягом 1998–2002 рр. і надалі виразність клінічних симптомів ХОЗЛ в УЛНА в порівнянні з нозологічним контролем, стала достовірно більше - для УЛНА стали характерними жорстке дихання з подовженим видихом і дуючими хрипами різного тембру і звучності. Серед ліквідаторів з часом спостерігалось достовірне збільшення числа пацієнтів, котрим перкуторно визначався коробковий звук та кількість осіб, у яких вислуховувались розсіяні сухі хрипи.

Таким чином, у пацієнтів-УЛНА на початку захворювання виразність клінічної симптоматики була меншою, ніж в групі нозологічного контролю, але з часом (через 12-15 і більше років) почала переважати за важкістю групу нозологічного контролю.

Результати клініко-лабораторних обстежень хворих на хронічні обструктивні захворювання легень УЛНА

При аналізі результатів загальноклінічного дослідження крові достовірної різниці між досліджуваними групами УЛНА та нозологічним контролем виявлено не було ($p>0,05$). Середні значення всіх показників не виходили за межі норми.

Однак, при аналізі лейкоцитарної формули хворих на ХОЗЛ встановлено, що еозинофілія (кількість еозинофілів >5%) зустрічалась у приблизно однакової кількості пацієнтів-ліквідаторів та нозологічного контролю. Нейтрофільне зрушення формули крові виникало частіше у пацієнтів контрольної групи (26,9%), ніж у хворих-ліквідаторів, де воно виявлялось у 14,9% випадків. У хворих УЛНА в ранні періоди спостережень ця ознака верифікована в 15,6% випадків. Підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (>10 мм за год) спостерігалось частіше в нозологічному контролі.

Наголосимо, що навіть у тих хворих УЛНА, які під час спостереження перебували у фазі вираженого загострення хвороби, не спостерігалось значного підвищення ШОЕ, кількості лейкоцитів та зрушень лейкоцитарної формули.

При біохімічному аналізі крові вивчали рівень білку та білкових фракцій, сіалових кислот. Достовірних розбіжностей між показниками у групах спостереження також виявлено не було.

У хворих на ХОЗЛ пацієнтів спостерігалась помірна гіпоальбумінемія. В УЛНА виявляли також недостовірне порівняно з нозологічним контролем ($p>0,05$) підвищення рівня гамма-глобулінів, напротивагу вмісту сіалових кислот ($p<0,05$).

Отже, результати загальноклінічного дослідження крові підтверджували гіпореактивний характер захворювання в УЛНА, який проявлявся відсутністю підвищення ШОЕ та нейтрофільного зрушення лейкоцитарної формули у переважної більшості хворих. Крім того, у

пацієнтів-ліквідаторів відзначались помірна гіпоальбумінемія та гіпергаммаглобулінемія, що підтверджувало хронізацію процесу.

Характеристика вентиляційної функції легень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС

При динамічному спостереженні пацієнтів - УЛНА ще на першому етапі (1988–1992 рр.) виявлялись значні ($p<0,05$) зміни практично усіх показників вентиляційної функції легенів (ВФЛ), що вивчались. Так, у хворих-ліквідаторів рівень ЖЄЛ був достовірно ($p<0,05$) меншим, ніж в осіб нозологічного контролю, так само, як і рівень $ОФВ_1$, що становив у ліквідаторів (78,3±2,9)%, а у нозологічному контролі — (89,8±2,8)% ($p<0,05$).

На сьогодні дослідженнями ВФЛ у хворих на ХОЗЛ встановлено, що найчастішими формами порушення є обструктивні або змішані. В учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи зі збільшенням тривалості захворювання спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) зростання кількості випадків змішаних форм порушень за рахунок зменшення числа обструктивних (25,9% та 32,7% відповідно). Крім того, у пацієнтів-ліквідаторів виявлялось достовірне переважання майже вдвічі кількості змішаних форм порівняно з нозологічним контролем (НК) також за рахунок зменшення кількості обструктивних.

Нами документовано прогресування бронхіальної обструкції у ліквідаторів від першого (1988–1992 рр.) до другого (1993–1997 рр.) й третього (1998–2002 рр. і надалі) етапів спостереження з достовірними розбіжностями практично всіх вивчених показників.

Важкість бронхіальної обструкції за рівнем $ОФВ_1$ визначали, користуючись відповідними рекомендаціями [25, 26]. Було встановлено, що на першому етапі спостереження найчастіше (у 65,0% випадків) діагностували легкий ступінь порушення. З перебігом часу відбувалось значне зростання кількості випадків обструкції середньої важкості та важкої.

Наголосимо, що у пацієнтів-ліквідаторів частіше зустрічалися випадки обструкції середньої важкості та важкої обструкції, тоді як у контролі переважно спостерігався легкий ступінь обструкції. Проведений кореляційний аналіз рівня $ОФВ_1$ та значень індивідуальних доз опромінення не виявив зв'язку означених показників ($r = 0,23$).

Особливий інтерес у нас викликали результати аналізу трансформації частоти бронхообструктивних синдромів в УЛНА.

Дослідження ВФЛ дозволило встановити, що у хворих-ліквідаторів спостерігалась трансформація бронхообструктивних синдромів (див. табл. 12.2). В перші післяаварійні роки домінували синдром ізольованої обструкції дрібних бронхів (46%) та гіпотонічна дискінезія мембранозної частини трахеї і головних бронхів (42%), а генералізована обструкція зустрічалась рідко. З прогресуванням ХОЗЛ відбулася зміна структури обструктивних синдромів. На сьогодні переважають генералізована бронхообструкція (53%) та обструкція дрібних бронхів (34%). У НК обструктивні порушення починалися з обструкції дрібних бронхів із трансформацією в генералізовану обструкцію.

Таблиця 12.2 — Структура бронхообструктивних синдромів в УЛНА, хворих на ХОЗЛ, з урахуванням терміну спостереження (%)

Бронхообструктивні синдроми	Терміни спостереження, роки			
	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2006
Обструкція дрібних бронхів	46	41	34	24
Гипотонія мембранозної частини трахеї та бронхів	42	20	13	11
Генералізована бронхообструкція	12	39	53	65

Аналіз результатів рентгенологічного обстеження УЛНА, хворих на ХОЗЛ

Результати досліджень свідчать, що протягом першого періоду спостережень в УЛНА частота виявлення патологічної рентгенологічної симптоматики суттєво переважала аналогічні показники в пацієнтів НК ($p<0,05$). При більшій тривалості захворювань (1993–1997 рр.) співвідношення виявлення патологічної рентгенологічної симптоматики між досліджуваними групами збереглося. При цьому достовірний її приріст відмічений в усіх групах спостереження ($p<0,05$). Для УЛНА, хворих на ХОЗЛ, була характерна суттєва перевага над НК в частоті виявлення посиленого легеневого рисунка, підвищеної прозорості легень, дифузного пневмосклерозу та деформації легеневого рисунка ($p<0,05$). Ця рентгенологічна симптоматика була характерною і для хворих на БА.

В наступний термін, 1998–2002 рр., також відмічено достовірний приріст патологічної рентгенологічної симптоматики в усіх групах ($p<0,05$), але достовірних розбіжностей між групами на цьому етапі не виявлено ($p>0,05$). При цьому найвищі показники патологічної рентгенологічної симптоматики зберігалися у хворих-ліквідаторів та були недостовірно нижчими в групі НК ($p>0,05$).

Таким чином, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки документувало у більшості УЛНА різні прояви патогномонічної рентгенологічної симптоматики, відповідної ХНБ, ХОБ та БА. При цьому темпи приросту виявлення "рентген-сиптоматики" у хворих-ліквідаторів були вищими, ніж в НК. В цілому, треба зазначити, що перебіг ХОЗЛ у хворих-ліквідаторів, відповідно до даних рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, має більш важкий ступінь порівняно з представниками НК. Про це свідчить вища частота розвитку таких ускладнень, як емфізема легень і пневмосклероз у пацієнтів, котрі брали участь в ЛНА на ЧАЕС.

Клінічне значення супутньої патології в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічні обструктивні захворювання легень

Для УЛНА, хворих на ХОЗЛ, була характерна наявність багатьох супутніх недуг.

Традиційною була комбінована патологія серцево-судинної та нервової систем: спочатку вегетосудинна-нейроциркуляторна дистонія (ВСД-НЦД), далі — гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ранній церебральний атеросклероз, дисциркуляторна енцефалопатія. В перші роки комбінована патологія виявлялася у 63,4% спостережень, а на сьогодні діагностується майже у 100% хворих. В групі НК серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба, гіпертонічна хвороба) виявлялися в 19% випадків, ранній церебральний атеросклероз та дискуляторна енцефалопатія — лише у 12% випадків ($p<0,05$).

Вельми демонстративно поставала патологія травної системи (більше 90% обстежених), серед якої особливе місце на першому етапі розвитку бронхолегеневих захворювань мали рефлюкси — дуодено-гастральний (18%) та гастро-езофагальний.

Для уточнення дійсної частоти виявлення гастроезофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) ми проаналізували результати 430 езофагогастродуденофіброскопій (ЕГДФС), виконаних УЛНА на етапі формування і розвитку ХОЗЛ в 1988–1992 рр. [27]. Результати свідчать, що в 237 випадках була діагностована ГЕРХ (55,12%). Суттєвих розбіжностей частоти виявлення ГЕРХ в УЛНА хворих на ХОЗЛ залежно від терміну спостереження і нозологічної форми не встановлено ($p>0,05$).

Надалі більшого значення набували супутні захворювання печінки та жовчних ходів (43% обстежених). Хвороби верхніх дихальних шляхів діагностували у 42%. Переважали хронічні риніти та хронічні фаринголарингіти.

Наголосимо, що групі НК були притаманні достовірно нижчі показники супутньої патології, які загалом не перевищували 36% спостережень (різниця між групами хворих-ліквідаторів та пацієнтами НК — достовірна ($p<0,05$).

Важливе значення для розвитку та прогресування ХОЗЛ у пацієнтів-ліквідаторів мали такі супутні захворювання ендокринної системи як хронічний тироїдит та гіпотиреоз, виявлені у 15% обстежених.

В УЛНА, хворих на ХОЗЛ, без клінічних проявів тироїдної патології нами виявлені порушення гіпофізарно-тироїдної регуляції, суттєві у видозміни перебігу запалення, зокрема реалізації імунних реакцій. Так, у 1989–1990 рр. вивчено особливості вмісту в крові тиротропного (ТТГ) і тироїдних гормонів (тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), вільного трийодтироніну (BT_3) та реверсивного трийодтироніну (PT_3) в 95 УЛНА 1986–1987 рр. (63 хворих на ХОБ та 32 — на БА), які склали основну групу, а також у 92 осіб без радіаційного впливу в анамнезі (ХОБ — 60 хворих, БА — 32 пацієнти) — група НК. Суто контролем слугували результати визначення рівнів ТТГ та тироїдних гормонів у 28 практично здорових осіб.

У пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння, виявлено ряд різноспрямованих змін вмісту в крові ТТГ та тироїдних гормонів. Встановлено розбіжності щодо змін вмісту ТТГ і тироїдних гормонів в УЛНА, хворих на ХОЗЛ, порівняно з НК, які полягають у вищій частоті низьких рівнів ТТГ та тироїдних гормонів у пацієнтів-ліквідаторів при високій частоті нормальних рівнів ТТГ та тироїдних гормонів у групі НК.

При зіставленні рівнів циркулюючих гормонів в основній групі та НК встановлено, що перебіг ХОЗЛ у хворих групи НК супроводжувався низькими значеннями ТТГ — (1,46±0,09) МОД/л порівняно з учасниками ЛНА на ЧАЕС (2,0±0,10) МОД/л ($p<0,05$). Рівень T_4 був достовірно вищим у хворих групи НК (109±6,0) нмоль/л. Пацієнти-ліквідатори відзначалися гіпотироксинемією — (92±3,9) нмоль/л ($p<0,05$). При цьому рівень PT_3 був значно вищим у хворих на ХОЗЛ ліквідаторів — (29,1±2,52) пг/л, ніж у пацієнтів групи НК — (21,6±1,9) пг/л ($p<0,05$). Не встановлено суттєвих розбіжностей інших показників, що вивчалися ($p>0,05$). Група НК: T_3 — (1,47±0,1) нмоль/л, BT_3 — (6,0±0,08) мкмоль/л. У пацієнтів основної групи: T_3 — (1,33±0,05) нмоль/л, BT_3 — (5,9±0,11) мкмоль/л.

Для виявлення особливостей, характерних для ХОБ і БА, проведено аналіз показників гіпофізарно-тироїдного статусу залежно від основного захворювання. В результаті встановлено, що у хворих на ХОБ групи НК значення ТТГ (1,64±0,23) МОД/л знаходились біля нижньої межі норми. В цій же групі виявилась тенденція до більш низького, ніж у здорових осіб рівня T_4 (95,10±4,50) нмоль/л, ($p<0,1$) без змін рівня T_3 (1,58±0,11) нмоль/л. При БА рівень ТТГ в крові був достовірно нижчим середніх значень у практично здорових людей (1,00±0,04) МОД/л ($p<0,01$), а також суттєво нижчим, ніж при ХОБ ($p<0,05$). Можливо, активність гіпофіза була зниженою внаслідок досить високого щодо ХОБ рівня T_4 — (116,00±4,60) нмоль/л ($p<0,05$). Саме серед хворих на БА було більше осіб з низькими значеннями ТТГ. Принципових змін концентрації T_3 в крові не спостерігалось — (1,33±0,07) нмоль/л.

Суттєвих розбіжностей рівня BT_3 в групі НК при ХОБ — (6,25±0,26) мкмоль/л та при БА — (5,1±0,35) мкмоль/л в порівнянні зі здоровими особами не виявлено. До того ж його рівень при БА був нижчим ($p<0,05$), ніж при ХОБ. Рівень РТ3 в групі НК не відрізнявся від його значень у здорових людей: при ХОБ — (23,00±2,70) пг/л, при БА — (21,00±3,30) пг/л.

Можливо, для хворих на ХОЗЛ характерний нижчий порівняно зі здоровими особами рівень активності гіпофізарно-тироїдної системи, зумовлений обмеженнями основного обміну через недостатність зовнішнього дихання. Тоді стають зрозумілими наведені зміни і розбіжності при ХОБ і БА на початкових стадіях їх розвитку.

Серед УЛНА розбіжності між ХОБ та БА на рівні гіпофізарної регуляції мали протилежну спрямованість. При ХОБ вміст ТТГ був достовірно низьким — (1,20±0,09) МОД/л ($p<0,05$), як в порівнянні з хворими на ХОБ групи НК, так і з хворими на БА учасниками ЛНА на ЧАЕС - (4,20±0,31) МОД/л. Однак, серед хворих основної групи, як при ХОБ так і при БА, незважаючи на розбіжності вмісту ТТГ, виявлені низькі значення T_4: (93,30±3,60) нмоль/л ($p<0,05$) — при БА та (92,10±3,1) нмоль/л ($p<0,05$) — при ХОБ. При БА у ліквідаторів відмічені найнижчі значення T_3 — (1,00±0,07) нмоль/л, що достовірно відрізняється від середніх значень T_3 в групі хворих на ХОБ (1,30±0,11), які знаходились в межах норми. Як і у випадку з групою НК, розбіжностей вмісту BT_3 та PT_3 як зі здоровими особами, так і між групами хворих на ХОБ та БА УЛНА не встановлено: при ХОБ BT_3 — (5,60±0,81) мкмоль/л, при БА — (5,70±0,61) ммоль/л, при ХОБ PT_3 — 21,00±3,4) пг/л, при БА — (22,00±2,40) пг/л. До особливостей перебігу БА у хворих-ліквідаторів відносяться високий вміст ТТГ, гіпотироксинемія, поглиблена низьким вмістом T_3 у крові, компенсованим тільки на рівні BT_3. Можливо, це обумовлено як надмірною активністю гіпофізарного рівня регуляції щитоподібної залози за рахунок хронічної стресової ситуації в післяаварійний період, так і реалізацією реципрокного зв'язку ТТГ-T_4-T_3 за рахунок первинного пригнічення синтезу тироїдних гормонів щитоподібною залозою. В усіх випадках циркуляція в крові найактивніших форм тироїдних гормонів зберігалась на фізіологічному рівні.

Таким чином, в розвитку і перебігу ХОЗЛ в УЛНА суттєве значення мають порушення гіпофізарно-тироїдної регуляції.

У 1989–1990 рр. нами проведено вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи в УЛНА 1986р. з синдромом нейроциркуляторної дистонії. Отже було обстежено 132 особи віком 22–43 роки (середній вік 31,4 роки), які брали участь в ЛНА на ЧАЕС з квітня по грудень 1986 р. Дози зовнішнього опромінення знаходились в межах 17–64 сЗв. За станом здоров'я обстежені були розподілені на дві групи: перша (69 чоловік) — особи з функціональними розладами в вигляді синдрому НЦД, друга (63) — особи з синдромом НЦД і діагностованими в післяаварійний період захворюваннями внутрішніх органів, що раніше не реєструвалися. Так звана "соматична" патологія була представлена захворюваннями органів травлення (гастродуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний холецистит, хронічний панкреатит), органів дихання (хронічний необструктивний й обструктивний бронхіти), кровообігу (ГХ, ішемічна хвороба серця), менше — органів сечовиділення (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит) тощо. Треба зазначити, що у другій групі в кожного хворого "соматична" патологія була комбінованою (2–3 захворювання), а у пацієнтів першої групи при подальшому спостереженні (1992–2002 рр.) також мав місце поліорганний характер ураження внутрішніх органів. Суто контрольну групу склали практично здорові чоловіки ($n=21$, середній вік 29,7 років) — переважно, представники розумової праці, які знаходились в умовах природного радіаційного фону. Базальні концентрації АКТГ і кортизолу в УЛНА та хворих на "соматичну" патологію, а також осіб контрольної групи наведені в табл. 12.3.

Таким чином, учасники ЛНА на ЧАЕС з синдромом НЦД та "соматичною", зокрема — бронхолегеневою, патологією достовірно мали найвищі рівні кортизолу в крові (власне кажучи, мала місце гіперкортизолемія). Рівень АКТГ у цієї групи пацієнтів майже вдвічі перевищував рівні в контрольній групі та серед ліквідаторів із синдромом НЦД. Це свідчить про порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової ланки шляхом гальмівного зворотного зв'язку і, відповідно, перевиснаження кори надниркових залоз на цьому етапі, що безперечно має суттєве значення для розвитку та перебігу хронічної бронхолегеневої патології в УЛНА.

Таблиця 12.3 — Вміст АКТГ та кортизолу в крові УЛНА з синдромом НЦД та хворих на "соматичну" патологію порівняно з контрольною групою (M ± m)

Гормони (одиниці виміру)	Учасники ЛНА з синдромом НЦД та "соматичною" патологією	Учасники ЛНА з синдромом НЦД	Контроль (здорові)
АКТГ (нг/л)	123,7 ± 12,7*,** (n = 22)	67,6 ± 7,5 (n = 35)	56,1 ± 10,3 (n = 21)
Кортизол (нмоль/л)	692,4 ± 35,2*,** (n = 63)	507,1 ± 26,7* (n = 69)	245,0 ± 17,1 (n = 21)

Примітки: 1. * — достовірні розбіжності ($p < 0,001$) між ліквідаторами і контролем; 2. ** — достовірні розбіжності ($p < 0,001$) між ліквідаторами з синдромом НЦД та ліквідаторами із синдромом НЦД та "соматичною" патологією; 3. В дужках — кількість обстежених.

Стан гіпофізарно-адреналової системи тісно пов'язаний з гормональною регуляцією вуглеводного обміну, який має суттєве значення для реалізації запальних та імунних реакцій організму. Для визначення ролі порушень гормональної регуляції вуглеводного обміну на "донозологічному" етапі формування ХОЗЛ в УЛНА, нами проведено порівняльне вивчення вмісту в крові інсуліну, соматотропного гормону (СТГ), С-пептиду та глюкагону в групі УЛНА з синдромом НЦД та верифікованою гіперкортизолемією - в середньому (507,1±26,7) нмоль/л (табл. 12.4). Контрольну групу фактично склали ті ж практично здорові чоловіки (n=31), що і при дослідженні стану гіпофізарно-адреналової системи [28, 29]. Вміст у крові гормонів, що регулюють вуглеводний обмін, наведено у табл. 12.4.

Таблиця 12.4 — Вміст у крові гормонів, що регулюють вуглеводний обмін, в УЛНА з синдромом НЦД порівняно з контрольною групою (M ± m)

Гормони (одиниці виміру)	УЛНА з синдромом НЦД	Контроль (здорові)
Інсулін (пмоль/л)	128,60 ± 8,69* (n = 72)	63,20 ± 14,36 (n = 23)
Глюкагон, (нмоль/л)	119,9 ± 15,9 (n = 24)	140,1 ± 12,0 (n = 28)
СТГ (мкг/л)	2,0 ± 0,25* (n = 62)	0,76 ± 0,07 (n = 31)
С-пептид (мкг/л)	2,36 ± 0,54* (n = 24)	0,88 ± 0,02 (n = 29)

Примітки: 1. * - достовірні розбіжності ($p < 0,001$) між ліквідаторами з синдромом НЦД та контролем. 2. В дужках — кількість обстежених.

В УЛНА із синдромом НЦД та високим вмістом кортизолу в крові вміст інсуліну вдвічі перевищував відповідний показник у контрольній групі ($p<0,001$). Однак, це підвищення відповідало верхній межі його нормальних коливань. Підвищення рівня інсуліну поєднувалось з достовірним збільшенням вмісту СТГ та С-пептиду. При цьому вміст глюкагону в крові УЛНА достовірно не відрізнявся від контрольного, хоча мала місце тенденція до його зниження (табл. 12.4).

Аналізуючи отримані результати, треба зазначити, що у всіх обстежених УЛНА з синдромом НЦД та верифікованою гіперкортизолемією рівень глюкози в крові був у межах норми і в середньому становив (4,1±0,12) ммоль/л. Відносна гіперінсулінемія корелює зі стійкою гіперкортизолемією ($r=0,81$). Однак, затяжна перенапруга гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи не є позитивним явищем, оскільки призводить до змін регуляції інших гормональних функцій організму аж до їх можливого виснаження [30, 31].

Таким чином, у пацієнтів-УЛНА перебіг ХОЗЛ супроводжувався багатьма супутніми захворюваннями, найчастіше нейроциркуляторною дистонією, гіпертонічною хворобою, дисциркуляторною енцефалопатією, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, хронічним гепатитом, структура яких з часом дещо змінювалась. Зіставлення частоти супутньої патології у ліквідаторів з нозологічним контролем дозволяє стверджувати, що велика кількість

супутніх захворювань є однією з особливостей перебігу ХОЗЛ в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Переважання захворювань судинного генезу в структурі супутньої патології також є однією з особливостей перебігу ХОЗЛ в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи.

Суттєве значення для розвитку і прогресування ХОЗЛ в пацієнтів-ліквідаторів належить також патології ендокринної системи, розладам гіпофізарно-тироїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової регуляції.

Дані щодо ліквідаторів — реконвалесцентів гострої променевої хвороби

Нами обстежено 82 реконвалесценти гострої променевої хвороби (ГПХ) чоловічої статі [32–34]. Клінічна характеристика УЛНА, що перехворіли на ГПХ, наведена в табл. 12.5. На сьогоднішній день на ХНБ страждають 17 реконвалесцентів ГПХ (20,76%), на ХОБ - 33 (40,21%), в одного хворого діагностована БА (1,22%). У 31 (37,81%) реконвалесцента ГПХ немає ознак ХОЗЛ, які б дозволили встановити клінічний діагноз (див. табл. 12.5). Легкий ступінь важкості ХОЗЛ встановлений у 25 (73,53%) реконвалесцентів ГПХ, середньої важкості — 7 (20,59%), важкий — 2 (5,88%). Супутня "соматична" патологія (серцево-судинні захворювання, недуги травної системи, тироїдна патологія) виявлені у 100% реконвалесцентів ГПХ. Тютюнопалінням зловживали 46 (56,05%) реконвалесцентів ГПХ.

Таблиця 12.5 — Клінічна характеристика реконвалесцентів гострої променевої хвороби, які страждають на хронічну бронхолегеневу патологію

Клінічні параметри		Ступінь тяжкості ГПХ					
		легкий		середній		важкий	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кількість обстежених		57	69,5	21	25,6	4	4,9
Вік (років)	<40	7	8,57	5	5,88	–	–
	41–60	44	53,69	12	14,68	4	4,9
	>61	6	7,38	4	4,9	–	
Тютюнопаління	так	31	37,80	13	15,8	2	2,45
	ні	26	31,70	8	9,8	2	2,45
	не виявлено	23	28,05	8	9,76	–	
Наявність ХОЗЛ	ХНБ	11	13,41	4	4,9	2	2,45
	ХОБ	22	26,81	9	10,95	2	2,45
	БА	1	1,22	–	–	–	–
Ступінь тяжкості ХОЗЛ	легка	16	47,06	7	20,59	2	5,88
	середня	5	14,71	2	5,88	–	–
	важка	2	5,88	–	–	–	–
Наявність супутньої патології	так	57	69,5	21	25,6	4	4,9
	ні	–	–	–	–	–	–

Примітка. абс. — абсолютна кількість спостережень,% - відсоток в окремій групі спостереження.

В перші післяаварійні роки реконвалесценти ГПХ мали скарги, зумовлені гострим радіаційним ураженням. Перші скарги з боку бронхолегеневої системи, що потребували допомоги пульмонолога, з'явилися у них в 1988 році. Подальша динаміка верифікації ХОЗЛ у реконвалесцентів ГПХ представлена на рис. 12.1.

Порівняно з 1988 р., коли на ХОЗЛ хворіло 9,7% пацієнтів, що перенесли ГПХ 2 ст., в 2001 р. частка хворих на ХОЗЛ зросла серед реконвалесцентів ГПХ 1 ст. до 27,6%, ГПХ 2 ст. — до 51,6%, та ГПХ 3 ст. — до 55,6%.

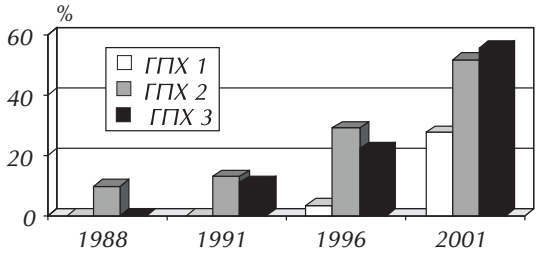


Рисунок 12.1 — Динаміка шпитальної захворюваності на ХОЗЛ у реконвалесцентів ГПХ залежно від терміну спостереження

Динаміка виявлення у реконвалесцентів ГПХ рентгенологічної симптоматики відповідної пневмофіброзу та емфіземі легень, наведена на рис. 12.2. Частота виявлення патологічних рентгенологічних змін легень починає достовірно зростати лише з 1996 року, що співпадає зі зростанням частоти виявлення ХОЗЛ у цього контингенту хворих.

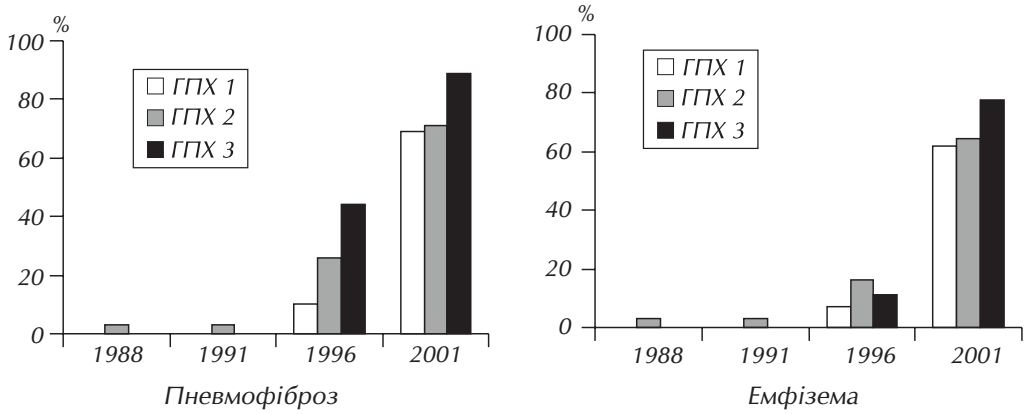


Рисунок 12.2 — Частота виявлення патологічних рентгенологічних змін легень реконвалесцентів ГПХ залежно від терміну спостережень

Принципових клінічних відмінностей перебігу ХОЗЛ в реконвалесцентів ГПХ порівняно з групою УЛНА нами не встановлено.

(В.О. Сушко, Л.І. Швайко, А.С. Ряжська, А.П. Розсоха, О.М. Коваленко, Д.О. Білий)

12.3. ЕНДОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ В ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Ендоскопічний моніторинг стану бронхолегеневої системи УЛНА проводився впродовж 1988-2006 рр. Діагностичне бронхофіброскопічне дослідження було виконане 1247 хворим на ХОЗЛ УЛНА і 126 представникам групи НК [35–37].

Верифіковані під час ендоскопії зміни трахеобронхіального дерева у пацієнтів УЛНА мали типову скерованість та не різнились як у хворих на ХНБ та ХОБ, так і на БА. Головною ендоскопічною характеристикою ендобронхіту в УЛНА в цей період досліджень була різко стоншена слизова оболонка (СО) бронхів, що відповідає його атрофічному варіанту. Забарвлення СО найчастіше було білувато-рожевим (рис. 12.3, див. кольорову вклейку), хрящовий малюнок був підкреслений, міжхрящові проміжки — поглибленими, міжбронхіальні шпори - загостреними або сплощеними, складчастість стінок головних та дольових бронхів зберігалася (рис. 12.4, див. кольорову вклейку). Кількість секрету була незначною і, як правило, мала вигляд прозорого, зрідка спіненого, слизу, що покривав стінки бронхів (рис. 12.5, див. кольорову вклейку).

В цілому, атрофічний ендобронхіт діагностовано у 69,2% обстежених УЛНА, гіперпластичний ендобронхіт — у 15,0%, комбінований — у 15,8%. Частота виявлення хронічного атрофічного бронхіту в цей період суттєво ($p<0,05$) переважала показники НК для усіх нозологічних форм. Для НК було характерним достовірне переважання гіперпластичних змін СО бронхів ($p<0,05$). Достовірних розбіжностей у виявленні комбінованих змін СО бронхів між групами не зафіксовано ($p>0,05$).

У подальші терміни (1993–1997 рр.) збільшилося число спостережень, що супроводжувались виразнішими порушеннями судин — поєднання різкого збіднення судинного малюнку на одних ділянках з поширеною гіперемією на інших (рис. 12.6, див. кольорову вклейку). Звичайно в УЛНА зберігалось візуальне стоншення СО бронхів. В цей час достовірна перевага атрофічної форми ендобронхіту порівняно з НК виявлялась лише у хворих на ХОБ та ХБ ($p<0,05$).

Для УЛНА, хворих на БА, в цей період також зафіксовані ознаки атрофічного ендобронхіту в 45,6% обстежених при повній їх відсутності в НК, як і під час попереднього терміну спостережень, але частота виявлення атрофії СО при БА зменшилась на 20% щодо раннього періоду спостережень. Водночас частота виявлення гіперпластичних змін СО бронхів у хворих на БА УЛНА - достовірно нижча, ніж у групі НК ($p<0,05$). Достовірних розбіжностей у виявленні комбінованих змін СО бронхів між групами на цьому етапі досліджень також не зафіксовано ($p>0,05$).

Результати ендоскопічного вивчення у 1998–2002 рр. характеру змін СО трахеобронхіального дерева в УЛНА хворих на ХОЗЛ виявили, що переважно атрофічні зміни СО бронхів зберігаються і в цей період ($p<0,05$). Відсутні випадки атрофічних змін СО бронхів у хворих на ХНБ та БА з груп НК. Гіперпластичні зміни достовірно рідше виявляються у хворих на ХНБ УЛНА, а також хворих на БА ($p<0,05$). Достовірних розбіжностей у виявленні комбінованих змін СО бронхів між групами на цьому етапі досліджень також не документовано ($p>0,05$).

Наголосимо, що катаральні зміни СО бронхів виявлялися суттєво рідше у хворих на ХОЗЛ УЛНА порівняно з НК ($p<0,05$). Достовірне збільшення частоти виявлення катарально-склеротичних змін СО бронхів встановлене для хворих на ХНБ та ХОЗЛ УЛНА в порівнянні з НК ($p<0,05$) і не зафіксовано щодо УЛНА, хворих на БА ($p>0,05$). Загалом катарально-склеротичні зміни виявлені у 67,7% хворих на ХОЗЛ і 40,0% хворих групи НК ($p<0,05$), склеротичні — 18,1% та 15,0% ($p>0,05$) відповідно, катаральні — 14,2% та 45,0% ($p<0,05$) відповідно. Крім того, нерідко спостерігалась дистонія бронхів, яка ставала виразнішою з часом і була присутня у більшій кількості випадків, та деформованість бронхіальних гірл, котра згодом теж почастішала. Характерним проявом катарально-склеротичних змін слизової оболонки бронхів була наявність ніжних сполучнотканинних рубчиків, що містились вздовж периферії усть бронхів (рис. 12.7, див. кольорову вклейку).

На другому етапі досліджень (1993–1997 рр.) ізольовані катаральні зміни СО бронхів не виявлялися у хворих на ХНБ УЛНА й хворих на БА, включаючи НК. Незважаючи на від-

мічений приріст катарально-склеротичних змін СО бронхів у хворих-ліквідаторів до 73,9% та склеротичних до 29,6%, суттєве зростання склеротичних змін було документовано лише для хворих на ХНБ УЛНА в порівнянні з групою НК ($p<0,05$). Для інших груп пацієнтів в т.ч. групи НК, також був характерний приріст катарально-склеротичних і склеротичних змін, але без достовірних розбіжностей між групами.

В період 1998–2002 рр. фіксувалися лише поодинокі випадки ізольованих катаральних змін слизової бронхів в хворих на ХОЗЛ ліквідаторів аварії на ЧАЕС та відповідного НК. Для всіх груп хворих була характерна суттєве переважання катарально-склеротичних та склеротичних змін СО бронхів без достовірних розбіжностей між групами ($p>0,05$). Це супроводжувалося формуванням грубих сполучнотканинних рубчиків по периферії устів бронхів з деформацією трахеобронхіального дерева (рис. 12.8, див. кольорову вклейку).

Систематизовані результати дослідження активності ендобронхіального запального процесу в УЛНА хворих на ХОЗЛ, за даними бронхофіброскопії у 1988–1992 рр., виявлена суттєва перевага низької (0 ст.) запальної активності в хворих на ХОЗЛ та ХНБ УЛНА, також помірної (I ст.) — для хворих на БА УЛНА порівняно з НК ($p<0,05$). Загалом для всіх основних груп домінуючою була помірна (I ст.) активність ендобронхіального запального процесу, яка документована у 61,1% спостережень, тоді як в групі НК — лише у 48,7% ($p<0,05$). Як для пацієнтів-ліквідаторів, так і для хворих НК зафіксовані лише поодинокі випадки вираженої (III ст.) активності запального ендобронхіального процесу.

Впродовж 1993–1997 рр. в основних клінічних групах значно переважала ($p<0,05$) помірна (I ст.) активність ендобронхіального запального процесу — 52,7% спостережень проти 39,0% у НК. При цьому в хворих на ХОЗЛ ліквідаторів зменшилась частка низької активності (0 ст.) — 7,7% та зросла частка значної активності (II ст.) — 28,7%. У групі НК переважала значна (II ст.) активність ендобронхіального запального процесу ($p<0,05$). Проте, достовірних розбіжностей між окремими групами спостереження встановлено не було. Виражена (III ст.) активність ендобронхіального запального процесу зустрічалася дуже рідко в усіх групах спостереження.

У вимірі 1998–2002 рр. збереглася тенденція зростання активності ендобронхіального запального процесу в УЛНА, хворих на ХОЗЛ.

У хворих-ліквідаторів продовжувала переважати помірна (I ст.) активність ендобронхіального запального процесу (46,4% спостережень), значна (II ст.) активність посідала друге місце — 38,3%, а виражена (III ст.) зустрічалася у 11,4% пацієнтів. В групі НК збереглася переважно помірна (I ст.) активність ендобронхіального запального процесу — 48,6% спостережень, значна (II ст.) активність виявлялася у 37,1%, виражена (III ст.) — в 11,4%. Низька активність (0 ст.) на цьому етапі виявлялася епізодично в групі хворих на ХОБ. Достовірних розбіжностей активності ендобронхіального запального процесу між хворими-ліквідаторами і пацієнтами НК не встановлено ($p>0,05$).

Результати вивчення змін ендобронхіального секрету в УЛНА хворих на ХОЗЛ, за даними бронхофіброскопії у 1988–1992 рр., виявили достовірну перевагу слизово-гнійного характеру змін ендобронхіального секрету в хворих на ХОЗЛ ліквідаторів у порівнянні з групою НК ($p<0,05$) (рис. 12.9). При цьому, як в групі хворих-ліквідаторів (60,8%), так і серед хворих групи НК (68,2%), переважав слизовий ендобронхіальний секрет ($p>0,05$). Слизово-гнійний характер змін ендобронхіального секрету встановлено у 25,5% хворих-ліквідаторів і 17,1% хворих групи НК. Між частотою виявлення гнійного характеру змін ендобронхіального секрету також не було достовірних розбіжностей: хворі-ліквідатори — 13,7%, пацієнти групи НК — 14,7% ($p>0,05$). Треба зазначити, що кількість патологічно зміненого ендобронхіального секрету в усіх випадках спостережень у хворих-ліквідаторів була незначною, що відповідає низькій активності ендобронхіального запалення в цей період спостережень. Для

хворих групи НК, загалом, була характерна більша кількість ендобронхіального секрету без достовірної різниці з групою хворих-ліквідаторів (p>0,05).

Наступний етап досліджень (1993–1997 рр.) продемонстрував відсутність достовірних розбіжностей в частоті патологічних змін ендобронхіального секрету в УЛНА, хворих на ХОЗЛ та НК. Слизово-гнійний характер змін ендобронхіального секрету переважав як в групі хворих-ліквідаторів (51,5%), так і серед пацієнтів НК (48,8%; p>0,05). Слизовий ендобронхіальний секрет верифіковано у 25,1% хворих-ліквідаторів і 29,3% пацієнтів групи НК. Між частотою виявлення гнійного характеру змін ендобронхіального секрету також не було достовірних розбіжностей: хворі-ліквідатори — 23,4%, представники НК — 21,9% (p>0,05). Загалом, наголосимо, що зросла частота слизово-гнійного та гнійного характеру змін ендобронхіального секрету в усіх групах.

За результатами обстеження пацієнтів протягом 1998-2002 рр. також не встановлено достовірних розбіжностей в частоті виявлення патологічних змін ендобронхіального секрету у хворих-ліквідаторів і пацієнтів групи НК (p>0,05). Слизово-гнійний характер змін ендобронхіального секрету переважав як в групі хворих-ліквідаторів (53,2%), так і серед представників групи НК (48,6%; p>0,05). Слизовий ендобронхіальний секрет виявлено у 12,1% хворих-ліквідаторів і у 20,0% пацієнтів групи НК. Між частотою виявлення гнійного характеру змін ендобронхіального секрету також не було достовірних розбіжностей: хворі-ліквідатори — 34,7% (рис. 12.10, див. кольорову вклейку), пацієнти групи НК — 31,4% (p>0,05).

Таким чином, для всіх груп хворих зберігається тенденція щодо зростання частоти слизово-гнійного та гнійного характеру змін ендобронхіального секрету.

Для учасників ліквідації аварії на ЧАЕС, які пройшли ендоскопічне обстеження в 2003–2006 рр. характерними були зростання виразності катарально-склеротичних змін СО з деформацією трахеобронхіального дерева, зменшення частоти виявлення атрофічних змін слизової оболонки бронхів при зростанні частоти виявлення слизово-гнійних і гнійних змін ендобронхіального секрету.

Таким чином, дослідження ендоскопічної картини засвідчило, що найчастіше у хворих УЛНА зустрічається хронічний дифузний I ступеню запалення атрофічний ендобронхіт із катарально-склеротичними порушеннями слизової оболонки бронхів. Для УЛНА характерні: низький ступінь активності ендобронхіту на тлі атрофії слизової оболонки, виражена дистонія бронхів, невелика кількість секрету та переважно слизовий або слизово-гнійний його характер. Слід зазначити, що окреслені особливості ендобронхіту в УЛНА дещо нівелюються протягом останніх п'яти років — зменшується частота атрофії СО бронхів, збільшується кількість слизово-гнійного ендобронхіального секрету, значні склеротичні зміни призводять до деформації бронхіального дерева. При цьому склеротичні зміни бронхіальної стінки, достовірно більше виражені в УЛНА, ніж у НК, продовжують поглиблюватись із часом. Отож, ми вважаємо, що наявність катарально-склеротичного або склеротичного ендобронхіту в достовірно більшого щодо НК числа УЛНА є особливістю перебігу в них цієї недуги.

(В.О. Сушко, Л.І. Швайко, А.С. Ряжська)

12.4. СТРУКТУРНЕ ПІДГРУНТЯ КЛІНІЧНОГО ПАТОМОРФОЗУ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Матеріалом для патоморфологічного дослідження слугували 416 бронхіальних біоптатів, отриманих від 386 УЛНА на ЧАЕС та 30 представників нозологічної контрольної групи. Для підвищення достовірності даних щодо хворих-ліквідаторів та уникнення ймовірних непорозумінь нами додатково досліджено 58 бронхобіоптатів, отриманих до 1986 року від хворих на ХОЗЛ, із архіву лабораторії патоморфології Інституту фтизіатрії та пульмонології АМН України (завідувач — доктор мед. наук, проф. Є.І. Суслов).

Як уже зазначалось вище, пряма біопсія проводилася на рівні сегментарних та субсегментарних бронхів під час бронхофіброскопії у 1989–2001 рр. Всі пацієнти (й основної, і контрольної груп) занедужали після 1986 року. Двадцять шість УЛНА повторно були обстежені впродовж 1990–2001 рр., що дозволило спостерігати структурні зміни у СО бронхів в динаміці. До контрольної нозологічної групи (КНГ) увійшли жителі Києва, які перебували на лікуванні в терапевтичному відділенні Науково-виробничого об'єднання "Торакальна хірургія та пульмонологія" і Головному клінічному госпіталі ЗС України та не мали радіаційного чинника в анамнезі. Групи стандартизовані за статтю (чоловіки) та віком. Середній вік учасників післяаварійних робіт — (42,70±1,46) років; групи порівняння — (44,36±3,16) років. Серед обстежених хворих тютюнопалінням зловживали 48,80% УЛНА і 52,17% пацієнтів КНГ (відмінність між групами недостовірна, $p>0,05$). Стаж паління і кількість сигарет, що в середньому викурювались протягом доби, суттєво не відрізнялись. Документовані індивідуальні дози зовнішнього опромінення були визначені у 38% УЛНА і знаходились в межах 4,2–71 сЗв.

Для аналізу динаміки патологічних змін у хворих на ХОЗЛ УЛНА умовно виділили два періоди спостережень: 1989-1993 рр. — I група, 1994–2002 рр. — II група.

В цілому, нами простежені деякі структурні відповідності клінічного патоморфозу ХОЗЛ у зазначеного контингенту пацієнтів [38–42]. Першочергово це проявляється спотвореними регенераційними процесами. Так, у ліквідаторів достовірно рідше, ніж у хворих без радіаційного чинника в анамнезі, виявляли ділянки інтактного поверхневого епітелію (23% проти 52%). До того ж, ці показники різнились в I і II групах: 27% — I група, 20% — II група; 52% — КНГ ($p<0,05$ і $p<0,01$ відповідно). При цьому в 48% хворих групи порівняння зберігалось нормальне співвідношення основних клітинних типів у покривному епітелії, що було досить рідким явищем для УЛНА (менше 25% загалом): 32% — у відносно ранньому періоді та 15% — у пацієнтів II групи ($p<0,05$ і $p<0,01$ відповідно).

При порівнянні частоти виявлення екзокринних епітеліоцитів у нозологічному контролі (65%) та у хворих-ліквідаторів (в середньому 15,5%) відмічали достовірну різницю (більш, як вчетверо): відповідно 12% і 19% в I і II групах УЛНА ($p<0,001$). Крім того, апудоцити в осіб, які зазнали впливу радіації, часто мали ознаки дистрофії (розширення перинуклеарних просторів, вакуолізація цитоплазми, зниження кількості специфічних гранул).

Частота виявлення базальноклітинної гіперплазії поверхневого епітелію бронхів протягом всього терміну спостережень в УЛНА достовірно переважала показники групи порівняння (85% та 61% відповідно), зростаючи зі збільшенням терміну спостережень.

До того ж, в учасників післяаварійних робіт базальноклітинна гіперплазія показово частіше, ніж в контрольних спостереженнях (34% проти 9%), мала дифузний характер. У ряді випадків камбіальні клітини розташовувались більш як у 4–5 рядів (рис. 12.11).

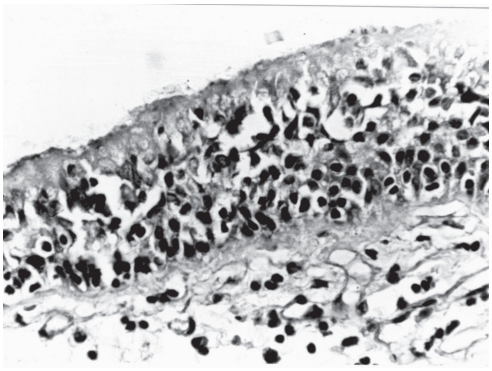


Рисунок 12.11 — Виразна базальноклітинна гіперплазія поверхневого епітелію слизової оболонки бронха. Забарвлення гематоксилін-еозином. ×400.

Виявлялась інфільтрація епітелію лімфоцитами, гранулоцитами. Достовірно більші ступінь поширення базальноклітинної гіперплазії та велика чисельність рядів базальних клітин поверхневого епітелію бронхів в УЛНА порівняно з нозологічним контролем засвідчує вищу проліферативну активність бронхіального епітелію (табл. 12.6).

Однак, відсутність при цьому в УЛНА вірогідного збільшення висоти епітеліального пласта (табл. 12.6), припускає зменшення розмірів епітеліоцитів й прискорення клітинного циклу та швидкості зміни клітинних популяцій (ймовірно, за рахунок скорочення фази росту).

Таблиця 12.6 — Морфометричні параметри слизової оболонки бронхів в УЛНА порівняно з контрольною нозологічною групою (M ± m)

Параметри	Нозологічний контроль (n = 30)	УЛНА на ЧАЕС		
		I і II група (n = 60)	I група (n = 30)	II група (n = 30)
Висота епітеліального шару (у.о.)	38,00 ± 3,09	35,14 ± 7,87	34,65 ± 6,60	35,63 ± 9,14
Довжина вийок (у.о.)	4,12 ± 0,38	3,71 ± 0,88	3,42 ± 0,72*	3,99 ± 1,05
Товщина базальної пластинки (у.о.)	4,78 ± 0,27	5,15 ± 0,85	5,49 ± 0,74*	4,80 ± 0,96
Діаметр мікро-судин (у.о.)	3,67 ± 0,61	4,71 ± 0.68	4,80 ± 0,96*	4,63 ± 0,40**
Кількість рядів базальних клітин (n)	4,70 ± 0,49	5,91 ± 0,54	5,89 ± 0,65**	5,93 ± 0,43***
Частота виявлення базальноклітинної гіперплазії (%)	66,67 ± 0,52	88,85 ± 0,36	81,81 ± 0,40	88,89 ± 0,33

Примітка. Достовірність відмінностей між основними групами та нозологічним контролем: * — p < 0,05, ** — p < 0,01, *** — p < 0,001.

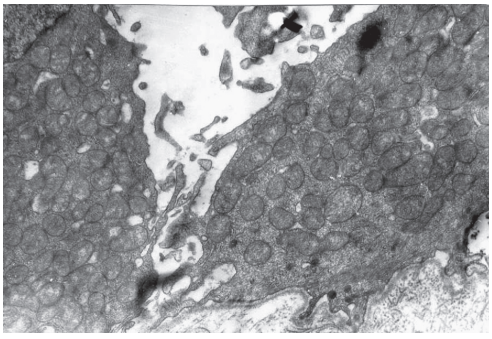


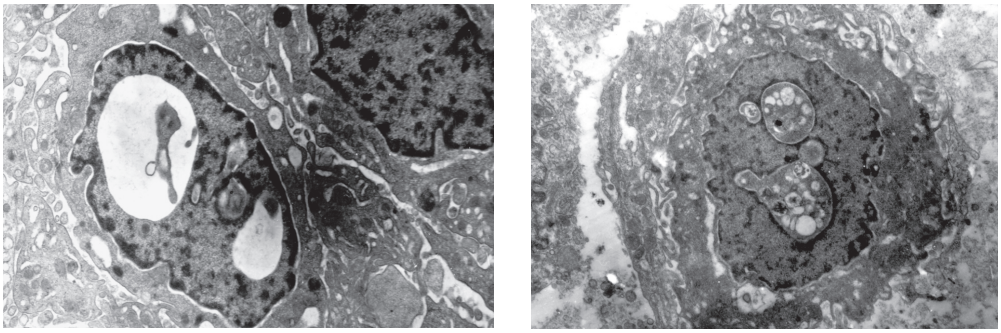
Рисунок 12.12 — Дегенеративно змінені базальні клітини з послабленням міжклітинних контактів у поверхневому епітелії бронха учасника ЛНА на ЧАЕС. Електронограма. ×14000

Протягом усього терміну спостережень камбіальні елементи поверхневого епітелію бронхів загалом характеризувалися структурними відповідностями високої функціональної активності, а саме: великою кількістю рибосом і мітохондрій, розвинутим ендоплазматичним ретикулумом, багатофокусним апаратом Гольджі. Водночас у перші 5 років після аварії в цитоплазмі базальних епітеліоцитів більшості УЛНА були присутні мієліноподібні структури. У подальшому останні зустрічалися епізодично. А починаючи з 1996 р., простежували вакуолізацію цитоплазми камбіальних клітин і появу набряклих, "балонної" форми, з ознаками кристолізу мітохондрій. Траплялись також

дегенеративно змінені базальні епітеліоцити, що містили надмірну кількість деенергезованих мітохондрій (рис. 12.12).

Ці факти самі по собі постають значущими, бо в нормі базальні клітини найбільш резистентні до пошкоджуючих впливів, порівняно з іншими елементами покривного бронхіального епітелію. Додамо, що поява мієліноїдів засвідчує альтеративні процеси як такі. А от у поєднанні з виявленим нами розширенням міжклітинних просторів (особливо в базолатеральних відділах), присутність мієлоподібних структур можна розцінити як непряму ознаку прискорених інволюційних процесів: загальновідоме послаблення міжклітинних контактів при старінні. Розширення міжклітинних проміжків сприяє й мікробній інвазії в глибину слизової оболонки бронхів.

На відміну від показників норми та нозологічного контролю, в поверхневому епітелії бронхів хворих ліквідаторів були присутні базальні епітеліоцити зі зміненим фенотипом. Виявляли базальні клітини з атипово зміненими ядрами (найчастіше в локусах базальноклітинної гіперплазії (рис. 12.13). Крім того, базальні епітеліоцити у пацієнтів - УЛНА характеризувались вищим, ніж у осіб без радіаційного чинника в анамнезі, рівнем диференціювання зі збільшенням кількості цитоплазматичних органел (ще одне свідчення на користь гіпотези про прискорення темпів відтворювання клітинних популяцій) та подальшим розвитком дистрофічних змін, найвиразніших в останні роки спостережень.



А *Б*

Рисунок 12.13 — Атипові ядра в базальних клітинах поверхневого епітелію бронхів: А — бронхобіоптат хворого ліквідатора Н., *електронограма*. ×22000; Б — бронхобіоптат хворого ліквідатора Г., *електронограма*. ×10000.

Таким чином, в камбіальних елементах поверхневого епітелію бронхів УЛНА виявлені патологічні зміни, які можна інтерпретувати у різних вимірах: 1) як альтеративні, що свідчать про інтенсифікацію інволюційних реакцій; 2) ті, що відображають прискорені метаболічні процеси з порушенням внутрішньоклітинного гомеостазу. Описані "негаразди" щодо витоків репопуляцій клітин поверхневого епітелію бронхів уможливлюють появу морфофункціонально "неповноцінних" спеціалізованих епітеліоцитів, що і було зафіксовано далі.

Майже у всіх спостереженнях відмічали порушення регулярного розташування війок, зміну кута їх нахилу до клітинної поверхні. В деяких війчастих клітинах війки взагалі втрачались і зберігались лише окремі базальні тільця та поодинокі короткі ворсинки. Зауважимо, що частота виявлення дефектів циліарного апарату (рис. 12.14) та вираженість його патології зростали з часом. Верифікували зменшення довжини війок миготливого епітелію порівняно з нозологічними показниками у ранні періоди спостереження.

Водночас у пацієнтів-ліквідаторів документували значний спектр патології циліарного апарату війчастих клітин (рис. 12.14).

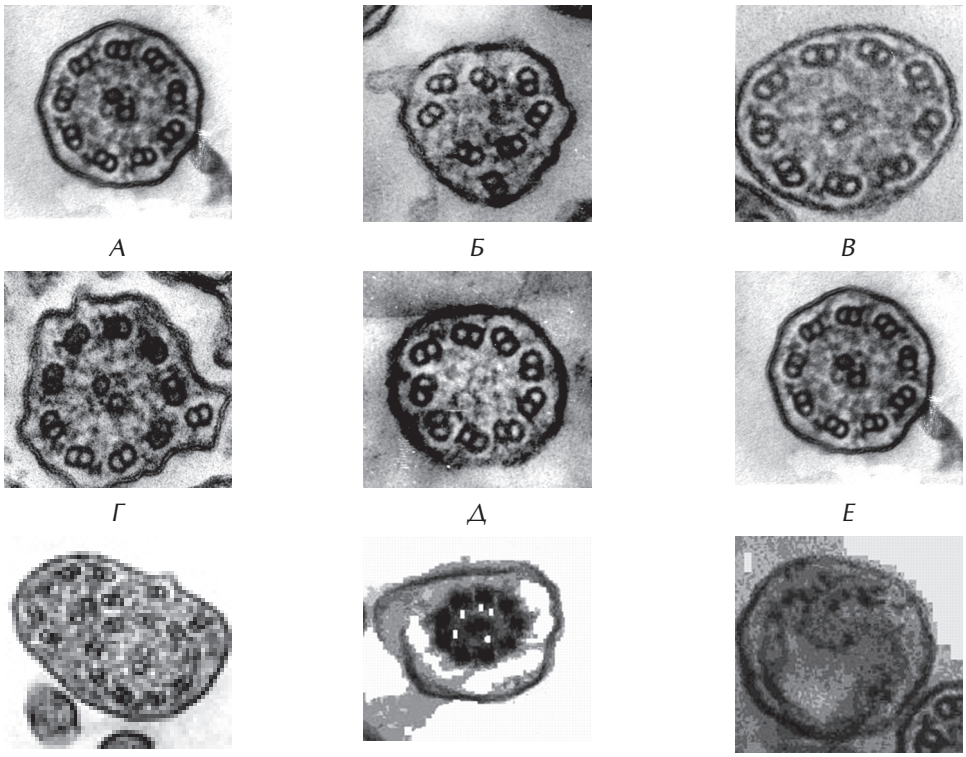


Рисунок 12.14 — Варіанти патології ультраструктури війок у хворих на ХОЗЛ УЛНА: А — вкорочення зовнішніх та відсутність внутрішніх динеїнових ручок; Б — патологія нексинових зв'язок, радіальних спиць динеїну; В — пошкодження нексинових структур і радіальних спиць, відсутність кількох динеїнових ручок; Г — зайвий периферичний дублет без динеїнових ручок; Д — втрата одного з периферичних дуплетів, відсутність частини внутрішніх та зовнішніх динеїнових ручок; Е — втрата однієї з субодиниць периферичного дублету; Є — злиття двох аксонем з дислокацією та втратою частини мікротрубочок; Ж — відшарування поверхневої цитолеми війки; З — деградація аксонеми. *Електронограми*: А, Б, В, Г, Е, З — ×140000; Д, Є, Ж — ×100000.

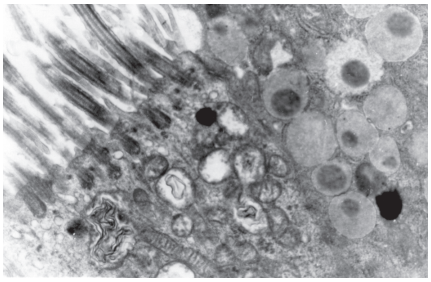


Рисунок 12.15 — Надмірна кількість різноспрямованих аномальних базальних тілець, між якими помітний пучок цитоплазматичних мікрофібрил з характерною покресленістю в цитоплазмі війчастого епітеліоцита. *Електронограма*. ×19000

В більш пізні терміни спостереження (після 1994 року) в УЛНА, навпаки, простежено формування подовжених війок, але їх середня довжина мало відрізнялась від показників нозологічного контролю через наявність у ряді випадків вкорочених війок.

Крім порушень мікротубулярної організації війок у хворих-ліквідаторів, що тепер сягає 90–95% (при хронічному бронхіті, за даними інформаційних джерел, ця ознака не перевищує 30%), виявляли пошкодження апікального апарату (відсутність специфічних ворсинок на верхівках війок), неверифіковане в нозологічному контролі. Водночас у ліквідаторів простежували різні патологічні зміни базальних тілець (рис. 12.15).

Так, часто спостерігали численні різноспрямовані базальні тільця з ознаками дезорганізації, що розташовувалися в кілька рядів. В окремих випадках у пацієнтів-ліквідаторів в останні роки спостережень майже вся цитоплазма війчастих клітин була заповнена хаотично розміщеними, деструктивно зміненими базальними тільцями та їх складовими у вигляді частково або повністю зібраних субодиниць. Поряд з цим верифікували порушення власне структури базальних тілець (дислокація й транспозиція окремих мікротрубочок або триплетів, втрата сателіта чи одного з корінців тощо).

Отже, прискорення зміни клітинних популяцій призводить до такого процесу циліогенезу і зумовлює формування патологічних базальних тілець, які, в свою чергу, дають початок війкам зі зміненою структурою. Поширеність ушкодження циліарного апарату з порушенням викиду слизу і його нагромадженням, безумовно, знижують захисні властивості слизової оболонки бронхів, сприяють проникненню мікроорганізмів і хронізації запалення.

Одним з ранніх проявів хронічного бронхіту є гіперплазія слизових клітин поверхневого епітелію бронхів. Однак, в УЛНА до 1994 року досить рідко (13% випадків) зустрічалась секреторно-клітинна гіперплазія. Навпаки, цим хворим були властиві варіанти зниження секреторної активності поверхневого епітелію (70%), менше характерні для нозологічного контролю. Тепер простежується зростання частоти секреторноклітинної гіперплазії. До того ж, у пацієнтів-УЛНА, на відміну від контрольних та відомих з інформаційних джерел показників, документується поєднання базальноклітинної гіперплазії з такою слизових клітин. Це — ще один наочний морфологічний прояв прискорення зміни клітинних популяцій. Зазвичай у клініці така інтенсивність гіперпластичних реакцій реалізується захисними функціями епітелію — продукцією й ескалацією слизу, проте, як зазначалось раніше, для хворих-УЛНА загалом типова мізерна кількість харкотиння. Це, як і інші прояви захворювання, знаходить пояснення при аналізі ультраструктури відтворюваних клітинних популяцій.

Так, у хворих-ліквідаторів спостерігали слизові клітини з гетерогенними за щільністю гранулами — так звані клітини з "ущільненою серцевиною" (рис. 12.16), частота виявлення яких сягала 28% в останні роки спостережень. Це може відображати одну із стадій розвитку клітин або ж свідчити про зміну хімізму слизу. У контрольних спостереженнях такі клітини не були виявлені. Зони ущільнення секрету звичайно знаходились в центрі гранул, але відмічали також їх ексцентричне розташування. При надмірному накопиченні секрету ядро набувало серпоподібної форми. Відомо, що для слизових клітин характерна кумуляція слизу в апікальній зоні цитоплазми. Однак, в УЛНА ми спостерігали порушення полярності клітин з наявністю (як в над'ядерній, так і в базальній частинах) світлих секреторних гранул, що іноді зливалися в єдину велику вакуоль. Зміни слизопродукуючих структур супроводжувались трансформаціями слизового секрету.

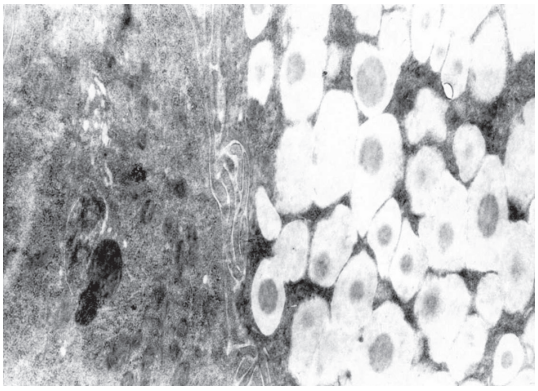


Рисунок 12.16 — Гетерогенні за щільністю гранули в цитоплазмі слизової клітини поверхневого епітелію бронха. *Електронограма*. ×14000

Підсумовуючи цю частину інформації, можна стверджувати наявність в УЛНА, хворих на ХОЗЛ, порушень і продукції, й ескалації слизу. Разом із виразною патологією миготливих епітеліоцитів такі трансформації неминуче відображаються на забезпеченні функції бронхів.

Вочевидь недостатніми, з позицій компенсаційно-пристосувальних реакцій, є й гіперпластичні зміни складових миготливого епітелію (рис. 12.17) та прискорення оновлення основних клітиних популяцій. Останнє, зокрема, засвідчується поєднанням базальноклітинної гіперплазії з секреторноклітинною та війчастоклітинною (рис. 12.18). Сукупно все це сприяє тяжкому перебігові захворювання і його резистентності до загальноприйнятого лікування.

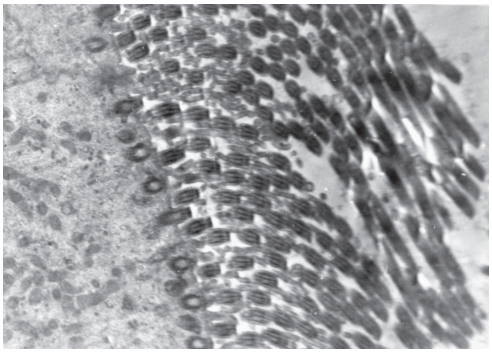


Рисунок 12.17 — Гіперпластичні зміни війок у миготливих клітинах поверхневого епітелію бронха. Електронограма. ×14000

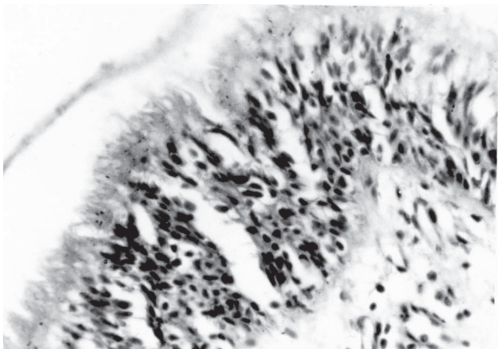


Рисунок 12.18 — Поєднання базальноклітинної гіперплазії з гіперплазією війчастих епітеліоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином. ×400

І вже ні про яку адекватну функціональну спроможність слизової оболонки бронхів не йде мова при плоскоклітинній метаплазії поверхневого епітелію бронхів (рис. 12.19). Такий епітелій здатний виконувати суто механічну бар'єрну функцію.

В УЛНА плоскоклітинну метаплазію поверхневого епітелію бронхів прослідковували достовірно частіше порівняно з нозологічним контролем (рис. 12.20).

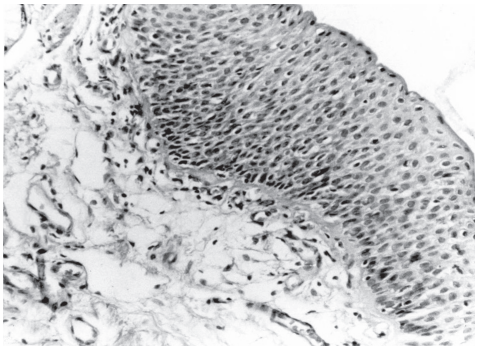


Рисунок 12.19 — Плоскоклітинна метаплазія поверхневого епітелію слизової оболонки бронха. Забарвлення гематоксилін-еозином. ×200

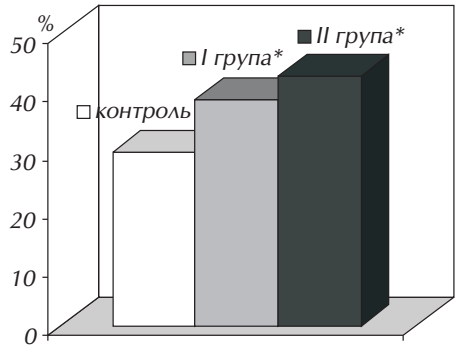


Рисунок 12.20 — Частота виявлення плоскоклітинної метаплазії
Примітка. * — $p < 0,05$

В ранньому періоді спостережень плоскоклітинна метаплазія більш як у 50% випадків поєднувалася із базальноклітинною метаплазією поверхневого епітелію бронхів. У зв'язку з цим обговоримо наступне припущення. При вивченні патології базальних клітин ми виявляли в них цитоплазматичні мікрофібрили, що часто об'єднувались у пучки. Водночас окремі структури можна було класифікувати як гіпертрофовані філаменти — атрибут плоскоклітинного диференціювання. Можливо, це якоюсь мірою пояснює високу частоту плоскоклітинної метаплазії.

В УЛНА метаплазія багаторядного циліндричного епітелію в багатошаровий плоский проявлялася на ультраструктурному рівні зміною форми клітин і ступеню їх диференціювання, порушеннями міжклітинних контактів, а також атипією ядер. У цитоплазмі сплощених епітеліоцитів часто були присутні дрібні електронноущільнені гранули, що містили кератогіалін. Крім того, в плоских клітинах верифікували поодинокі секреторні гранули, подібні до мукоїдних (рис. 12.21). Викид секрету при цьому здійснювався не в просвіт бронху, а в міжклітинні простори. Поверхнево розташовані клітини були часом зовсім позбавлені вийок, маючи лише рідкі мікроворсинки. Логічно припустити, що описані феномени свідчать на користь "спотвореного"плоскоклітинного диференціювання окремих елементів поверхневого епітелію бронхів — келихоподібних та війчастих клітин. Не виключена детермінованість цього процесу секреторною функцією, бо загальновизнано, що бокаловидні клітини в епітелії трахеї і бронхів секретують циклічно. Виділивши свій вміст на поверхню слизової оболонки, вони набувають вигляду, не характерного ні для війчастих, ні для слизових клітин. У такому стані на їхній поверхні з'являються нерегулярно розташовані мікроворсинки.

Тестом щодо плоскоклітинного диференціювання епітелію слугують відхилення у виявленні цитокератину в клітинах бронхоальвеолярних змивів.

Такі виразні регенераційні порушення можуть логічно завершуватись диспластичними змінами з ініціацією та подальшим розвитком неопластичних трансформацій епітелію. До того ж зауважимо, що епідермоїдні зміни поверхневого епітелію бронхів в групі порівняння ми виявляли лише у пацієнтів середнього і літнього віку, тоді як в УЛНА в ряді випадків верифікували її розвиток у молодих пацієнтів (до 30 років), що може бути проявом прискорення інволюційних процесів.

Збереження в локусах з плоскоклітинною метаплазією високого рівня проліферативної активності епітелію, типове у віддаленому періоді спостережень, непрямо свідчить про порушення контролю проліферації та диференціювання в поверхневому епітелії бронхів, що є важливим етапом канцерогенезу.

Протягом всього періоду спостережень (1988–2002 рр.) у трьох УЛНА виявлена важка дисплазія поверхневого епітелію бронхів, в одного — carcinoma in situ, у шести - плоскоклітинний рак, у двох - аденокарцинома й ще в одного пацієнта-ліквідатора — мукоепідермоїдний рак. Однак, деформації епітеліальної мембрани, як позаклітинна ознака дисплазії, виявлялися набагато частіше (понад 50% спостережень) (рис. 12.22).

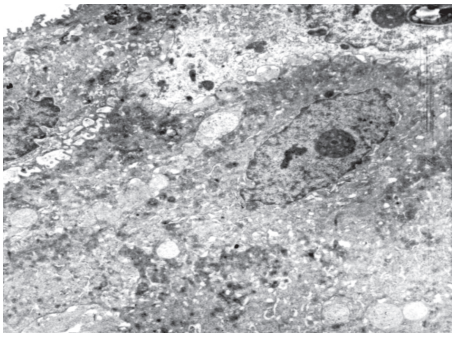


Рисунок 12.21 — Дрібні електронноущільні гранули з ймовірним вмістом кератогіаліну, а також подібні до мукоїдних в цитоплазмі сплощених епітеліоцитів поверхневого епітелію бронха. Електронограма. ×7000.

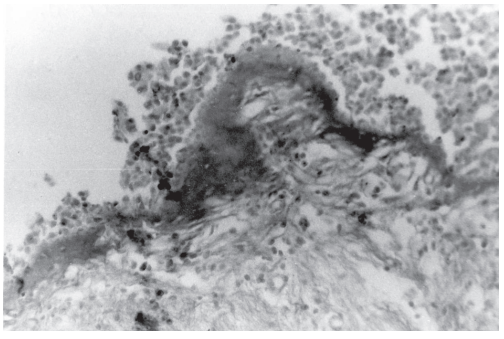


Рисунок 12.22 — Виражена деформація і склероз епітеліальної базальної мембрани бронха. Забарвлення за методом MSB. ×100.

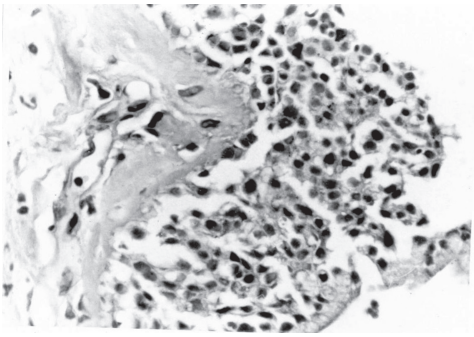


Рисунок 12.23 — Гіаліноз епітеліальної базальної мембрани і диспластичні зміни проліферуючого поверхневого епітелію бронха. Забарвлення гематоксилін-еозином. ×400



Рисунок 12.24 — Адгезія еритроцита до ендотеліоцита в мікросудині власної пластинки слизової оболонки бронха. Електронограма. ×15000.



Рисунок 12.25 — Злущені, некробіотично змінені ендотеліоцити у просвіті кровоносної судини власної пластинки слизової оболонки бронха. Електронограма. ×3500

Взагалі, дисрегенерація поверхневого епітелію бронхів в УЛНА, як це і повинно бути, поєднувалась та значною мірою опосередковувалась змінами мікрооточення. Просто ці зміни були більш виразними, аніж в нозологічному контролі, та мали деякі особливості. Зокрема, стовщення базальної пластинки в складі епітеліальної базальної мембрани (за даними ультраструктурного аналізу) (табл. 12.6), у ліквідаторів супроводжувалось суттєвими порушеннями пластичного, енергетичного й інформаційного обміну між епітелієм та стромою слизової оболонки. Це документувалось наявністю негативної кореляції ($r = -0{,}65$, $p<0{,}05$) між товщиною базальної пластинки і довжиною вийок миготливих епітеліоцитів. З часом зростає частота виявлення гіалінозу епітеліальної базальної мембрани у хворих-ліквідаторів (майже 100%), однак зазвичай зі збереженням активної епітеліальної проліферації (рис. 12.23).

Впродовж усього терміну спостережень ми верифікували пошкодження судин мікроциркуляторного русла слизової оболонки бронхів. В перші роки після аварії переважали альтеративні процеси з глибокою деструкцією стінок судин, в подальшому — склеротичні зміни. Водночас власна пластинка слизової оболонки бронхів пацієнтів-ліквідаторів характеризувалася більш розвиненою і повнокровною капілярною мережею, ніж у групі порівняння. Отже, збереження високої проліферативної активності поверхневого епітелію бронхів в учасників післяаварійних робіт, яке відбувалось на тлі прогресуючих склеротичних змін власної пластинки СО, забезпечувалось завдяки конформаційно-функціональній перебудові підлеглих мікросудин (за рахунок збільшення сумарного діаметру активних повнокровних гемокапілярів). Поверхня ендотеліальних клітин при цьому утворювала численні люмінальні і базальні відростки. Експресія згаданих змін достовірно вища ($p<0{,}05$) у пацієнтів-ліквідаторів порівняно з нозологічним контролем. Це розцінюється нами як компенсаторна реакція на зниження транскапілярного обміну, про що свідчила незначна кількість мікропіноцитозних везикул в ендотеліоцитах.

Найбільше поширення серед внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції отримала агрегація формених елементів крові, переважно еритроцитів. Як правило, вона мала свій крайній прояв — сладжування, коли відбувався гемоліз частини еритроцитів чи ж формувалися еритроцитарні тромби. У деяких випадках відзначалася адгезія еритроцитів до ендотеліоцитів (рис. 12.24). У просвіті судин були присутні макровезикули, сформовані мембраною на зразок плазматичної. "Еритроцитарні тіні", описані багатьма дослідниками в судинах після радіаційного впливу, мають інший вигляд. У внутрішньосудинному просторі були присутні зруйновані формені елементи крові, клітинний детрит, злущені некробіотично змінені ендотеліоцити (рис. 12.25), мієліноїди тощо.

Зміни ендотелію носили характер дистрофічного процесу. Мали місце вакуолізація цитоплазми, нагромадження в ній лізосомоподібних тілець, осміофільних і мієліноподібних структур, кристоліз мітохондрій, розширення перинуклеарного простору тощо. У ранньому періоді дослідження зустрічалися виражені зміни ядер ендотеліоцитів. В одному випадку каріотека утворювала глибокі інвагінації, за рахунок яких в нуклеоплазмі формувалися цитоплазматичні включення (рис. 12.26), а в іншому відзначалася важка альтерація ядер з їхньою інверсією, парціальним лізисом каріотеки й оклюзією просвіту судини (рис. 12.27).

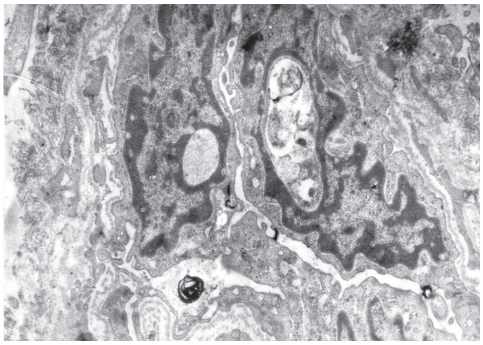


Рисунок 12.26 — Глибокі інвагінації каріотеки з формуванням цитоплазматичних включень в нуклеоплазмі ендотеліоцита. Електронограма. ×11000.

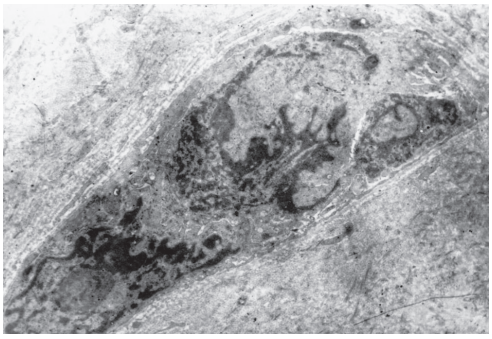
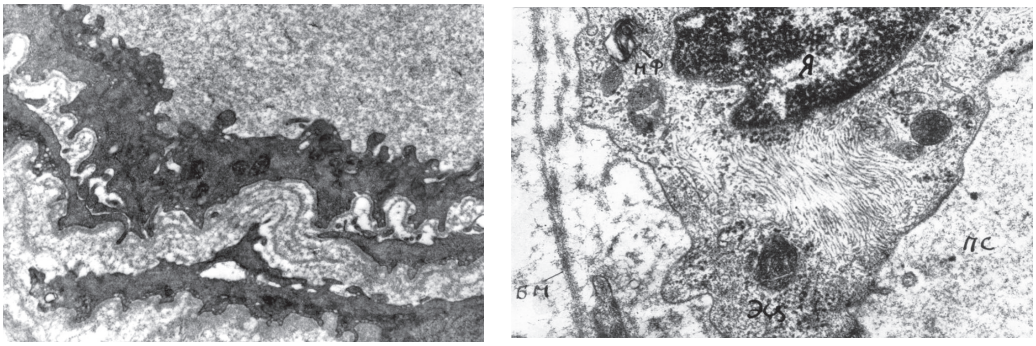


Рисунок 12.27 — Парціальний лізис каріотеки ендотеліоцитів й оклюзія просвіту судини у власній пластинці слизової оболонки бронха. Електронограма. ×13300.

Ще одна характерна риса елементів мікроциркуляторного русла пацієнтів-ліквідаторів — багатошаровість і фрагментація судинної базальної мембрани — можливо пов'язана з постійною зміною популяції ендотеліоцитів (рис. 12.28). Необхідно підкреслити, що аналогічні трансформації базальної мембрани мікросудин описані в старечому віці (після 80 років). Таким чином, є підстави передбачати невідповідність біологічного і фактичного віку осіб, котрі зазнали впливу радіації у бік переваги першого. Аргументом на користь цієї тези служить спектр супутньої патології у хворих УЛНА: вона притаманна особам старших вікових груп.

У ряді спостережень другого періоду досліджень в зоні перікаріона ендотеліоцитів акумулювалися мікрофіламенти (рис. 12.28). Даний феномен ще вимагає свого пояснення.

Звертала на себе увагу відсутність в обстеженого контингенту характерної ознаки запального процесу — адгезії нейтрофільних лейкоцитів до ендотеліоцитів й діапедезу. Мікровиливи, що виявлялись у власній пластинці слизової оболонки бронхів, можливо пов'язані з травматичною процедурою взяття біоптату, а не з порушеннями цілісності судинної стінки. Типові периваскулярні зміни характеризувалися незначним клітинним інфільтратом й периваскулярним чи дифузним склерозом (рис. 12.29).



А Б

Рисунок 12.28 — Багатошаровість і фрагментація судинної базальної мембрани (А); гіпертрофовані мікрофіламенти в зоні перикаріона ендотеліоцита мікросудини власної пластинки слизової оболонки бронха (Б). Електронограма. ×20000.

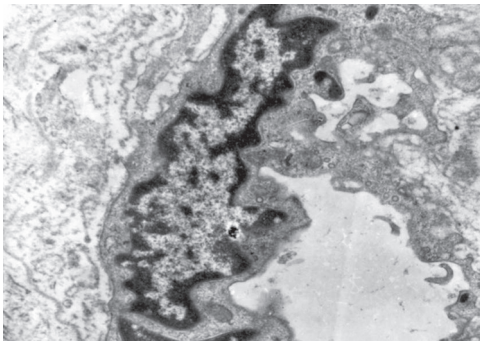


Рисунок 12.29 - Периваскулярний склероз у власній пластинці слизової оболонки бронха. Електронограма. х 11 000.

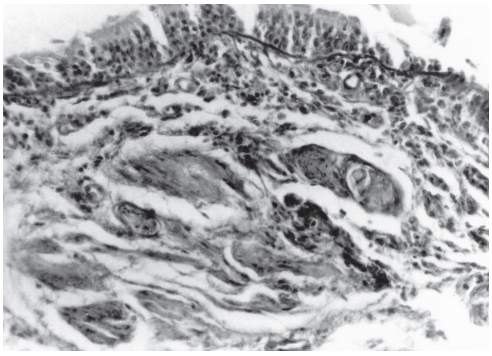


Рисунок 12.30 - Розповсюджений склероз стінки бронха. Забарвлення за методом ван Гізона. х 90.

Загалом в УЛНА запальна реакція у власній пластинці слизової оболонки бронхів була менш виразною, ніж у пацієнтів, які не зазнали впливу радіації. Існували відмінності у кількісному співвідношенні її складових. Так, в КНГ достовірно частіше зустрічались нейтрофільні гранулоцити (70% проти 52% у ліквідаторів) і макрофаги (нозологічний контроль — 52%, учасники післяаварійних робіт — 16%), а у власній пластинці слизової оболонки бронхів у пацієнтів-ліквідаторів вищою була частота виявлених глобулярних лейкоцитів (15% проти 4% в КНГ). Поряд з цим у власній пластинці бронхів верифікували зруйновані клітинні елементи і мієлоїдні утворення, частота виявлення яких в осіб з впливом "чорнобильського чинника" в анамнезі (34% і 47%) з високою мірою достовірності перевищувала контрольні показники (13% і 12%). Достовірно частіше у пацієнтів-ліквідаторів зустрічалась і жирова дистрофія власної пластинки слизової оболонки бронхів (55% проти 26% в КНГ).

Ми отримали переконливі патоморфологічні докази того, що в основі прогресування патології бронхів в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, полягають склеротичні зміни їх стінок, що поєднується з мезенхімальними диспротеїнозами (рис. 12.30).

Глибокі порушення фібрилогенезу першочергово були присутні у власній пластинці слизової оболонки бронхів. Згадаємо (рис. 12.22, рис. 12.23), що у переважної більшості пацієнтів-ліквідаторів, на відміну від нозоло-

гічного контролю, виявлялись склероз та гіаліноз епітеліальних базальних мембран з їх деформацією.

Фіксували також розповсюджені склеротичні процеси в глибоких шарах стінок бронхів (рис. 12.30). У тих спостереженнях, де об'єм біоптата дозволяв оцінити стан м'язової пластинки та підслизового шару, ми ідентифікували надмірне колагеноутворення і в цих мікрорегіонах. Склеротичні процеси у м'язовій пластинці супроводжувались її атрофією та осередковою гіпертрофією, а у підслизовому шарі — дистрофічними, атрофічними та локальними гіперпластичними змінами залоз з трансформаціями їх секрету.

Виразність склерозу з часом зростала, причому склеротичні зміни, за винятком окремих хворих, були притаманні майже всім пацієнтам, обстеженим після 1994 року.

Таким чином, в осіб, що постраждали в результаті аварії на ЧАЕС, першочергово мають місце порушення послідовності фенотипової експресії проліферативних потенцій клітин поверхневого епітелію слизової оболонки бронхів. Трансформація кінетики клітинних популяцій виникла у відповідь на подразник чи їх сукупність. Насамперед це інгаляційно інкорпоровані радіонукліди. Більш, ніж у половини спостережень в різні терміни після аварії нам вдалося при гістоавторадіографії за допомогою фоточуливих емульсій верифікувати "треки", що розташовувалися над епітелієм і власною пластинкою слизової оболонки (рис. 12.31, див. кольорову вклейку). Наявність в матеріалі одного й того ж самого бронхобіоптата різних видів радіоавтографів підтверджує присутність неоднорідної суміші радіонуклідів. В бронхобіоптатах контрольної нозологічної групи джерела іонізуючого випромінювання не виявлені.

ЛІТЕРАТУРА

1. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атіка, 2006. — 244 с.
2. *Ковган Л.Н., Лихтарев И.А.* Общее внешнее и внутреннее облучение населения Украины за 15 лет после Чернобыльской аварии и прогноз рисков // Междунар. ж. радиац. мед. — 2002. — Т. 4, № 1–4. — С. 79–98.
3. *Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.И.* Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М., 1999. — 312 с.
4. *Кутьков В.А., Дементьев С.М., Гусев И.А.* Дозы внутреннего облучения у лиц, участвовавших в апрелемае 1986 г. в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология. — 1996. — Т. 41, № 3. — С. 24–31.
5. *Нечаев С.Ю.* Радиационно-гигиеническая оценка фактора, обусловленного ингаляционным поступлением горячих частиц, выброшенных во внешнюю среду в результате аварии на ЧАЭС. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1994. — 22 с.
6. *Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К.* Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. — М.: Грантъ, 1998. — 272 с.
7. Биологические эффекты ингалированных радионуклидов // Публикация 31 МКРЗ / Пер. с англ. - М: Энергоатомиздат, 1984. — 136 с.
8. Хронічні неспецифічні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи/ *В.П. Терещенко, В.О. Сушко, В.А. Піщиков і співавт.* / Під ред. В.П. Терещенко, В.О. Сушка. — К.: Медінформ, 2004. — 252 с.
9. *Фещенко Ю.І., Сушко В.О., Рекалова О.М., Чернушенко К.Ф.* Хронічні бронхолегеневі захворювання в осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (20 років досліджень) // Ж. АМН України. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 134–147.
10. Авария на ЧАЭС: Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информационный бюллетень / Украинский Научный центр радиационной медицины МЗ и АМН Украины / *Отв. ред. А.Е.Романенко.* — К., 1992. — Вып. 2. — Т. 1. — 285 с.
11. *Сердюк А.М.* Медико-экологические последствия Чернобыльской катастрофы // Лікарська справа. — 1997. — № 1. — С. 3-9.
12. Чернобыльская катастрофа / *В.Г. Барьяхтар, Г.А. Готовчиц, Д.М. Гродзинский* и др / Под ред. *В.Г. Барьяхтара* — К.: Наукова думка, 1995. — 559 с.

13. Радиационная обстановка / *И.П. Лось, Н.К. Шандала, Г.М Гулько* и др. // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Информационный бюллетень. — К., 1991. — С. 9–68.
14. Радиоактивное загрязнение природных сред в зоне аварии на Чернобыльской атомной электростанции / *Ю.А. Израэль, В.Н. Петров, С.И. Авдюшин, Д.А. Северов* // Метеорология и гидрология. — 1987. — № 2. — С. 5–18
15. Дозообразующие факторы внешнего и внутреннего облучения на различных этапах аварии на Чернобыльской АЭС / *В.С. Репин, В.В. Чумак, В.Б. Берковский* и др. // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Информационный бюллетень. — Киев, 1991. — С. 92–100.
16. Дозы внутреннего облучения от аэрозолей Чернобыльской аварии / *О.А.Кочетков, В.А.Кутьков, Л.Г.Лаппа, А.А.Молоканов* // Чернобыль-90: Доклады 2-го Всесоюзного научно-технического совещания по основным результатам ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / Биомедицинские аспекты Чернобыльской аварии. — Чернобыль: НПО Припять, 1991. — Т. 5. — С. 214–220.
17. *Лихтарев И.А., Ковган Л.Н.* Структура источника аварийного облучения и вовлеченные в аварию контингенты // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. В 3-х книгах. — К., 1999. — Книга 1. Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Ред. В.А.Бузунов, И.А.Лихтарев. — С. 7–9.
18. *Репин В.С.* Изменения, обусловленные "горячими" частицами // Чернобыльская катострофа. — К., 1995. — С. 438–441.
19. Экологические особенности и медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС / *Л.А. Ильин, М.И. Балонов, Л.А Булдаков* и др. // Мед. радиология. — 1989. — Т. 34, № 11. — С. 59–81.
20. Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных сред / *Под ред. Ю.А.Израэль.* — Л.: Гидрометеоиздат, 1990. — 296 с.
21. Характеристика ингаляционного поступления радионуклидов / *В.Т. Хрущ, Ю.И. Гаврилин, Ю.О. Константинов* и др. // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции. — К., 1988. — С. 76–87.
22. *Bair W.J.* The ICRP Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection // Radiat. Prot. Dosim. — 1995. — Vol. 60, № 4. — P. 307–310.
23. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
24. Estimated long term Health effects of the Chernobyl accident / *E. Cardis, L. Anspaugh, V.K. Ivanov et al.* // One Decade After Chernobyl. Summing up the Consequences of the Accident: Proc. of an International Conference, Vienna, 1996. — Vienna: IAEA, 1996. — P. 241–279.
25. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легенів / Витяг з Наказу МОЗ України від 24.11.2003р. № 499. — 12 с.
26. Standard for Diagnosis and Management of Patients with COPD // American Thoracic Society and European Respiratory Society. — 2004. — 222 p.
27. *Сушко В.О., Саркісова Е.О., Ряжська А.С., Незговорова Г.А.* Співвідношення рефлюкс-езофагіту та хронічних обструктивних захворювань легенів в учасників ліквідації наслідків на Чорнобильській АЕС // Екологічні проблеми у фтизіатрії і пульмонології: Матер. наук. практ. конф., Київ, 1 жовтня 2004 р. — К., 2004. — С. 202–208.
28. *Коваленко А.Н., Сушко В.А., Федирко М.И.* Гормональные функции, регулирующие углеводный обмен у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейроциркуляторной дистонии // Врач. дело. — 1992. — № 6. — С. 52–55.
29. *Коваленко А.Н., Сушко В.А.* Состояние гипофиз-адреналовой системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейроциркуляторной дистонии // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 2. — С. 58–62.
30. *Sushko V.A., Kovalenko A.N.* Bronchial asthma mechanisms in the liquidatiors of the Chornobyl catastrophe Abstracts of the 13th ERS Annual Congress. Vienna, Austria, September 27–October 1, 2003 // European Respiratory J. — 2003 (Sept.). — Vol. 20, Suppl. 45, P2794. — P. 437s.
31. *Сушко В.А., Коваленко А.Н., Ряжская А.С.* Особенности механизмов бронхиальной астмы у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Сб. резюме Тринадцатого национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 10–14 ноября 2003 г. // Пульмонология. — М., Универсум Паблишинг, 2003. — LIV.047.
32. Bronhopulmonary pathology in reconvalescents of acute radiation sickness as a result of Chernobyl catastrophe (1986) / *V.A.Sushko, L.I.Shvayko, D.A.Belyi, A.N.Kovalenko* // European respiratory J. — 2002. — Vol. 20, Suppl. 38. — P. 504.
33. Бронхолегочная патология у реконвалесцентов острой лучевой болезни, возникшей в результате аварии на ЧАЭС / *Л.И.Швайко, В.А.Сушко, Д.А.Белый, А.Н.Коваленко* // Сб. резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания / Пульмонология. — М., Универсум Паблишинг, 2002. — Приложение. — С. 384. — LIV.60.

34. *Sushko V.A., Shvayko L.I.,Kovalenko A.N., Beliy D.A.* COPD in reconvalescents of acute radiation sickness (ARS) as a result of Chernobyl atomic plant accident (1986) // European Respiratory J. — 2003. — Vol. 20, Suppl. 45. — P2713. — P. 423s.
35. *Shvayko L.I., Sushko V.A.* Endoscopic monitoring of bronchopulmonary system in liquidators of Chernobyl catastrophe, suffering from chronic obstructive pulmonary disease // 11th ERS Annual Congress Berlin, Germany, September 22–26, 2001 (Abstracts) / European respiratory journal. — 2001. — Vol. 18, Suppl. 33. — P 391s. — P2671.
36. *Сушко В.О.* Ефективність використання ендобронхіального промивного лаважу в лікуванні учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, хворих на хронічний гнійно-обструктивний бронхіт // Пробл. радиац. мед. радиобиол. — К.: Алкон, 2003. — Вип. 9. — С. 124–129.
37. *Sushko V.A.* Efficiency of endobronchial washing lavages in treatment of chronic purulent-obstructive bronchitis in liquidatiors of Chernobyl catastrophe // Abstracts of the 14th ERS Annual Congress Glasgow, UK, September 4–8, 2004. — Eur. Resp. J. — 2004 (Sept.). — Vol. 24, Suppl. 48. — 522s (P3253).
38. *Сушко В.О., Терещенко В.П., Козлова Т.Г., Бубело І.О.* Хронічні обструктивні захворювання легенів в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи: зіставні результати ендоскопічних і морфологічних досліджень // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2004. — Вип. 13, Книга 2. — С. 260-264.
39. Чернобыльская катастрофа: Патологическая анатомия и патоморфоз некоторых заболеваний / *Под ред. В.П. Терещенко, Л.В. Дегтяревой.* — Изд. II перераб. и доп. — К.: МВЦ Медінформ, 2006 — 172 с.
40. Очерки экологической патологии / *Под ред. д.м.н., проф. В.П. Терещенко.* — Изд. II перераб. и доп. — К.: МВЦ Медінформ, 2006. — 420 с.
41. *Sushko V.A., Tereshchenko V.P., Segeda T.P.* Relationship of endoscopic and morphologic findings in COPD-patients — clean-up workers of the Chernobyl NPP accident (long-term study) // Abstracts of the 15th ERS Annual Congress Copenhagen, Denmark, September 17–21, 2005. — Eur. Resp. J. — 2005 — Vol. 26, Suppl. 49. — 678s (P4298).
42. Хронічні обструктивні захворювання легень в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи: зіставлення результатів ендоскопічних і морфологічних досліджень / *В.О. Сушко, Л.І. Швайко, В.П. Терещенко та ін.*// Нова медицина. — 2005. — №1(18) — С. 50–51.
43. Зміни імунітету в учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС, що страждають на ХНЗЛ, у віддалений післяаварійний період / *В.О. Сушко, Д.А. Базика, М.В. Азарскова та ін.*// Проблеми радіаційної медицини. — К., 2000. — Вип. 7. — С. 76–81.
44. *Bazyka D.A., Sushko V.A., Kozachuk L.I.* Flow cytometric analysis of bronchoalveolar lavage leukocytes in COPD-patients after radiation exposure // 11th ERS Annual Congress Berlin, Germany, September 22-26, 2001 (Abstracts) / European Respiratory Journal. — 2001. — Vol. 18, Suppl. 33. — P. 316s–317s. — P2119.
45. Immune function in chronic obstructive pulmonary disease / *D.A. Bazyka, V.A. Sushko, M.V. Azarskova et al.* // Health effects of Chernobyl accident:/ Monographs in 4 parts / *Ed. A.Vazianov, V.Bebeshko, D.Bazyka.* — K.: DIA, 2003. — P. 230–231.
46. *Bazyka D.A., Sushko V.A., Byelyaeva N.V., Lobortas L.I.* Effects of smoking on circulating and airway T-lymphocytes antigen expression in patients with COPD after radiation exposure Abstracts of the 13th ERS Annual Congress. Vienna, Austria, September 27–October 1, 2003 // European Respiratory Journal. — 2003 (Sept.). — Vol. 20, Suppl. 45, P2794. — P. 437s.
47. Роль цитомегаловирусной инфекции в патогенезе хронических заболеваний бронхолегочной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС/ *А.А. Чумак., В.А. Сушко, Н.В. Беляева и др.* // Укр. пульмонологічний ж. — 2004. — № 1. — С. 44-47.
48. Инвазия микроорганизмов в слизистую оболочку бронхов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / *В.А. Полякова, В.А. Сушко, В.П. Терещенко и др.* // Мікробіол. ж. — 2001. — Т. 63, №1. — С. 41–50.
49. Стан мікрофлори бронхолегеневої системи в учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС, хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів / *В.О. Сушко, Л.І. Швайко, О.М. Головня та ін.* // Пробл. радіац. мед. — К., 2001. — Вип. 8. — С. 70–77.
50. Активация резидентной микрофлоры бронхолегочной системы у участников ликвидации аварии на ЧАЭС, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких / *В.А. Сушко, О.М. Головня, Е.Н. Стадничук, Е.С. Ряжская* // Пульмонология. — М., Универсум Паблишинг, 2001. — С. 330. — LIII.42.

(В.П. Терещенко, В.О. Сушко, Т.П. Сегеда)

Розділ 13

СТАН ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Шлунково-кишковий тракт в умовах Чорнобильської аварії належить до основних тканин-мішеней дії пошкоджуючих факторів променевої та непроменевої природи. Органи системи травлення зазнають зовнішнього та внутрішнього іонізуючого опромінення. Система травлення відіграє важливу роль в елімінації радіонуклідів з організму. При інгаляційному надходженні 50% радіонуклідів заковтуються зі слиною та мокротинням і виводяться через травний канал. Значний вибірковий вплив на шлунково-кишковий тракт, за даними багатьох авторів, здійснюють ^{144}Ce, ^{147}Pm, ^{90}Y, ^{91}Y, ^{140}La. Радіонукліди опромінюють шлунково-кишковий тракт (ШКТ), проходячи по ньому транзитом (нерозчинні сполуки) або всмоктуючись у шлунку і кишківнику (розчинні сполуки). Разом зі слиною, жовчю, шлунковим та іншими соками радіонукліди з лімфи та крові виділяються до кишківника, що збільшує дозу контактного опромінення високочутливих структур стінки кишки. Внутрішнє опромінення завдає більшого пошкодження, ніж зовнішнє у зв'язку з постійною і тривалою дією променів та незначною відстанню між джерелом випромінення і тканинами. Частина радіоактивних ізотопів і сполук, які погано розчиняються та не всмоктуються в шлунку і кишківнику, можуть за допомогою лейкоцитарного фагоцитозу осідати у стінці самої кишки або в лімфовузлах і навіть у сусідніх органах. Слід відзначити також, що нукліди накопичуються в печінці. Все це обумовлює контактне опромінення стравоходу, шлунка, кишківника і призводить до функціональних та структурних порушень органів травлення. За ступенем радіочутливості відділи ШКТ розподіляються наступним чином: пряма та товста кишка, шлунок, стравохід і тонкий кишківник, найбільш чутлива до дії іонізуючого випромінення дванадцятипала кишка. Дані літератури щодо радіочутливості різних структур шлунка свідчать, що найбільш стійкими є клітини залоз слизової оболонки шлунка та її покривного епітелію, а клітини ямок, які є джерелом відновлення шлункового епітелію, відносно радіочутливі [1]. Їх пошкодження розглядається як один із шляхів порушення регенерації епітеліальних утворень слизової оболонки, що лежать в основі структурно-функціональних змін. Результатом цього впливу стає послаблення захисту від агресивних факторів шлункового соку з виникненням дефектів епітелію, хронічного запалення в поєднанні з порушенням місцевого імунітету [2].

Моніторинг стану шлунково-кишкового тракту в УЛНА, що проводився в клініці НЦРМ АМН України, показав зростання частоти виявлення структурної патології слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (рис. 13.1). У віддалені терміни після аварії спостерігається збільшення хворих на хронічний атрофічний гастрит до 35,2%.

Дослідження стану органів травлення осіб, які працювали у Чорнобильській зоні відчуження в умовах тривалого впливу малих доз іонізуючого випромінювання, показало, що найпоширенішими захворюваннями є хронічний гастрит (69,2%), у тому числі атрофічний (34,2%), а також виразково-ерозивні процеси слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (33,3%).

У більшості УЛНА зустрічається хронічний гастрит, асоційований з Helicobacter pylori. Це захворювання з тривалим перебігом, що проявляється запально-дистрофічними змінами слизової оболонки шлунка з порушенням її регенерації і внаслідок цього атрофією епітеліальних клітин, кишковою метаплазією, заміною нормальних залоз епітеліальною тканиною, розладом секреторної, моторної та, нерідко, інкреторної функцій шлунка. Найчастіше хронічний гастрит виникає внаслідок інфікування слизової оболонки шлунка H. pylori, зрідка він обумовлений аутоімунним процесом, пов'язаним зі зниженням імунологічної реактивності, як правило, спадковим. У постраждалих від наслідків Чорнобильської катастрофи патогенетичною особливістю хронічного гастриту є майже 100% інвазія слизової оболонки шлунка H. pylori II та III ступеня. Найбільш виражені зміни в слизовій оболонці шлунка виявлені в осіб, які мешкають на радіаційно забруднених територіях. В цій групі частіше виявляється III ступінь інвазії H. pylori, а також частіше діагностуються атрофічні та метапластичні зміни в слизовій оболонці шлунка. Атрофічні зміни в антральному відділі шлунка виявлені у 43,3% хворих, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, в антральному і фундальному - у 10%, серед жителів контрольованої зони відповідно — у 70% і 52,2%. У хворих з інкорпорацією радіонуклідів у слизовій оболонці шлунка збільшується частота виявлення кишкової метаплазії та дисплазії епітелію, що можна тлумачити як один із чинників ризику неопластичних трансформацій у віддалений період [3].

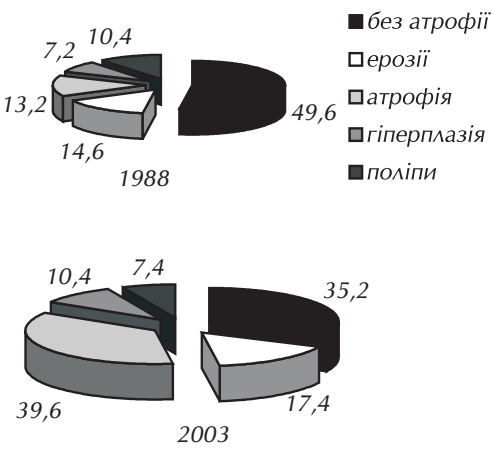


Рисунок 13.1 — Слизова оболонка шлунка у хворих на хронічний гастрит у різні періоди після дії іонізуючого опромінювання

Динаміка патологічного процесу в слизовій оболонці шлунка при хронічному хелікобактерному гастриті в УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. із дозою зовнішнього опромінення 10–24 сГр достовірно відрізняється від таких у групі нозологічного та вікового контролю [4]. Виявлена залежність частоти та розповсюдженості патологічного процесу в слизовій оболонці шлунка від віку, в якому організм зазнав дії "чорнобильських чинників" (табл. 13.1).

Таблиця 13.1 — Зміни морфометричних параметрів структур слизової оболонки шлунка учасників ліквідації наслідків аварії та групи порівняння за віком

Параметри структур слизової оболонки шлунка	Учасники ЛНА	Група порівняння за віком
Стоншення слизової оболонки шлунка	I=52,2 біт у фундальному відділі; I=11,5 біт в антральному відділі	I=8,5 біт у фундальному відділі; I=14,7 біт в антральному
Глибина шлункових ямок	не змінювалась	збільшувалась
Товщина зони залоз	зменшувалась більш виражено у фундальному відділі	зменшувалась
Висота поверхневого епітелію	збільшувалась	не змінювалась
Висота ямкового епітелію	не змінювалась у фундальному відділі, збільшувалась в антральному	зменшувалась у фундальному відділі, збільшувалася в антральному

Закінчення табл. 13.1

Параметри структур слизової оболонки шлунка	Учасники ЛНА	Група порівняння за віком
Співвідношення глибина ямок /товщина зони залоз	збільшувалось у фундальному відділі з 0,651 до 1,09; в антральному відділі — з 0,753 до 0,84	збільшувалось у фундальному відділі — з 0,433 до 0,619; в антральному відділі — з 0,644 до 0,9
Об'ємна частка епітелію залоз	зменшувалась: фундальний відділ — на 4,2%, антральний відділ — на 35%	зменшувалась: фундальний відділ — на 21,3%, антральний відділ — на 21,4%
Об'ємна частка сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки шлунка	збільшувалась: фундальний відділ — на 2,5%, антральний відділ — на 34,7%	збільшувалась: фундальний відділ — на 32%, антральний відділ — на 18,3%
Об'ємна частка судин	зменшувалась	зменшувалась до 50 років, потім збільшувалася
Об'ємна частка інфільтрату	збільшувалась	збільшувалась

Примітка. І - інформативність достовірних відмінностей.

Іонізуюче опромінення та інші негативні чинники аварії на ЧАЕС впливають на організацію всіх структурних компонентів слизової оболонки шлунка при хронічному хелікобактерному гастриті в УЛНА різного віку [5]. Структурні особливості хронічного хелікобактерного гастриту в УЛНА полягають в більш високому ступені інфікування H. pylori, у більшій активності запального процесу і послабленні зв'язків епітеліоцитів з базальною мембраною слизової оболонки шлунка (рис. 13.2, див. кольорову вклейку). Виявлялася більша напруженість всіх ланок місцевої імунної системи. Реєструвався більш високий відсоток плазмоцитів у складі запального інфільтрату, з'являлися еозинофіли, почастішали випадки виявлення у слизовій оболонці шлунка лімфоїдних фолікулів, що підтверджує думку про більш виражену антигенну стимуляцію H. pylori в УЛНА (рис. 13.3, 13.4, див. кольорову вклейку). Атрофічні процеси були більш розповсюдженими, для них було характерне зменшення загальної товщини слизової оболонки шлунка, товщини зони залоз і об'ємної частки тканини залоз. Структурні зміни слизової оболонки шлунка в УЛНА у віці 50–59 років характеризувалися високою проліферативною активністю у генеративних зонах епітелію, що проявлялася підвищенням кількості мітозів і міжепітеліальних лімфоцитів.

Виражена активність хронічного гастриту в антральному відділі шлунка (що корелює з проліферативною активністю) свідчить про зростання ризику виникнення новоутворень. Атрофія в цьому віці була більш вираженою і поєднувалася з більшою вираженістю судинних пошкоджень. В УЛНА у віці 60–69 років істотно рідше виявлялося засівання слизової оболонки шлунка H. pylori, що пов'язано з поглибленням атрофічних процесів. Структурні відмінності від групи порівняння в цьому віці мінімальні, хоча й полягають у більшій напруженості місцевої імунної системи, активності запального процесу у слизовій оболонці шлунка антрального відділу.

Атрофічні процеси виражені, максимально проявляються значним зменшенням товщини слизової оболонки шлунка і товщини зони залоз. Своєрідним структурним проявом патоморфозу хронічного гастриту вважається вакуолізація парієтальних клітин слизової оболонки шлунка (рис. 13.5, див. кольорову вклейку). За даними світлової мікроскопії, най-

більш розповсюдженими порушеннями мікроциркуляції при хронічному хелікобактерному гастриті в УЛНА були стаз, сладж, мікротромбоз. Досить часто спостерігалися підепітеліальні крововиливи на зразок мікрогематом, в УЛНА старше 50 років вони відмічені достовірно частіше, ніж в групі порівняння ($p<0,05$). Майже завжди спостерігався набряк власної пластинки слизової оболонки шлунка.

Таким чином, на відміну від групи порівняння, порушення мікроциркуляції мали місце у всіх вікових групах УЛНА. Різниця у показниках об'ємної частки мікросудин в УЛНА поєднувалась з посиленням процесів тромбоутворення та збільшенням випадків підепітеліальних крововиливів (рис. 13.6). Найбільш виражені зміни в учасників середнього віку (найменший показник рівня васкуляризації), у старших вікових групах змін менше. Зміни мікроциркуляторного русла поєднувалися з вираженими атрофічними процесами в слизовій оболонці шлунка: в групі УЛНА після 60 років у зв'язку з найбільш вираженою атрофією показник об'ємної частки мікросудин зростав, тому що атрофія у цієї вікової групи випереджала деструкцію та втрату судин.

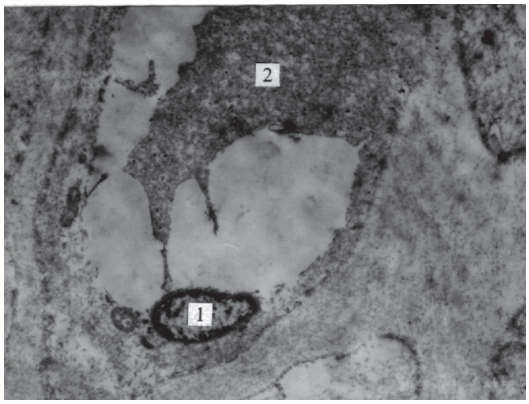


Рисунок 13.6 — Глибокі деструктивні зміни ендотеліальної клітини слизової оболонки шлунка. Початок формування фібринового тромбу, пов'язаного зі стінкою капіляра (1 — ядро ендотеліальної клітини; 2 — фібринові маси, пов'язані зі стінкою капіляра) (учасник ЛНА на ЧАЕС у 1986 році Ж., 40 років, доза зовнішнього опромінення 11 сГр). ×6400

Патологічний стан слизової оболонки шлунка при хронічному хелікобактерному гастриті, модифікований іонізуючим опроміненням та іншими негативними чинниками Чорнобильської аварії, в УЛНА спричиняється раннім порушенням місцевого імунітету, збільшенням кількості випадків і розповсюдженості склерозу власної пластинки, послабленням міжклітинних контактів (до 50 років); атрофією (в основному, у фундальному відділі). Виражена активність хронічного гастриту в антральному відділі шлунка (після 50 років) на фоні порушення співвідношення рівнів проліферації і диференціації, а також екструзії збільшує ризик виникнення новоутворень. Дія радіаційних і нерадіаційних чинників аварії на ЧАЕС формує структурний патоморфоз хронічного запального процесу в слизовій оболонці шлунка УЛНА на ЧАЕС.

Дослідження секреторної (кислотоутворюючої) функції шлунка є інтегральним показником розвитку атрофічних процесів у головних залозах слизової оболонки шлунка і дозволяє визначити ступінь секреторної недостатності, що має значення при розробці засобів лікування та профілактики захворювання [6, 7]. В обстежених осіб з хронічним атрофічним гастритом достовірно зменшені показники секреції за об'ємом, кислотною продукцією в усі фази секреції.

Порівняння рівня сироваткового гастрину при хронічному неатрофічному гастриті та при хронічному атрофічному гастриті виявило достовірно перевищення рівня гастрину в осіб з атрофією (53,6±4,8 та 88,8±16,5 пг/мл). Достовірне підвищення рівня сироваткового гастрину крові у хворих на хронічний атрофічний гастрит можна розцінювати як компенсаторну реакцію механізмів саморегуляції кислотної продукції шлунка. У людей, які проживають на радіаційно забруднених територіях, значно переважають атрофічні гастрити, які супроводжуються вираженим зниженням кислотопродукуючої функції шлунка.

У хворих на хронічний активний антропілородуоденіт, асоційований з H. pylori, в 20% відмічається формування виразкової хвороби з локалізацією рецидивуючої виразки в цибулині дванадцятипалої кишки або у вихідному відділі шлунка, а у хворих на хронічний активний хелікобактерний пангастрит з кишковою метаплазією і прогресуючою атрофією у віддалені строки виникає рак шлунка (біля 3%) [8–11].

Частота виявлення виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в УЛНА за даними моніторингу збільшилась з 10,5% у 1989 р. до 25,2% у 1995 р. [12]. Згідно з сучасними поглядами, виразкова хвороба — це неоднорідне захворювання, і важливе значення в її розвитку та перебігу мають такі фактори, як рівень шлункової секреції, інвазія H. pylori в слизовій оболонці шлунка, стан перекисного окиснення ліпідів, вегетативної регуляції та ін.

Комплексні клініко-інструментальні дослідження, проведені в Інституті клінічної радіології НЦРМ АМН України, показали, що за рівнем шлункової секреції базальної та стимульованої (субмаксимальний гістаміновий тест) хворі на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, були неоднорідні. При цьому низький рівень загальної кислотної продукції в фазу базальної секреції — менше за 2 ммоль/год — визначався у 8,3% контрольної групи, 17% пацієнтів — ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та 21,8% хворих, які проживають на територіях забруднених радіонуклідами ($p<0,05$).

Для визначення рефлекторного та гуморального компонентів регуляції шлункової секреції нами проводився атропіновий тест. Негативний результат тесту отримано у 9,1%, хворих контрольної групи і у 21,3% хворих, які приймали участь в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Слід відзначити, що у шести пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та у одного хворого контрольної групи введення атропіну призвело до парадоксальної реакції — збільшення об'єму шлункового соку, дебіт-години загальної кислотної продукції. Одержані нами дані обгрунтовують необхідність проведення атропінового тесту з метою вивчення особливостей регуляції секреторної функції та вибору антисекреторного препарату. Використання препаратів антихолінергічної дії при лікуванні виразкової хвороби у атропінрезистентних хворих неефективне, що і було показано нами при ретроспективному аналізі історій хвороб.

Результати проведених нами патоморфологічних досліджень вказують на інвазію H. pylori в антральному та фундальному відділах шлунка в обох групах пацієнтів. Високий рівень мікробної інвазії слизової оболонки шлунка достовірно частіше виявлено у хворих, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Так, високий рівень інвазії H. pylori антрального відділу шлунка виявлено у 21,4% хворих контрольної групи і 50,9% хворих, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Слід наголосити на тому, що серед пацієнтів-ліквідаторів, які мають високий рівень інвазії H. pylori слизової оболонки антрального відділу шлунка, 70% отримали дозу зовнішнього опромінення, вищу за 25 сГр. За результатами математичного аналізу встановлено залежність між терміном загоєння виразки дванадцятипалої кишки та ступенем інвазії антрального відділу шлунка H. pylori - в усіх групах хворих цей зв'язок має форму гіперболи. Показано, що I або II ступінь інвазії не мають суттєвого впливу на терміни загоєння виразки, при III її ступені термін загоєння значно збільшується. Одержані нами результати обумовлюють необхідність проведення антихелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

За результатами спектрального аналізу серцевого ритму ваготонію виявлено у 38,9% хворих контрольної групи, у 18,3% пацієнтів, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Симпатотонію виявлено відповідно у 27,8% та 53,5%. Таким чином, у групі хворих на виразкову хворобу, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, симпатотонія виявляється вдвічі частіше, ніж у контрольній групі. Слід відзначити, що у них має місце по-

єднання виразкової хвороби з гіпертонічною хворобою або вегето-судинною дистонією по гіпертонічному типу. Гіпертонічна хвороба II ст. верифікована у 3,8% хворих контрольної групи та у 10,3% пацієнтів, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Це можна розцінювати як особливість клінічного перебігу виразкової хвороби в осіб, які постраждали в результаті аварії на ЧАЕС.

Важливою ланкою кінцевого етапу формування виразки та чинником, що призводить до її хронізації, є активація перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки. Нами проведено комплексне вивчення стану перекисного окиснення ліпідів у крові і виявлено статистично достовірне, порівняно з контролем, підвищення концентрації дієнових кон'югатів, гідроперекисів, кетодієнів та малонового диальдегіду у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Здійснено аналіз концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів залежно від тяжкості перебігу виразкової хвороби. Показано, що в осіб з тяжким перебігом виразкової хвороби концентрація малонового диальдегіду була вищою, ніж у групі в цілому. Так, у хворих на виразкову хворобу, які брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи і мали тяжкий перебіг хвороби, рівень малонового диальдегіду в крові становив 4,96±0,26 нмоль/мл, у пацієнтів з клінічним перебігом середньої тяжкості — 3,55±0,21 нмоль/мл ($p<0,05$). Одержані результати вказують на те, що декомпенсація процесів перекисного окиснення ліпідів впливає на клінічний перебіг виразкової хвороби.

Нами також проведено аналіз вмісту малонового диальдегіду в крові хворих, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та отримали різні дози опромінення. У хворих, що отримали дозу, вищу за 25сГр, рівень малонового диальдегіду становив 4,71±0,33 нмоль/мл, у пацієнтів з дозою, меншою за 10 сГр, — 3,51±0,21 нмоль/мл. Таким чином, навіть у віддаленний період після опромінення зміни показників перекисного окиснення ліпідів більш виражені в осіб, які отримали більшу дозу.

Хронічний гастрит та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки є найбільш частими нозологічними формами морфо-функціональних змін шлунково-кишкового тракту в умовах Чорнобильської катастрофи, що можуть бути охарактеризовані як індукований патоморфоз. Атиповий клінічний перебіг із переважанням астено-вегетативного синдрому та особливості патогенезу цих захворювань — асоціація з H. pylori, змінена секреторна функція та вегетативна регуляція, наявність супутньої патології, інкорпорація радіонуклідів обумовлюють необхідність урахування цих факторів при призначенні комплексу лікувальних заходів.

Динаміка змін гепатобіліарної системи та підшлункової залози як результат дії іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС

Комплексні клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження, проведені в клініці НЦРМ АМН України, свідчать, що іонізуюче опромінення має значний вплив на стан гепатобіліарної системи та підшлункової залози в осіб, що постраждали в результаті аварії на ЧАЕС.

Ці обставини обумовлюють необхідність діагностики доклінічних станів захворювань гепатобіліарної системи та підшлункової залози, діагностики ранніх клінічних форм патології цих органів і розробки лікувальних та профілактичних заходів, що запобігають прогредієнтності розвитку нозологічних форм, які супроводжуються втратою працездатності та інвалідизацією хворого.

Нами встановлено, що дифузні зміни печінкової тканини та підшлункової залози мають стадійний характер [13, 14].

Перше десятиріччя після Чорнобильської катастрофи супроводжується морфофункціональними змінами гепатобіліарної системи та підшлункової залози, які обумовлені тривалим впливом інкорпорованих радіонуклідів і станом хронічного стресу, внаслідок факту аварії

та існуючих соціально-економічних умов. Радіотоксичний ефект і вплив стресу реалізується високим рівнем перекисного окиснення ліпідів, а також біохімічними зрушеннями: високим рівнем глюкокортикоїдів і катехоламінів. Ці патогенетичні фактори приводять до гіперфункції, а в подальшому, до гіпертрофії печінки. Наростання деструктивно-репаративних процесів у паренхимі супроводжуються проліферативними процесами в сполучнотканинних елементах строми. За допомогою сонографії ці зміни діагностуються як помірна гепатомегалія, збільшення ехогенності печінкової тканини та ознаки розростання сполучної тканини вздовж жовчних шляхів та кровоносних судин.

Встановлено, що на початкових етапах після дії малих доз іонізуючого опромінення зміни функціонального стану печінки проявлялися дезадаптаційними синдромами: субклінічним синдромом зниження секреторної функції печінки та синдромом адаптивної гіперфункції печінки. Виявлено, що зміни лабораторних показників функціонального стану печінки (рівень загального білка, вміст загального білірубіну, активність АлАТ) у ранній період після опромінення мають достовірну регресійну залежність від дози опромінення та періоду перебування на післяаварійних роботах (а саме, у I та III періодах розвитку аварії).

За даними ультрасонографічного дослідження встановлено, що дія іонізуючого випромінення на фоні дистрофічних змін у паренхімі печінки викликає запальний процес в жовчних протоках та призводить до пошкодження судинної системи органу. Так, в УЛНА, хворих на хронічний гепатит, ущільнення жовчних ходів виявляється в 2 рази частіше, ущільнення стінок судин — у 1,4 рази, а гемангіоми — у 2,4 рази частіше, ніж в групах контролю. В УЛНА, хворих на цироз печінки, ущільнення жовчних ходів виявляється у 2,4 рази частіше, ущільнення стінок судин — у 1,5 рази частіше, ніж у контролі. В УЛНА без патології печінки збільшення розмірів печінки виявляється у 2,4 рази частіше, ущільнення жовчних ходів — у 7 разів частіше в порівнянні з контролем.

Тобто, за даними ультразвукового дослідження печінки та жовчовивідної системи в УЛНА на перший план виходить пошкодження жовчовивідної та судинної системи печінки. Висока частота виявлення внутрішньопечінкового холелітіазу та ущільнення жовчних ходів свідчить про значні зміни у співвідношенні компонентів жовчі та ураження епітелію жовчних протоків і біліарного полюсу гепатоцитів [15]. В результаті дії іонізуючого опромінення запальний процес протікає, в основному, у внутрішньопечінкових жовчних протоках на фоні дистрофічних змін у паренхімі печінки з елементами пошкодження її судинної системи.

Дифузні зміни печінки, що трактуються як прояв адаптивно-компенсаторної реакції у вигляді гепатопатії, характеризуються наявністю дистрофічно-склеротичних явищ в стромі печінки з нормальним або зниженим рівнем серин- та треоніндегідратаз, нормальним рівнем аланінамінотрансфераз, без порушення білкової, ліпідної, пігментоутворюючої функції печінки та відсутстністю аутоімунних процесів [16]. Гепатопатія діагностується як самостійно, так і як фон при патології біліарної системи запального генезу. Окрім того, відмічається розвиток сполучної тканини вздовж кровоносних судин та жовчних шляхів, з'являється помірна гепатомегалія і незначне ущільнення печінкової тканини, а також порушення мікроциркуляції. Ми вважаємо, що хронічна гепатопатія є самостійною нозологічною формою. Патоморфологічно цей стан відповідає дифузним змінам печінки дистрофічного характеру.

Встановлено, що характерною особливістю перебігу хронічних дифузних захворювань печінки у даного контингенту осіб у віддаленому періоді є висока частота розвитку печінкової недостатності з перевагою холестатичного синдрому в поєднанні з синдромом цитолізу, про що свідчать біохімічні показники цих синдромів та зміни вмісту глікопротеїдів, преальбуміну та альбуміну. Доведено, що основою порушень функціонального стану печінки є дистрофічні зміни у паренхімі органу, активація ретикулоендотеліальної системи з посиленням фібротичних процесів та порушення стану внутрішньопечінкової гемодинаміки.

Індивідуальна оцінка стану гепатобіліарної системи конкретного пацієнта повинна мати на донозологічному рівні характеристику фази процесу (стан адаптованості, стан адаптації, напруга адаптації, зрив адаптації), на клінічному — верифікацію діагнозу: хронічна гепатопатія, хронічний персистуючий гепатит, хронічний активний гепатит, фіброз, цироз печінки; а також характер патологічного процесу в жовчовивідних шляхах, наявність ускладнень (холестаз, холелітіаз, реактивний панкреатит).

Встановлено, що дія радіаційного фактору призводить до погіршення кровонаповнення печінки та змін внутрішньопечінкової гемодинаміки, які у хворих на хронічний гепатит характеризуються зниженням інтенсивності кровотоку, підвищенням тонусу та зниженням еластичності великих, середніх судин і судин мікроциркуляторного русла; у хворих на цироз печінки — зниженням кровонаповнення та інтенсивності кровотоку в печінці, підвищенням тонусу та склеротичними змінами у внутрішньопечінкових судинах великого та середнього калібру, підвищенням опору артеріальних судин, утрудненням венозного відтоку. Зміни внутрішньопечінкової гемодинаміки (дистонія та зниження еластичності внутрішньопечінкових судин) на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу є функціональними, випереджають появу клінічних симптомів і відіграють суттєву роль у розвитку хронічного гепатиту та цирозу печінки.

Вивчення комплексу глікопротеїдів, преальбуміну та альбуміну дозволило виявити радіоіндуковані зміни білкового спектру сироватки крові в УЛНА, які характеризуються не тільки зниженням вмісту металопротеїдів, а й дисбалансом у їх співвідношенні при патологічному процесі в печінці. Такі зміни в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінення, свідчать про порушення пластичного забезпечення альбумінсинтезуючої функції печінки і функціонування апарату білкового синтезу в гепатоцитах та розвитку печінкової недостатності у даного контингенту осіб.

Характерною особливістю перебігу хронічних дифузних захворювань печінки в УЛНА у віддаленому після аварії періоді є розвиток печінкової недостатності з перевагою холестатичного синдрому в поєднанні з цитолітичним, про що свідчать біохімічні показники цих синдромів та зміни вмісту глікопротеїдів, преальбумінів та альбуміну на фоні дистрофічних змін у паренхімі органу, активації ретикулоендотеліальної системи з посиленням фібротичних процесів та порушення стану внутрішньопечінкової гемодинаміки.

До основних патофізіологічних порушень в гепатобіліарній системі осіб, які постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС, слід віднести порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки, дисфункцію ферментних структур гепатоцитів, внутрішньопечінковий холестаз, який являється складовим компонентом ряду функціональних змін, що формують фактори ризику розвитку холелітіазу (зниження або підвищення рівня жовчних кислот, дискінезію жовчовивідних шляхів, переважно гіпотонічно-гіпокінетичну її форму).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
2. *Дегтярева Л.В., Козлова Т.Г.* Биологические свойства Helicobacter pylori и патология желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, подвергшихся радиационному облучению в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // Под ред. *В.П. Терещенко.* Очерки экологической патологии. - К.: Чернобыльинтеринформ, 1999. — С. 28–52.
3. *Дегтярева Л.В., Якименко Д.М., Нечваленко Е.И.* Клинико-морфологические особенности хронических гастритов у жителей радиационно загрязненных территорий Украины // Чернобыль и здоровье людей: Матер. науч.-практ. конф. — К., 1993. — Ч. 1 — С. 98–99.
4. *Варшавская А.Н., Квитницкая-Рыжова Т.Ю.* Морфометрические показатели слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у ликвидаторов аварии на ЧАЭС разного возраста //Вісник проблем біології і медицини. — 2000. — № 1. — С. 54–60.

5. *Варшавская А.Н., Ступина А.С., Якименко Д.М.* Особенности хеликобактерной инфекции слизистой оболочки желудка у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Актуальные проблемы гастроэнтерологии: Матер. науч.-практ. конф. — К.,2001. — С. 8.
6. *Саркісова Е.О., Якименко.Д.М., Кожура І.М., Орлов М.С.* Особливості реабілітації осіб з захворюваннями органів травлення, які потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи// Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2000. — С. 333–348.
7. *Саркісова Е.О., Соловей Л.М., Якименко Д.М., Незговорова Г.А.* Комплексна терапія виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 2 (16),. — С. 33–36
8. *Konturek P.C., Konturek S.J.* Helicobacter pylori and impaired gastric secretory functions associated with duodenal ulcer and atrophic gastritis // J. Physiol.Pharmacol. — 1997. — Vol. 48, № 3. — P. 365–373.
9. *Фишелева Е.Л.* Helicobacter pylori и злокачественные опухоли желудка // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — Т. 6, № 4. — С. 23–25.
10. Campylobacter pylori-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma/ J.G. Fox, P. Correa, N.S. Taylor et al.// Amer. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 84, №7. — P. 775–781.
11. *Сиппонен К., Сеппала К.* Гастрит — атрофический гастрит — Т-кишечная метаплазия — рак желудка: обратима ли эта последовательность?// Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 2. — С. 30–35.
12. Gastrointestinal diseases among exposed population / *D.M. Yakimenko, G.Z. Moroz, V.P. Tereshenko, L.V. Degtiareva* // Health effects of Chornobyl accident. Eds. *A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Bazyka.* — K.: DIA, 2003. — P. 250–256.
13. *Комаренко Д.І., Швайко О.О.* Ознаки доклінічних та ранніх клінічних форм пошкодження печінки у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2000. — Вип. 30. — С. 225–229
14. Донозоологічні і морбідні порушення гепатобіліарної системи — показники підвищеної чутливості до іонізуючого випромінювання / *Д.І. Комаренко, І.К. Хаєцький, А.П. Бурлака, Е.А. Швайко* // Проблеми радіаційної медицини. — Вип. 7. — К., 2000. — С. 59–63.
15. Заболевания желчевыводящих путей у лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС / *Д.И. Комаренко, Л.П. Соболева, Е.В. Глухенький* и др. // Лік. справа. — 1999. — № 5. — С. 21–23.
16. Изменения активности L-серин- и L-треониндегидратаз в сыворотке крови ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных хроническим бескаменным холециститом / *Д.И. Комаренко, Л.П. Соболева, Л.М. Овсянникова* и др. // Лік. справа. — 1999. — № 4. — С. 8–10.

(Д.І. Комаренко, Д.М. Якименко, Г.З. Мороз, Е.О. Саркісова, А.М. Варшавська)

Розділ 14

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ В РАННЬОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДАХ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Невдовзі після відкриття Конрадом Рентгеном Х-променів, описано перші спостереження за людьми, які мали справу з розробкою або використанням джерел іонізуючого випромінювання (ІВ). В 1911 р. Jacig повідомив про п'ять випадків розвитку лейкемій у робітників уранових родовищ, у 1944 р. в журналі Американської медичної асоціації опубліковано, що американські лікарі помирають від лейкемій в 1,7 разів частіше, ніж інше населення США, а серед американських лікарів — рентгенологи достовірно частіше. Збільшення кількості злоякісних новоутворень у спеціалістів, які працюють з джерелами радіоактивності, вважалось невідворотним наслідком дії ІВ.

Після гострого загального опромінення в дозі більше 1 Зв в кістковому мозку з'являються цитологічні зміни, обумовлені порушенням нормального відновлення клітин крові внаслідок масивної загибелі радіочутливих та швидко проліферуючих стовбурових клітин. Спустошення кісткового мозку пропорційне дозі опромінення, так званий лаг-період триває біля 2 годин, протягом якого суттєво не змінюється число мієлокаріоцитів. Через 6–7 годин після опромінення різко знижується вміст молодих та недозрілих форм всіх паростків кровотворення, в першу чергу, еритроїдного та мієлоїдного, тобто клітин, які активно діляться під час визрівання.

Класичним підтвердженням на користь лейкемогенного ефекту іонізуючого випромінення стали дані спостереження за жителями Хіросіми та Нагасакі, які пережили атомний вибух (хібакуся) і зазнали гострої дії переважно γ-випромінюванням в значних дозах. У хібакуся виявлено достовірно більш високу смертність від пухлинних захворювань в цілому, і від лейкемій, в особливості [1].

Дослідження стану онкологічної захворюваності серед постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи проводиться в провідних наукових центрах України, Росії та Білорусі за активної участі світової наукової спільноти [2]. На даний час отримано масив суперечливих результатів цих досліджень, які свідчать про складність оцінки ризиків за малих доз опромінення. Онкологічна захворюваність серед контингентів постраждалих вважається індикатором медичних наслідків аварії на ЧАЕС і є джерелом стурбованості громадськості, тому оцінки ризику лейкемії серед осіб, які зазнали впливу іонізуючого опромінення у зв'язку з Чорнобильською катастрофою, мають важливе не тільки наукове, а й соціальне значення.

Виникнення пухлин у результаті впливу ІВ відноситься до віддалених радіаційних ефектів. Аналіз десятиліттнього досвіду вивчення наслідків аварії на ЧАЕС показав, що в учасників ЛНА, які отримали дозове навантаження від 25 до 100 сЗв, відмічаються різні стабільні і нестабільні відхилення в показниках білої крові.

Впродовж 20 років здійснювався моніторинг за станом здоров'я всіх категорій населення, яке постраждало внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Приори-

тетними групами для простежування були: особи, які перенесли гостру променеву хворобу різних ступенів (ГПХ); УЛНА, які брали участь в ліквідації наслідків аварії; населення, яке було евакуйоване з 30-км зони; люди, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, та діти, що народилися від потерпілих внаслідок аварії.

За весь період спостереження в динаміці обстежено понад 12 000 осіб, які отримали опромінення в дозовому діапазоні 0,1–1 Зв (УЛНА) і знаходилися під диспансерним наглядом в НЦРМ АМН України. В цій когорті обстежених учасників ЛНА проведено вивчення клітинно-молекулярних механізмів репарації кровотворної, імунної систем та генетичної чутливості в умовах дії опромінення, механізмів розвитку радіоіндукованої онкогематологічної патології (лейкемій та мієлодиспластичного синдрому); особливостей пошкодження кісткової тканини та стовбурових клітин, їх мікрооточення.

Проводився порівняльний аналіз клінічних, морфофункціональних даних елементів гемопоетичної системи в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС в ранньому та віддаленому періодах.

Система гемопоезу у реконвалесцентів гострої променевої хвороби

В результаті аварії на Чорнобильській АЕС 237 осіб отримали опромінення у дозах, що спричинили гостру променеву хворобу. З них 28 осіб, які отримали несумісне з життям опромінення (ГПХ IV ступеню), загинули на протязі 7–96 діб, а інші 209 осіб з різними ступенями опромінення (I–III) перебували під диспансерним наглядом в спеціалізованих медичних установах Росії та України.

Ретроспективно в 1989 році комісією фахівців проведена верифікація діагнозу ГПХ у 237 постраждалих, яка була підтверджена в 134 випадках, з яких: 41 пацієнт мав ГПХ-I, 50 — ГПХ-II, 22 — з ГПХ-III та 21 — ГПХ-IV ступеню. З цього числа 28 осіб померло в гострому періоді променевої хвороби. Результати перегляду випадків ГПХ створили основу реєстру України реконвалесцентів ГПХ. 80 пацієнтів з підтвердженим діагнозом ГПХ проживали в Україні, включаючи 35 осіб з ГПХ-I ступеню, 36 осіб з ГПХ-II ступеню, 9 осіб з ГПХ-III ступеню, а також 91 пацієнт з дозами опромінення до 1 Зв з ГПХ-0 (без кістково-мозгового синдрому).

Перебіг гострої фази ГПХ описаний в багатьох публікаціях, а етапи формування ураження та відновлення стану кровотворної та імунної систем проходили за типовою схемою, однак внаслідок дії комплексу факторів зовнішнього та внутрішнього опромінення встановлені деякі особливості перебігу та проявів клініко-лабораторних ознак дії опромінення у цієї когорти пацієнтів. Так, перш за все, були відсутні чіткі клінічні ознаки опромінення, кістково-мозковий синдром з появою лейкопенії та тромбоцитопенії виявлявся тільки на 5-6 тиждень з моменту дії іонізуючого випромінення, а проявом впливу опромінення, в залежності від дози, були нудота та блювота.

В умовах радіаційного опромінення важливим є аспект імовірності індукуючого впливу радіаційного чинника на реалізацію спадкової схильності до формування патологічного процесу, який може бути причинно пов'язаний з опроміненням. Результати досліджень щодо вивчення імуногенетичної детермінованості індивідуальної радіочутливості біологічної системи, зокрема людини, свідчать про вагомий внесок імуногенетичної компоненти у формування дисфункцій на рівні різних систем організму. Встановлено, що формування індивідуальної чутливості організму до радіаційного опромінення може бути пов'язане з генетичною детермінованістю радіочутливості біологічної системи на рівні тканинних генетичних систем крові, зокрема HLA. Визначені імуногенетичні маркери радіочутливості (HLA-A10; HLA-A28; HLA-B16; HLA-B35; HLA-B38; HLA-DR3, HLA-DR4) і радіорезистентності (HLA-A3; HLA-B7; HLA-B15; HLA-DR2) організму людини на прикладі ГПХ.

У пацієнтів з ГПХ III–IV ступеню симптоми первинної реакції з'являлися вже в перші години, і кістково-мозковий синдром у цієї категорії опромінених поєднувався з променевими ураженнями шкіри, слизових оболонок та внутрішніх органів, що загалом обумовлювало особливу важкість клінічного перебігу, повільне відновлення кровотворення, приєднання інфекційних процесів, розвитку сепсису і як результат - загибель хворих.

Особливості клінічного перебігу гострої фази ГПХ детально простежені та описані в численних публікаціях [3–8], однак великий інтерес продовжує викликати стан кровотворної системи, темпи та строки її відновлення, а також оцінка реалізації стохастичних наслідків з онкогематологічної патології у віддалений період серед цієї категорії пацієнтів.

Впродовж 1987–2003 рр. було проаналізувано стан гемопоезу в залежності від ступеню опромінення в динаміці спостереження через 6–8 місяців, 5–6 і 12–14 років [9].

Клінічний стан у пацієнтів з ГПХ через 6–8 міс. після опромінення характеризувався наявністю різноманітних функціональних відхилень, виразних симптомів астенізації організму, спричинених дією радіації. Більшість пацієнтів на цей час продовжували тривожити загальна слабкість, дуже швидка стомлюваність, порушення сну (здебільшого немотивоване безсоння), головні болі різного ступеню прояву (від нестерпних до помірних), запаморочення, нестабільність кров'яного тиску, болі в кістках та м'язах, особливо, в нижніх кінцівках, п'ятах. Для цієї когорти пацієнтів характерним була виражені прояви функціональної лабільності нервової системи, а саме: наявність постійної роздратованості, немотивована плаксивість, коливання маси тіла (від значної втрати до її різкого збільшення), часом безпричинна поява субфебрильної температури тіла. Характерним для цього періоду було збільшення розмірів печінки у двох третин пацієнтів.

Через 6–8 місяців після опромінення повне відновлення показників периферичної крові визначалося серед пацієнтів ГПХ-0 ступеню і з деякою затримкою у реконвалесцентів ГПХ-I–III ступеню (рис.14.1).

В лейкограмі в цьому ж періоді спостереження визначалися коливання в межах фізіологічних, тільки помірна еозинопенія відмічалася при ГПХ-I ступеня, а також деяке підвищення вмісту лімфоцитів при ГПХ-0 ступеню та моноцитів при ГПХ-0 та ГПХ-III ступеню (рис. 14.2).

Оцінка показників мієлограм в групах реконвалесцентів ГПХ за цей же період часу продемонструвала затримку відновних процесів кістково-мозкового кровотворення в залежності від ступеню опромінення. У всіх обстежених через 6-8 місяців після дії іонізуючого випромінювання клітинність кісткового мозку була зниженою і, якщо в групі ГПХ-0 ступеню цей показник коливався в межах нормативних значень, то вже в групах ГПХ-I та II ступеню він був суттєво нижчим за норму та ГПХ-0 ($p<0,05$). При третьому ступені опромінення (ГПХ-III ст.) мієлокаріоцити в кістковому мозку не визначалися взагалі (рис. 14.3).

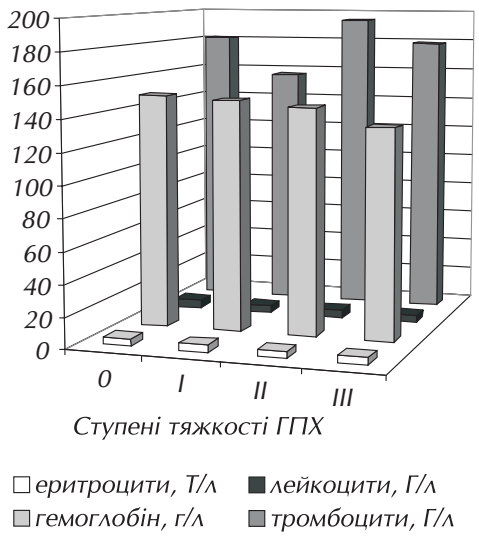


Рисунок 14.1 — Показники периферичної крові у реконвалесцентів ГПХ через 6–8 місяців

Мегакаріоцитарний паросток у пацієнтів з ГПХ-0 ступеню опромінення знаходився в межах нормативних значень, достовірно зменшуючись вдвічі при ГПХ-I ступеню при

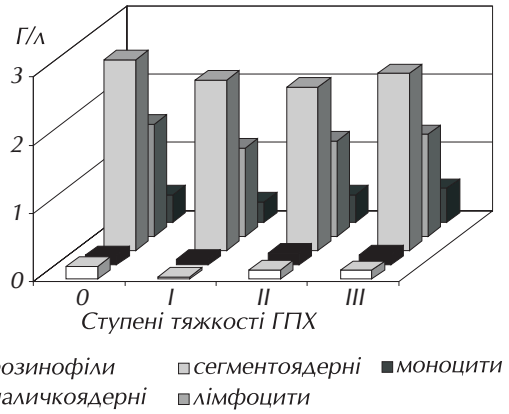


Рисунок 14.2 — Гемограма у пацієнтів з ГПХ через 6–8 міс в залежності від ступеню опромінення

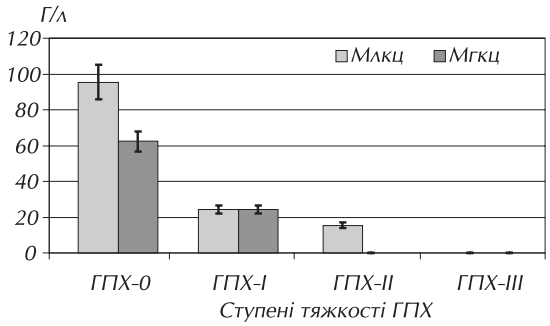


Рисунок 14.3 — Вміст мієлокаріоцитів (млкц) та мегакаріоцитів (мгкц) у пацієнтів з ГПХ через 6-8 міс по опроміненні

майже повній відсутності мегакаріоцитів у пацієнтів з ГПХ-II та III ступеню ($p<0,05$).

Вміст недиференційованих клітин у всіх обстежених не перевищував нормативні показники, однак в групі пацієнтів з ГПХ-III ступеню він підвищувався вдвічі, що свідчить про напруженість відновних процесів в кістковому мозку в цей період.

В цьому періоді привертала увагу до себе наявність диспропорції вмісту недозрілих гранулоцитів кісткового мозку. Так, якщо кількість визріваючих гранулоцитів (промієлоцитів, мієлоцитів) поступово знижувалась, то число зрілих гранулоцитів кісткового мозку (паличкоядерних, сегментоядерних), знижуючись при ГПХ-I в порівнянні з ГПХ-0, не відрізнялось між собою в групах пацієнтів з ГПХ-II та ГПХ-III ступенів ($p<0,05$). Це може вказувати на зниження пулу недозрілих та визріваючих гранулоцитів, затримку процесу визрівання та виходу в периферичну кров зрілих гранулоцитів при опроміненні понад 1 Зв.

На напруженість кістково-мозкових процесів відновлення у відповідь на дію опромінення вказує також вміст еозинофільних гранулоцитів, кількість яких достовірно вища при ГПХ-I.

Вміст лімфоцитів та плазматичних клітин у реконвалесцентів ГПХ-I та ГПХ-II ступеню достовірно вищий у порівнянні з ГПХ-0 та ГПХ-III ступеню. В той же час, кількість моноцитів в групі пацієнтів з ГПХ-0 значно вище від цього показника у обстежених з ГПХ-I та ГПХ-II, збільшуючись при ГПХ-III ($p<0,05$).

Збереженість еритроїдного паростка на всіх рівнях визрівання була характерною для пацієнтів з ГПХ-0 та ГПХ-I, а для ГПХ-II та ГПХ-III ступеню — спустошення на всіх етапах визрівання ($p<0,05$).

Показники периферичної крові реконвалесцентів ГПХ всіх ступенів через 5–6 років після опромінення коливалися в межах фізіологічної норми. При відсутності достовірної розбіжності між значеннями еритроцитів, лейкоцитів, вмістом паличкоядерних та сегментоядерних гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів серед пацієнтів з ГПХ-0, I та II ступеню встановлено підвищення числа тромбоцитів та вмісту еозинофілів при ГПХ-0 (рис. 14.4, 14.5).

Через 12–14 років після опромінення серед пацієнтів з ГПХ всіх ступенів важкості показники периферичної крові утримувались в межах нормативних значень. Однак, число лейкоцитів в групі з ГПХ-0 було достовірно нижчим, а кількість тромбоцитів вища від аналогічних показників при ГПХ-I та II ступеню. (рис. 14.6).

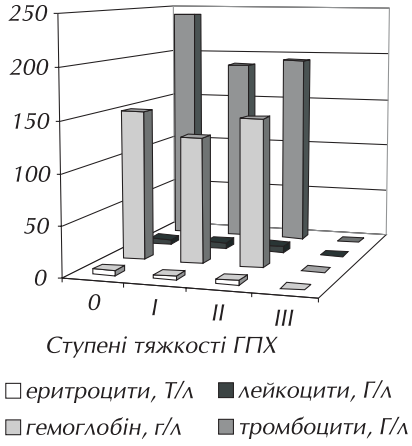


Рисунок 14.4 — Показники периферичної крові у реконвалесцентів ГПХ через 5–6 років

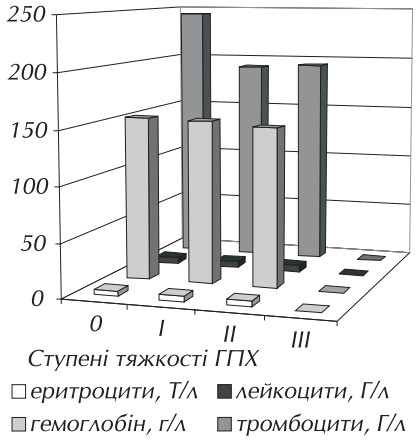


Рисунок 14.5 — Гемограма у реконвалесцентів ГПХ через 5-6 років

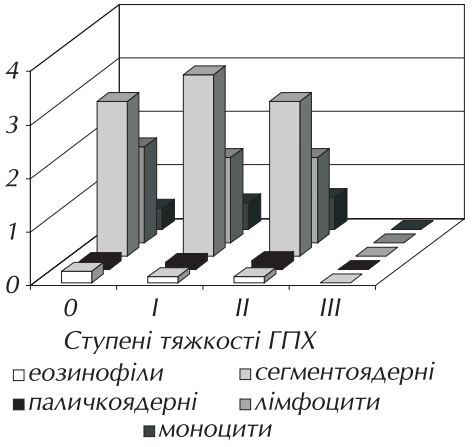


Рисунок 14.6 — Показники периферичної крові у реконвалесцентів ГПХ через 12–14 років

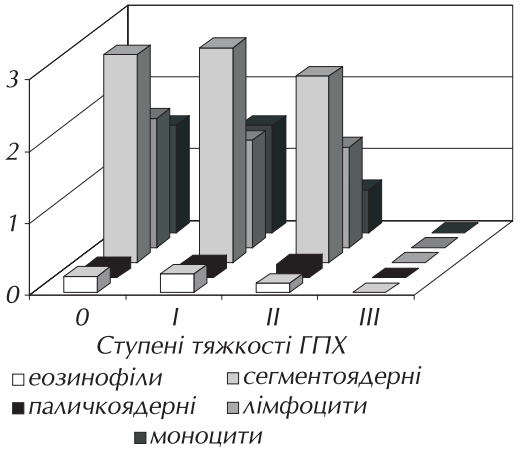


Рисунок 14.7 — Гемограма у реконвалесцентів ГПХ через 12–14 років

Через 5–6 та 12–14 років кістковий мозок характеризувався зниженням клітинності у більшості обстежених зі збереженням співвідношень між клітинними лініями, деяким звуженням еритроїдного паростку (рис. 14.7–14.9).

Протягом всього періоду спостереження визначалися численні якісні зміни в клітинних елементах периферичної крові та кісткового мозку. Для більшості гемопоетичних клітин характерними порушеннями в ядрі та цитоплазмі на всіх стадіях визрівання були: дегрануляція та вакуолізація цитоплазми, фрагментація та гіпосегментація ядер зрілих гранулоцитів, обривчатість країв цитоплазми лімфоцитів, її випинання, аномальні (з одним або двома ядрами) мегакаріоцити з частковим утворенням тромбоцитів, міжклітинні містки в еритроїдних гемопоетичних клітинах, дисоціація визрівання ядра та цитоплазми, тощо (рис. 14.10, див. кольорову вклейку).

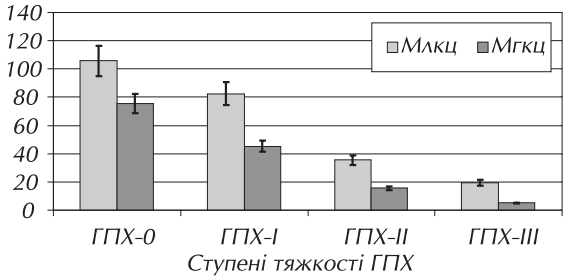


Рисунок 14.8 — Вміст мієлокаріоцитів (млкц) та мегакаріоцитів (мгкц) у пацієнтів з ГПХ через 5–6 років по опроміненні

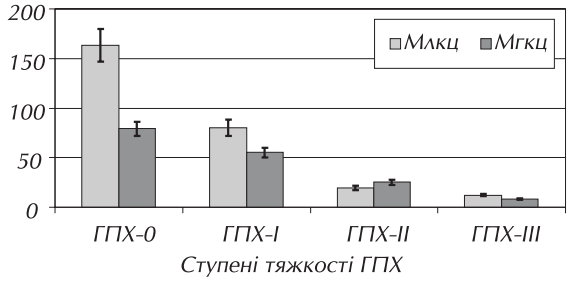


Рисунок 14.9 — Вміст мієлокаріоцитів (млкц) та мегакаріоцитів (мгкц) у реконвалесцентів ГПХ через 12–14 років по опроміненні

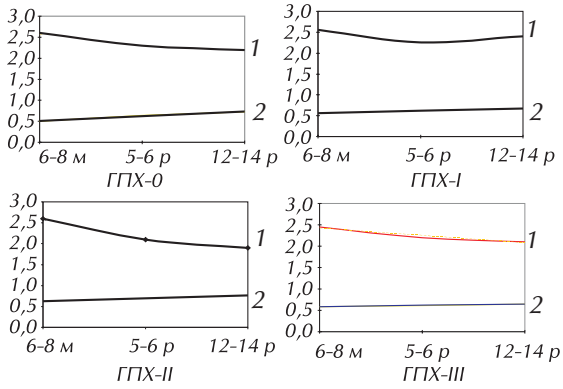


Рисунок 14.11 — Динаміка якісних порушень в гемопоетичних елементах у пацієнтів з ГПХ *(1 — якісні порушення в гранулоцитах; 2 — якісні порушення в лімфоцитах)*

Якісні порушення в гранулоцитах та лімфоцитах кісткового мозку свідчать, що ступінь прояву морфологічних порушень після опромінення не залежить від глибини радіаційного ураження кровотворної системи та її мікрооточення, і такі зміни продовжують зберігатися впродовж всього періоду спостереження, незважаючи на відновлення кількісних показників периферичної крові практично до норми (рис. 14.11).

Для більшості обстежених осіб всіх ступенів опромінення характерним був виражений поліморфізм клітин тромбоцитарної ланки гемопоезу, скупчення тромбоцитів, часто у вигляді макроформ або цілих пластів. Складалося враження, що в периферичну кров надходили цілі шматки цитоплазми мегакаріоцитів, не встигаючи пройти повний цикл визрівання та відшнуровки.

Характер функціонального стану — зниження активності мієлопероксидази, МРО (СГК = 1,65), підвищення активнорсті кислої фосфатази, КФ в гранулоцитах (СГК = 1,2), зниження активності КФ в лімфоцитах (СГК = 0,85) — через 6–8 місяців після опромінення свідчив про розвиток функціональної недостатності клітин та порушення диференціювання в процесі визрівання, що узгоджується з даними Кіндзельського Л.П та співавт. Очевидно, що на ранніх етапах після опромінення морфологічний склад та функціональний стан клітин гемопоезу ще знаходився в процесі відновлення, на темпи якого впливали величина отриманої дози та генетична детермінованість організму. У подальшому функціональні процеси в елементах гемопоезу відновлювались.

На ступінь пригнічення кістково-мозкового кровотворення вказує дослідження функціональної активності гемопоетичних клітин-попередників (CFU-GM). Так, ефективність клонування клітин кісткового мозку через 6–8 місяців після опромінення була низькою і дорівнювала $12{,}66\pm0{,}6\times10^3$ при ГПХ-I ступеню опромінення та $9{,}4\pm2{,}6\times10^3$ при ГПХ-II ступеню. Колонії у більшості складалися з бластів, мієлоцитів та визріваючих нейтрофільних гранулоцитів, інколи з моноцитів та макрофагів. Характерною для ГПХ була наявність

великої кількості еозинофільних та еозинофільно-нейтрофільних колоній, які складалися з еозинофілів, нейтрофілів різного ступеню визрівання та макрофагів, що може пояснювати деяке підвищення числа еозинофілів в периферичній крові та в кістковому мозку (рис. 14.12, див. кольорову вклейку).

Через 5–12 років після опромінення клонування клітин-попередників показало, що в групах пацієнтів з ГПХ-I та ГПХ-II ступеню у більшості з них було виявлено підвищення активності колонієформування ($38,5\pm3,6\times10^3$ та $30,0\pm5,4\times10^3$, відповідно). Морфологічний склад колоній включав клітини-попередники нейтрофільних гранулоцитів та макрофагів. Лише у 5 пацієнтів з ГПХ-II ступеню залишалася перевага еозинофільно-нейтрофільних та макрофагальних колоній.

За даними мієлограм у пацієнтів з верифікованим діагнозом ГПХ, обстежених через 8–12 років після аварії, зареєстровано збільшення середнього індексу визрівання нейтрофільних гранулоцитів (0,99±0,12; контроль — 0,71±0,04; $p<0,01$; норма — 0,5–0,9), що у сполученні з визначеною гіпоклітинністю кісткового мозку свідчило про підвищений вихід зрілих клітин гранулоцитарної ланки з КМ та виснаження гранулоцитарного резерву. Збільшена потреба у зрілих клітинах призводить до того, що частина клітин-попередників підлягає термінальному диференціюванню, через що не використовується в повній мірі їх проліферативний потенціал. Це зумовило низьку ефективність колонієутворення (ЕКУ) мононуклеарів КМ у пацієнтів з ГПХ I–III ступеня на 14-ту добу клонування при збільшенні частки проліферуючих гранулоцитів у мієлограмі. Збільшення впродовж подальшого клонування ЕКУ до рівня контролю, яке ми спостерігали, можливе лише за рахунок підвищеного виходу в проліферацію плюрипотентних стовбурових клітин та їх найближчих нащадків. Підвищений вихід у проліферацію плюрипотентних клітин-попередників є одним з механізмів, який забезпечує функціонування гемопоезу після дії ІР в високих дозах як на ранніх, так і на пізніх післярадіаційних етапах.

Результати проведених культуральних досліджень в осіб з діагнозом ГПХ, спричиненої наслідками аварії на ЧАЕС, дозволило встановити факт підвищення концентрації в периферичній крові клоногенних клітин-попередників грануломоноцитопоезу (рис. 14.13).

Одним з імовірних пояснень підвищеної ЕКУ мононуклеарів периферичної крові осіб з діагнозом ГПХ можуть бути зміни в структурі кровотворного мікрооточення, які виявлені при ультраструктурному дослідженні їх кісткового мозку. При електронній мікроскопії кісткового мозку у більшості реконвалесцентів ГПХ відзначали різний ступінь деформації рельєфу паростків ендотеліальних клітин, формуючих стінки синусоїдів, що характеризувався слабкою нерівністю та відщепленням брилець цитоплазми та фрагментацією паростків і вивільненням тіл ендотеліальних клітин з ядрами. Місцями ендотелій втрачав плазмолему, зазнаючи цитолізу. Під час фрагментації паростків ендотеліоцитів у просвіти синусоїдів потрапляли фрагменти некротизованих клітин гемопаренхіми, поодинокі органоїди та включення (рис. 14.14). Відзначались дефекти неперервності стінок синусоїдів (відростків ендотеліоцитів), початкові явища фагоцитозу в них і навіть ознаки цитофагоцитозу та подальшого некрозу цілих клітин усередині ендотеліоцитів.

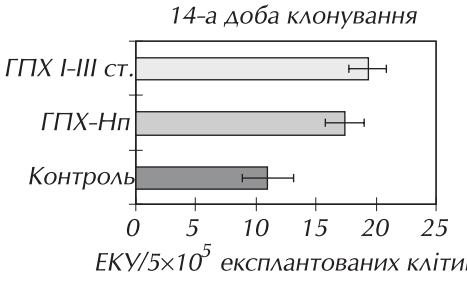


Рисунок 14.13 — Ефективність клонування циркулюючих в периферичній крові клітин-попередників грануломоноцитопоезу в осіб з діагнозом ГПХ у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС (Нп означає непідтверджена)

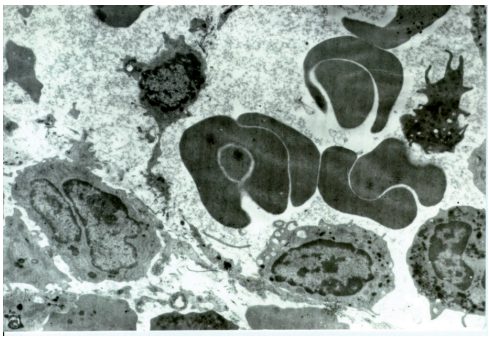


Рисунок 14.14 — Електронна мікрофотограма. ×5500. Хворий Н., ГПХ-Нп. Початок фрагментації відростків ендотеліоцитів стінки синусоїда

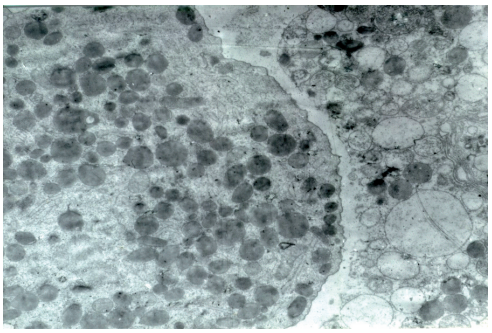


Рисунок 14.15 — Електронна мікрофотограма. ×16500. Гіпергранулярність та гомогенізація гранул в одному промієлоциті, глибока дискомплексація, гранулолізис та плазмоліз іншого промієлоциту

Ультраструктурна дефектність елементів мікрооточення кісткового мозку (КМ) в осіб з діагнозом ГПХ, а саме: фрагментація відростків ендотеліальних клітин, порушення неперервності стінок синусоїдів, може сприяти тому, що в порожнини синусоїдів, а потім і в периферичну кров цих осіб потрапляє надмір клітин-попередників грануломоноцитопоезу. Це явище може стосуватись також і інших уніта поліпотентних клітин стовбурового пулу. Посилена міграція гемопоетичних клітин-попередників в периферичну кров може мати істотне значення в зменшенні кровотворного стовбурового пулу в осіб, що перенесли ГПХ внаслідок аварії на ЧАЕС.

Ультраструктурні елементи гемопаренхіми КМ через 10–15 років після аварії на ЧАЕС при електронній мікроскопії виявляли ознаки дефектності. Дистрофія елементів гемопаренхіми спостерігалась переважно в клітинах гранулоцитарної низки (рис. 14.15). Найчастішими змінами в цих клітинах були порушення визрівання та дефекти структури специфічного гранулярного апарату. Відмічались прояви некрозу клітинних елементів в осіб з ГПХ I–III ступеня, виражені в період віддалених наслідків значно менше, ніж в період відновлення. Одночасно реєстрували цитофагоцитоз клітин та їх фрагментів макрофагами, котрі самі зазнавали дистрофії та некробіозу. Фагоцитарні функції макрофагів частково здійснювали клітини ендотелію синусоїдів та капілярів.

Морфологічні зміни клітин гранулоцитарно-макрофагальної ланки гемопоезу в учасників ЛНА на ЧАЕС, реконвалісцентів ГПХ відзначались також під час їх вивчення на світлооптичному рівні. Найбільш типовими якісними змінами в мієлоїдних елементах через 10–15 років після аварії на ЧАЕС були гіпо- та гіперсегментація, фрагментація ядер, мозаїчність розподілу гранулярного апарату нейтрофільних гранулоцитів. Ці ознаки в опромінених осіб вірогідно відрізнялись від таких осіб контролю. Рідше зустрічалися вакуолізація ядер і цитоплазми нейтрофільних гранулоцитів, аномальна форма ядра та рясна азурофільна зернистість у цитоплазмі моноцитів.

Визначено, що тривале напруження процесів компенсації пострадіаційних порушень у гранулоцитарно-макрофагальній ланці системи кровотворення, яке супроводжується зменшенням об'єму стовбурового пулу у реконвалесцентів ГПХ, може спричинити зрив потенціалу стовбурових клітин до диференціації та їх неопластичну трансформацію.

Оцінка показників колонієутворення у реконвалесцентів ГПХ в ранньому та віддаленому періоді після опромінення може свідчити про коливання активності стромальних клітин-попередників від практично повного пригнічення до цілковитого відновлення. Така зміна проліферативного пулу клітин в залежності від часу, який пройшов після опромінення,

свідчить про наявність тотальної депресії кровотворення під дією іонізуючого опромінення на рівні стовбурової клітини.

Оцінка трепанобіоптатів кісткового мозку показала, що стан гемопоезу та його мікрооточення залежить від ступеню опромінення. Так, при ГПХ-0 ступеню співвідношення між гемопоетичним та жировим кістковим мозком було 1:1 або 2:1. Мегакаріоцитарний паросток, як правило, гіперплазований з численними 1–2-ядерними мегакаріоцитами та поодинокими мегакаріоцитами з 2–5 ядрами. Цитоплазма мегакаріоцитів вирізнялася, незважаючи на збільшене число попередників тромбоцитів, відносною незрілістю та частковою відшнуровкою тромбоцитів. Поява переважаючої кількості 1–2-ядерних мегакаріоцитів, які є більш молодими, є свідченням процесів затримки визрівання цих клітин і внаслідок цього недостатнього числа тромбоцитарних пластинок в периферичному руслі.

В ділянках, представлених гемопоетичним кістковим мозком, реєструвалися гранулоцити на всіх стадіях визрівання — від недозрілих до зрілих. Іноді визначалися поодинокі скупчення, які представляли комплекси невеликого числа недозрілих, визріваючих та зрілих гранулоцитарних клітин.

Еритроїдний паросток представляли скупчення островків еритроїдних клітин з підвищеною кількістю базофільних еритробластів, що свідчило про деяку затримку визрівання еритроцитарних попередників. Для цієї категорії пацієнтів з ГПХ характерним був розвиток незначного ступеню ретикулярного фіброзу та фібробластів, які реєструвалися в окремих ділянках кісткового мозку.

Для пацієнтів з ГПХ-I ступеня характерною була гіпоклітинність кісткового мозку в більшості обстежених з переважанням жирового мозку над гемопоетичним. Мегакаріоцитарний паросток представлений поодинокими молодими формами — 1–2-ядерними мегакаріоцитами за повної відсутності зрілих попередників тромбоцитів (5–6 сегментоядерних мегакаріоцитів). В гемопоетичній тканині — недозрілі гранулоцити, скупчення лімфоцитів, еритроїдних острівців, розростання фібробластів та розвиток ретикулінового фіброзу.

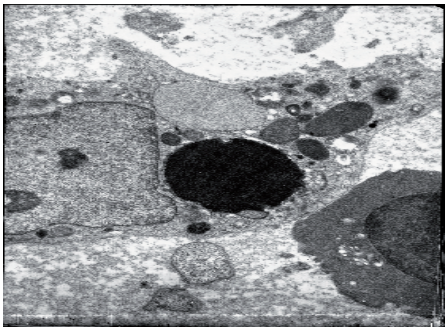
При ГПХ-II ступеню кістковий мозок залишається малоклітинним, відмічається переважання жирового над гемопоетичним з островками незрілих гранулоцитів, макрофагів і лімфоцитів та еритроїдних клітин. При цій стадії опромінення для кісткового мозку характерний виражений ретикуліновий фіброз строми. Кісткові балки витончені, досить часто реєструються кістяні уламки.

Згодом через 5–6 та 12–14 років після опромінення в гістологічних препаратах кісткового мозку відмічається перевага жирового кісткового мозку над гемопоетичним з досить значним розвитком фіброзу (рис. 14.16, див. кольорову вклейку). Кістково-мозкові балки витончені з ділянками щільного фіброзу з переважанням фіброретикулярної тканини, місцями з грубоволокнистою структурою. У всіх пацієнтів, які перенесли ГПХ, незалежно від ступеню опромінення, спостерігалася гіпоплазія гемопоетичного кісткового мозку з ознаками заміщення його жировим. Гемопоетичний кістковий мозок характеризувався зниженням вмісту гранулоцитарного та еритроїдного паростків, підвищенням вмісту лімфоретикулярних елементів та лімфоцитів.

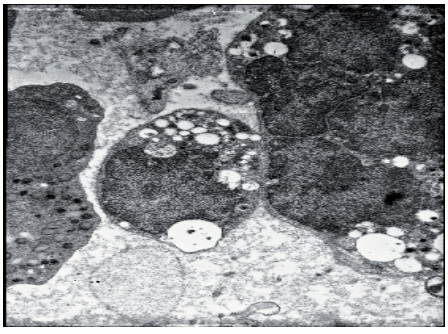
Електронно-мікроскопічні дослідження елементів гемопоезу підтвердили наявність змін на ультраструктурному рівні в кровотворних клітинах, виражені в елементах всіх паростків кровотворення.

В ранньому періоді після аварії в гранулоцитах та лімфоцитах виявлено різноманітний спектр змін, і перш за все, в ядерному апараті клітин. В молодих клітинах, які здатні до мітотичного поділу, відмічалися зміни в структурі хроматину у вигляді пластівчастоподібної маси, ядерця визначалися великими розмірами. В клітинах, які втратили здатність до поділу, реєструвалася гіперконденсація хроматину, часто з утворенням 1–3 локальних електроно-

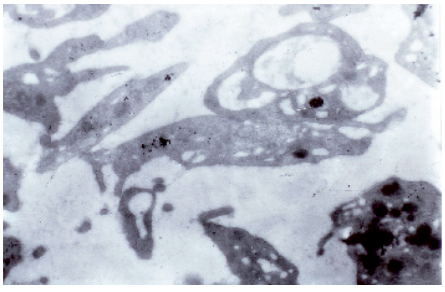
прозорих зон, так званих ядерних вакуоль. В частині клітин — цитоплазмі гранулоцитів виявлялися первинні та вторинні гранули, але частіше зустрічалися дегранульовані клітини з вакуолізованою цитоплазмою. Подекуди вакуолі навіть деформували ядро гранулоцитів. Інколи зустрічалися гранулоцити з майже зруйнованим ядром та цитоплазмою. Однак у деяких з них у цитоплазмі знаходили цілком збережені мікроорганізми, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунітету. Стан еритропоезу характеризувався частковим збереження еритроїдних елементів, однак в кістковому мозку зустрічалися острівці еритропоезу, які відрізнялися від норми малочисельністю еритроїдних елементів навкруг макрофага (рис. 14.17).



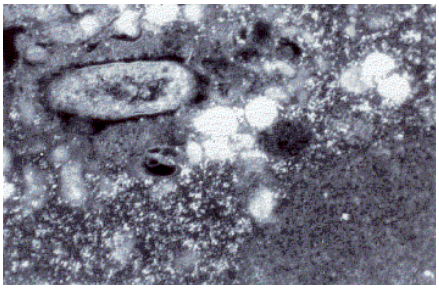
Острівець гемопоезу та макрофаг



Деформація ядер та цитоплазми гранулоцита



Вакуолізація та дегрануляція тромбоцита



Дегенеративні зміни гранулоцита

Рисунок 14.17 — Електрономікрофотографії клітин кісткового мозку хворого на ГПХ. ×15000

В лімфоцитах спостерігалось збільшення розмірів ядра, перерозподіл хроматину по всій площині ядра, збільшення товщини ядерної мембрани, тощо. В цитоплазмі спостерігалися ультраструктурні зміни, які свідчили про пригнічення внутрішньоклітинного метаболізму. При цьому спостерігалися зміни в органелах, а саме: набухання рибосом, дезорганізована конфігурація мітохондрій, дезорганізація мітохондріальних мембран, формування мієліноподібних структур.

З метою виявлення нових критеріїв тяжкості ГПХ ми провели ретроспективний аналіз динаміки показників периферичної крові в гострому періоді після опромінення у 71 хворого. Із цього числа 32 пацієнти перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) 1 ступеня тяжкості, 31 — ГПХ II ст. і 8 — ГПХ III ст. Цей аналіз показав, що такі відомі діагностичні критерії ГПХ, як вміст лімфоцитів на 3–6 і лейкоцитів на 8-9 добу після опромінення, дозволяють правиль-

но прогнозувати ГПХ I ст. тяжкості, відповідно, лише в 57,2 і 33,3%, ГПХ II ст. тяжкості — в 64,0 і 55,6%, ГПХ III ст. тяжкості — в 57,1 і 28,6% випадків. Причому помилка у бік діагностики ГПХ більш легкого ступеня тяжкості становила за критерієм лімфоцитів 32,1% для всіх осіб з ГПХ і по лейкоцитах 47,3%. Тому, в якості додаткових критеріїв, були визначені наступні показники: час першого зниження гранулоцитів до 2,0 (нижня границя норми), 1,0 (початок агранулоцитозу) і 0,5 Г/л ("день 500 нейтрофілів", згідно А.В. Барабанової і співав., 1986), мінімальні значення гранулоцитів і час настання максимально вираженої гранулоцитопенії, час зниження тромбоцитів до 100 (рівень тромбоцитопенії, застосовуваний у класифікації ГПХ, за Гуськовою А.К. і співавт., 1987), а також 50 і 30 Г/л (критичний діапазон, при досягненні якого різко зростає небезпека спонтанних кровотеч і крововиливів), мінімальні значення тромбоцитів і час настання максимально вираженої тромбоцитопенії, мінімальні значення лімфоцитів і початок еритроцитопенії.

За допомогою статистичного аналізу ANOVA (ANalysis Of VAriances) була виявлена висока ступінь вірогідності міжгрупових розходжень ($F=39,4$; $p<0,001$) показника часу після опромінення, коли кількість гранулоцитів знижувалась до 2,0 Г/л: ГПХ I ст. — 26,7±7,6 (Тут и далі середня±стандартне відхилення) день, ГПХ II ст. — 13,3±6,4 і ГПХ III ст. — 8,8±4,6 добу. Час першого зниження гранулоцитів до 1,0 Г/л був тим коротшим, чим вище ступінь тяжкості ГПХ ($F=29,9$; $p<0,001$): ГПХ I ст. — 30,9±6,7 діб, ГПХ II ст. — 19,2±6,5 діб і ГПХ III ст. — 14,3±5,3 доби. Аналогічна достовірна закономірність змін виявлена у показнику часу досягнення гранулоцитами вмісту 0,5 Г/л: ГПХ I ст. — 31,8±3,1, ГПХ II ст. — 24,2±5,0 і ГПХ III ст. — 15,8±5,1 доби ($F=26,3$; $p<0,001$). Середні значення мінімального вмісту гранулоцитів у периферичній крові в період розпалу ГПХ у пацієнтів групи ГПХ I ст. становили 0,72±0,45, а ГПХ II ст. — 0,05±0,08 Г/л, тоді як у всіх хворих ГПХ III ст. вони дорівнювали нулю ($F=42,2$; $p<0,001$). Максимально виражена гранулоцитопенія наставала в групі ГПХ I ст. на 36,1±4,2 добу, ГПХ II ст. — 28,7±4,2 і ГПХ III ст. — 22,4±2,7 добу ($F=47,8$; $p<0,001$).

Показники часу зниження числа тромбоцитів периферичної крові до певних значень залежали від ступеню тяжкості ГПХ. Так, зниження тромбоцитів до 100 Г/л наступало в пацієнтів ГПХ I ст. на 23,1±4,8 добу, ГПХ II ст. — на 15,3±3,4 і ГПХ III ст. — на 10,4±2,2 добу ($F=43,3$; $p<0,001$); до 50 Г/л, відповідно, на 25,6±4,7, 18,1±3,1 і 13,1±0,7 добу ($F=41,5$; $p<0,001$); до 30 Г/л на 28,0±4,2, 20,9±3,7 і 14,1±1,5 добу ($F=37,9$; $p<0,001$), до мінімальних значень на 29,4±5,1, 26,3±4,1 і 21,5±5,4 добу ($F=4,1$; $p<0,01$). Мінімальні значення тромбоцитів у хворих ГПХ I ст. становило 35,8±24,2, ГПХ II ст. — 9,9±6,1 і ГПХ III ст. — 3,3±2,7 Г/л ($F=23,0$; $p<0,001$).

Високу вірогідність міжгрупових розходжень демонстрували середні значення мінімального вмісту числа лімфоцитів у періоді розпалу ГПХ: ГПХ I ст. — 0,57±0,22, ГПХ II ст. — 0,22±0,12 і ГПХ III ст. — 0,14±0,07 Г/л ($F=40,4$; $p<0,001$), натомість як показник часу настання максимально вираженої лімфоцитопенії вірогідно не розрізнявся між різними ступенями тяжкості ГПХ: ГПХ I ст. — 28,7±8,3, ГПХ II ст. — 26,3±5,6 і ГПХ III ст. — 23,3±4,0 добу ($F=2,3$; $p>0,05$).

Із всіх показників, що стосуються динаміки еритроцитів під час ГПХ, достовірні розходження отримані лише для часу початку реєстрації еритроцитопенії: ГПХ I ст. — 23,0±10,2, ГПХ II ст. — 15,9±8,0 і ГПХ III ст. — 12,1±6,5 доба ($F=6,2$; $p<0,01$) (табл. 14.1).

Описані вище показники, в силу високої вірогідності їхніх розходжень у групах обстежених пацієнтів, запропоновано використати як критерії ступеню тяжкості ГПХ. Для цього емпіричним шляхом, базуючись на 95% довірчому інтервалі, були визначені діапазони значень цих критеріїв для ГПХ I–III ступеня тяжкості. Як видно з табл. 14.1, імовірність помилкового діагнозу ГПХ була значно меншою, ніж при використанні таких критеріїв, як вміст лімфоцитів на 3–6-й і лейкоцитів на 8–9-й день після опромінення.

Таблиця 14.1 — Показники, які можуть бути використані як діагностичні критерії ступеня тяжкості ГПХ

Показники	ГПХ I ст. n=32	ГПХ II ст. n=31	ГПХ III ст. n=8
Час зниження гранулоцитів до 2 Г/л, доба	19–33	8–18	6–7
Час зниження гранулоцитів до 1 Г/л, доба	29–41	18–28	9–17
Час зниження гранулоцитів до 0,5 Г/л, доба	32–42	23–31	12–22
Час зниження гранулоцитів до мінімальних значень, доба	34–44	26–33	17–25
Мінімальний вміст гранулоцитів, Г/л	0,3–1,5	0–0,3	0
Час зниження тромбоцитів до 100 Г/л, доба	20–34	13–19	6–12
Час зниження тромбоцитів до 50 Г/л, доба	22–36	15–21	12–14
Час зниження тромбоцитів до 30 Г/л, доба	26–35	18–25	13–17
Час зниження тромбоцитів до мінімальних значень, доба	32–44	25–31	16–24
Мінімальний вміст тромбоцитів, Г/л	20–80	10–20	0–8
Мінімальний вміст лімфоцитів, Г/л	0,41–1,10	0,21–0,40	0,1–0,2
Початок еритроцитопенії, доба	10–13	14–24	25–35

Для кількісного опису залежності від радіаційного фактора темпу елімінації гранулоцитів і тромбоцитів з периферичної крові був проведений візуальний аналіз індивідуальних кривих динаміки цих формених елементів у реконвалесцентів ГПХ. Виявлено, що в суміжні групи хворих, тобто ГПХ I ст. і ГПХ II ст., ГПХ II ст. і ГПХ III ст., входили пацієнти зі схожою графічною динамікою гранулоцитів і тромбоцитів. У деяких випадках міжгрупові розбіжності графіків були менш виражені, ніж внутрішньогрупові. Цей факт свідчив про те, що клінічна картина тяжкості ГПХ не завжди чітко відповідала гематологічній. Для визначення груп пацієнтів з подібною по тяжкості гематологічною картиною був застосований ієрархічний кластерний аналіз, а в якості параметрів використані мінімальні значення, до яких знижувалися гранулоцити і тромбоцити в період розпалу хвороби, і термін від моменту опромінення до досягнення зазначеними форменими елементами цих значень у периферичній крові. В результаті аналізу були отримані чотири кластери (групи) пацієнтів по гранулоцитах і три по тромбоцитах (рис. 14.18).

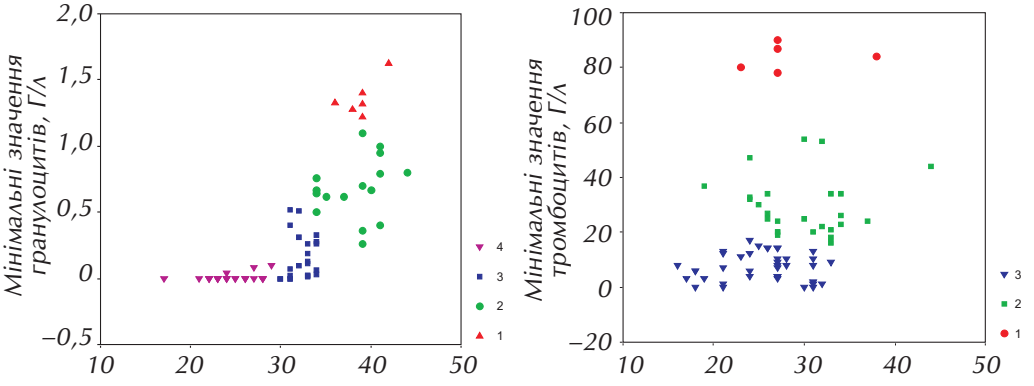


Рисунок 14.18 — Кластери, що поєднують хворих ГПХ різного ступеня тяжкості по мінімальному вмісту гранулоцитів і тромбоцитів і часу настання максимальної гранулоцитопенії (лівий) і тромбоцитопенії (правий)

В 1-й кластер увійшли 6 пацієнтів ГПХ I ст., у яких гранулоцитопенія була найменш вираженою (1,22–1,63 Г/л) і наступала в строки від 36 до 42 днів. Другий кластер поєднував одного реконвалесцента ГПХ II ст. і 15 хворих ГПХ I ст. Число гранулоцитів у них знижувалося до 0,26–1,10 Г/л на 34–44-й день після опромінення. Популяцією 3-го кластера були 10 хворих ГПХ I ст. і 13 — ГПХ II ст. У декількох пацієнтів цієї групи в периферичній крові спостерігалася повна відсутність гранулоцитів, в решти вони не перевищували 0,52 Г/л. До своїх мінімальних значень гранулоцити знижувалися за 30–34 дні. Четвертий кластер складався з 24 осіб, 8 з яких перенесли ГПХ III ст. і 16 — ГПХ II ст. Це була найважча група хворих: за період від 17 до 29 днів у більшості постраждалих гранулоцити знижувалися до нуля.

Своїм якісним і кількісним складом пацієнтів кластери, розраховані за мінімальним числом тромбоцитів і часу їхнього досягнення, відрізнялись від "гранулоцитарних" кластерів. Так, в 1-й кластер входили 5 хворих ГПХ I ст., у яких число тромбоцитів знижувалося до 78–90 Г/л у строки 23–38 днів. Другий кластер складався з 23 пацієнтів ГПХ I ст. і 3 ГПХ II ст. з мінімальним вмістом тромбоцитів 16–54 Г/л, що припадає на 19–44 день після опромінення. До складу 3-го кластера входили 4 пацієнти ГПХ I ст., 27 — ГПХ II ст. і 8 — ГПХ III ст. Мінімальні цифри тромбоцитів в них не перевищували 17 Г/л з 16 по 33-й день. Якщо "гранулоцитарні" кластери рівною мірою вірогідно розрізнялися між собою як по середньому мінімальному вмісту гранулоцитів, так і за часом настання максимальної гранулоцитопенії, то відмінності "тромбоцитарних" кластерів по середніх цифрах мінімального вмісту тромбоцитів були більш істотними, ніж за часом настання граничної тромбоцитопенії.

Після визначення складу кластерів був проведений аналіз індивідуальних кривих динаміки гранулоцитів і тромбоцитів на предмет визначення характеру залежності, яка б описувала поводження кривої від моменту опромінення до досягнення мінімальних значень даних показників крові. Аналіз кривих гранулоцитів і тромбоцитів в 70 хворих ГПХ показав, що найбільш підходящою моделлю була квадратична залежність, описувана формулою $Y=b_0 + b_{1\times}x + b_{2\times}x^2$, де Y — вміст форменого елемента в Г/л, x — час від початку опромінення в днях, а b_0, b_1, b_2 — константи. Значення констант для кожногоз гранулоцитарних і тромбоцитарних кластерів наведені в табл. 14.2.

Для кожного кластеру на певні доби після опромінення за точками середніх значень гранулоцитів і тромбоцитів були побудовані графіки динаміки змін цих формених елементів у периферичній крові, а потім методом нелінійної регресії визначені криві квадратичної залежності кожного з кластерів (рис. 14.19).

Таблиця 14.2 — Значення констант квадратичної залежності для кожного з "гранулоцитарних" і "тромбоцитарних" кластерів

Кластери	Константи			Формула
	b_0	b_1	b_2	
		"гранулоцитарні"		
1	9,00	–0,35	0,004	$Y = 9{,}00 - 0{,}35 \times x + 0{,}004 \times x^2$
2	6,09	–0,23	0,002	$Y = 6{,}09 - 0{,}23 \times x + 0{,}002 \times x^2$
3	5,51	–0,26	0,003	$Y = 5{,}51 - 0{,}26 \times x + 0{,}003 \times x^2$
4	6,11	–0,19	0,002	$Y = 4{,}90 - 0{,}34 \times x + 0{,}006 \times x^2$
		"тромбоцитарні"		
1	518	–21,4	0,25	$Y = 518 - 21{,}4 \times x + 0{,}25 \times x^2$
2	417	–20,6	0,28	$Y = 417 - 20{,}6 \times x + 0{,}28 \times x^2$
4	296	–16,6	0,23	$Y = 296 - 16{,}6 \times x + 0{,}23 \times x^2$

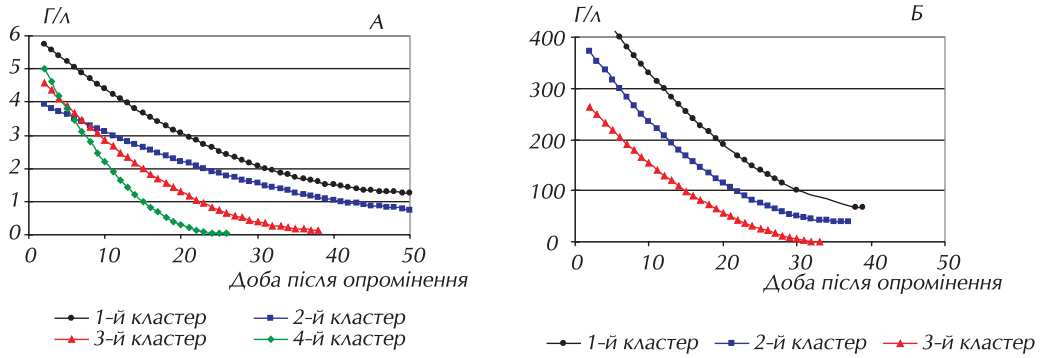


Рисунок 14.19 — Лінії квадратичної залежності для гранулоцитарних (А) і тромбоцитарних (Б) кластерів

Одержані лінії в рамках квадратичної залежності для кожного кластеру були зіставлені методом накладення з реальними кривими динаміки гранулоцитів і тромбоцитів (рис. 14.20, 14.21) і дали задовільний результат збігу за більшістю точок, особливо за точками найменших значень гранулоцитів і тромбоцитів. Це свідчить про коректність виявленої математичної залежності змін вмісту в периферичній крові гранулоцитів і тромбоцитів після опромінення, а також запропонованого способу визначення цієї залежності, який базується на об'єднанні хворих у групи (кластери) за ознакою мінімального вмісту в периферичній крові формених елементів і терміном прояву якнайменшої цитопенії.

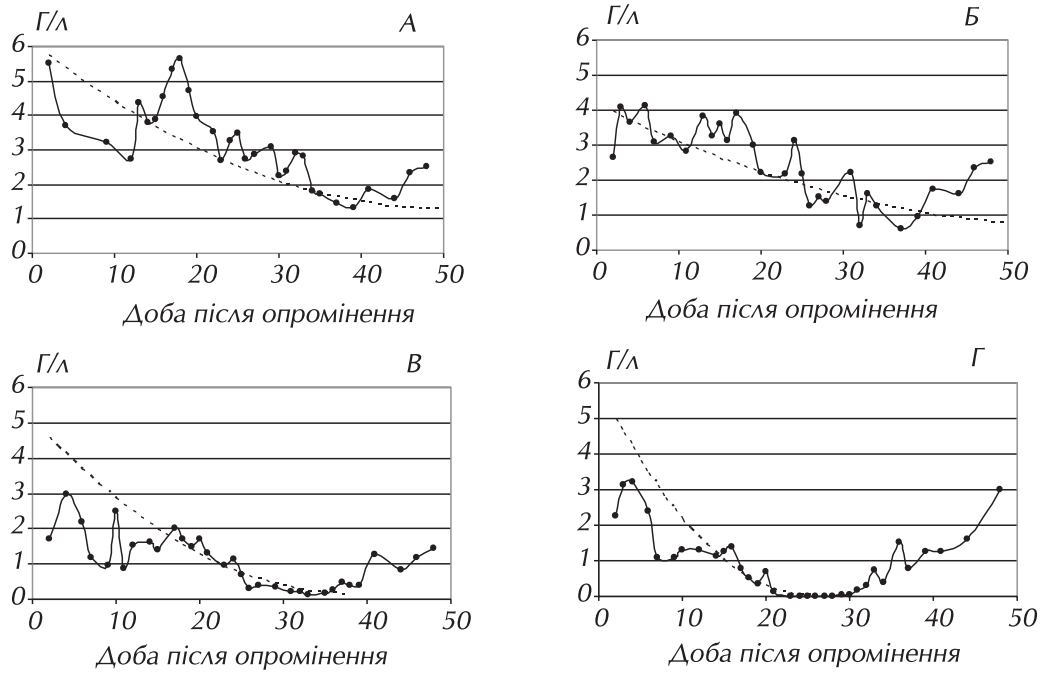


Рисунок 14.20 — Графічне зіставлення індивідуальної динаміки вмісту різних кластерів гранулоцитів у периферичній крові хворих з ГПХ (суцільна лінія) з лінією квадратичної залежності (пунктирна лінія): А — хворого з ГПХ I ст. (кластер 1); Б — хворого з ГПХ I ст. (кластер 2); В — хворого з ГПХ II ст. (кластер 3); Г — хворого з ГПХ III ст. (кластер 4)

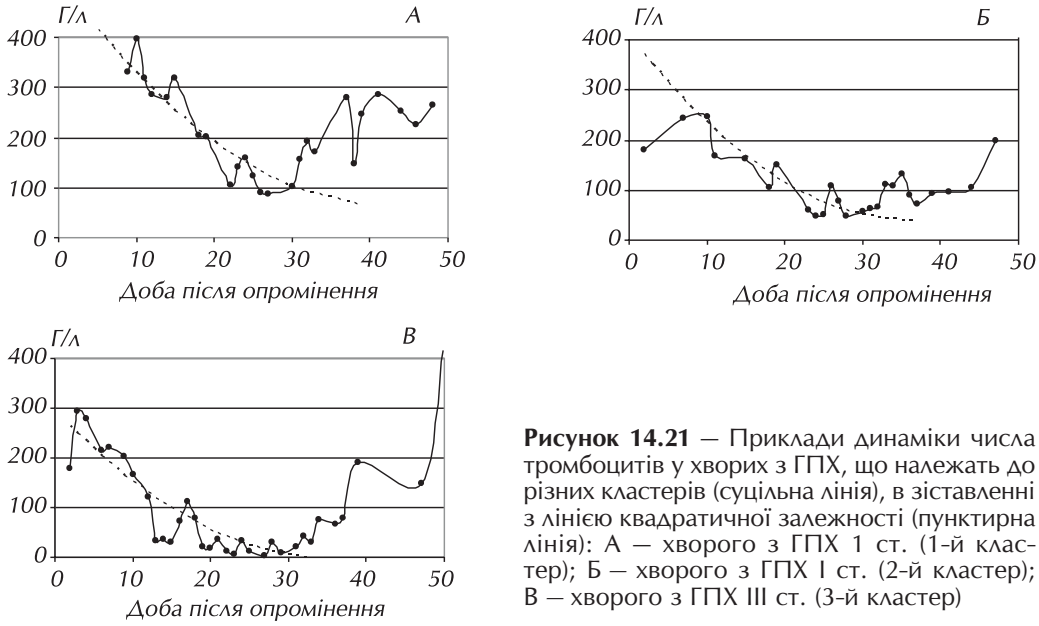


Рисунок 14.21 — Приклади динаміки числа тромбоцитів у хворих з ГПХ, що належать до різних кластерів (суцільна лінія), в зіставленні з лінією квадратичної залежності (пунктирна лінія): А — хворого з ГПХ 1 ст. (1-й кластер); Б — хворого з ГПХ I ст. (2-й кластер); В — хворого з ГПХ III ст. (3-й кластер)

Таким чином, вивчення динаміки числа гранулоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів і еритроцитів периферичної крові (ПК), в гострому періоді променевої хвороби дозволило розробити додаткові діагностичні критерії діагностики ступеня важкості останньої та рекомендувати для впровадження їх в практику радіаційної медицини. Представлені рівняння квадратичної залежності можуть бути використані, по-перше, для прогнозування зміни числа гранулоцитів і тромбоцитів по їхніх значеннях у перші дні після опромінення, по-друге, для реконструкції картини крові, якщо в силу різних причин аналізи крові бралися в пацієнта нерегулярно, а звідси, і експертного підтвердження наявності в постраждалого кістково-мозкового синдрому по окремих крапках гранулоцитів і тромбоцитів, якщо вони лежать на одній з ліній графіка або близько до неї.

Серія робіт щодо інтегральних характеристик стану гемопоезу — показників периферичної крові, продемонструвала існування довготривалих порушень в системі після дії ІР. Виявлені протягом поаварійних років у багатьох реконвалесцентів ГПХ минущі відхилення показників ПК характеризувалися різною динамікою змін в часі (рис. 14.22–14.24).

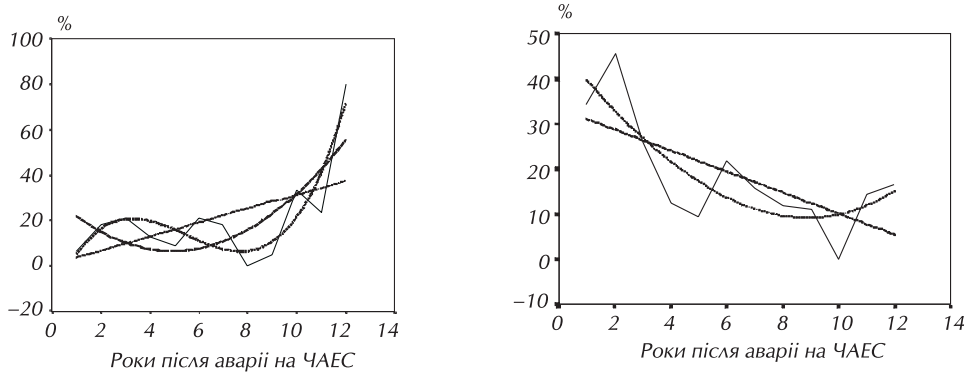


Рисунок 14.22 — Часовий ряд частоти абсолютної нейтропенії у реконвалесцентів ГПХ I ступеню (зліва) та ГПХ II і III ступеню (справа) та моделі його тренду

Відмінності в частоті відхилень показників ПК в осіб, які перенесли ГПХ, не можна пояснити особливостями соматичної патології, тому що структура захворювань у реконвалесцентів ГПХ I ступеня і ГПХ II та III ступеня була подібна. Оскільки через 10–15 поаварійних років після ГПХ I ступеня реєстрували істотно більшу частоту цитопеній, ніж після ГПХ II та III ступеня, можна припустити, що у реконвалесцентів ГПХ інтенсивність регенерації гемопоезу в цілому, та його гранулоцитарно-макрофагальної ланки, зокрема, в період віддалених наслідків зберігає пряму залежність від поглиненої дози ІВ. Переважання лейкоцитозу та абсолютного нейтрофільозу в осіб, що перенесли ГПХ II та III ступеня, може бути наслідком порушення механізмів регуляції гемопоезу, інерція котрих може призводити до своєрідної гіперрегенерації кровотворної тканини.

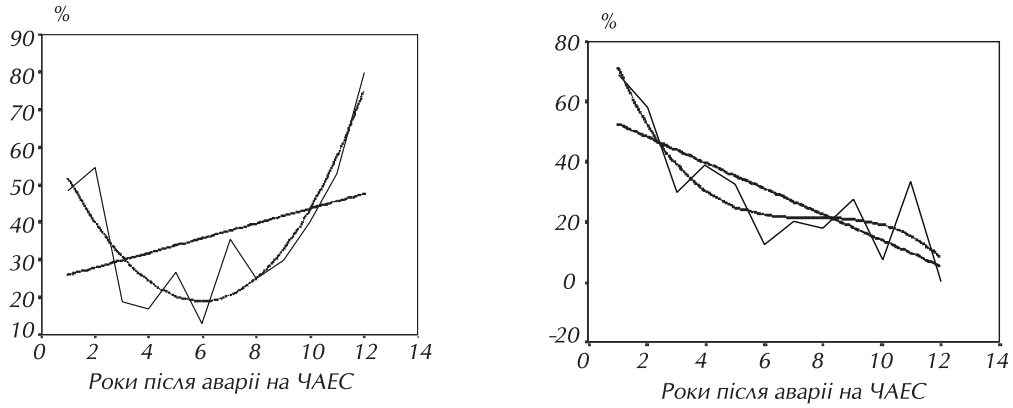


Рисунок 14.23 — Часовий ряд частоти абсолютної тромбоцитопенії у реконвалесцентів ГПХ I ступеню (зліва) та ГПХ II і III ступеню (справа) та моделі його тренду

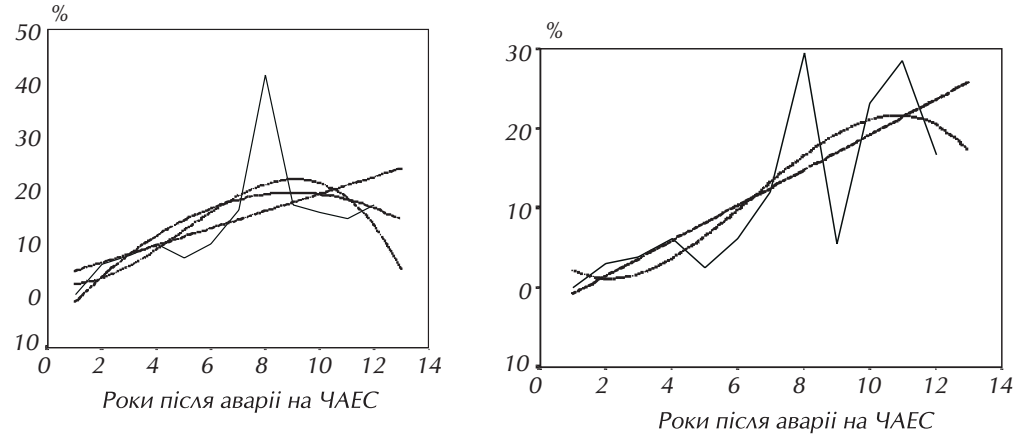


Рисунок 14.24 — Часовий ряд частоти абсолютного нейтрофільозу у реконвалесцентів ГПХ I ступеню (зліва) та ГПХ II і III ступеню (справа) та моделі його тренду

Відмінності в частоті відхилень показників периферичної крові в осіб, які перенесли ГПХ, не можна пояснити особливостями соматичної патології, тому що структура захворювань у реконвалесцентів ГПХ I ступеня і ГПХ II та III ступеня була подібна. Оскільки через 10–15 поаварійних років після ГПХ I ступеня реєстрували істотно більшу частоту цитопеній, ніж після ГПХ II та III ступеня, можна припустити, що у реконвалесцентів ГПХ інтенсивність регенерації гемопоезу в цілому, та його гранулоцитарно-макрофагальної ланки, зокрема, в

період віддалених наслідків зберігає пряму залежність від поглиненої дози ІР. Переважання лейкоцитозу та абсолютного нейтрофільозу в осіб, що перенесли ГПХ II та III ступеня, може бути наслідком порушення механізмів регуляції гемопоезу, інерція котрих може призводити до своєрідної гіперрегенерації кровотворної тканини.

Оскільки у реконвалесцентів ГПХ між показниками периферичної крові і поглиненою дозою ІВ не встановлено кореляційних залежностей, зміни частоти відхилень показників ПК, певне, не мають безпосередніх зв'язків з необоротньою компонентою променевого ураження кровотворення, а зумовлені тривалим напруженням компенсаційно-пристосувальних механізмів в гемопоетичній системі. Їх виснаження могло спричинити зростання частоти нейтро- та тромбоцитопенії, яке спостерігали у реконвалесцентів ГПХ I ступеня через 6-8 років після опромінення. З тієї ж причини система кровотворення у реконвалесцентів ГПХ II та III ступеня у віддалені строки після опромінення менше здатна до гіперрегенерації, що проявилось у них зниженням частоти нейтрофільозу.

Протягом періоду спостереження 1986–1998 рр. серед 186 осіб з діагнозом ГПХ у 10 пацієнтів виявлено гематологічні захворювання. У групі пацієнтів з ГПХ-Нп у 2 діагностовано апластичну анемію (у 1986 р.), у 2 — хронічний агранулоцитоз (у 1986 і 1987 рр.), у 1 - хворобу Верльгофа (у 1986 р.). В групі пацієнтів з ГПХ I–III ступеня у 1 діагностовано хронічний мієлолейкоз (у 1990 р.), у 1 — МДС, рефрактерну анемію з кільцевими сідеробластами (у 1993 р.), у 2 — МДС, рефрактерну анемію (у 1995 і 1996 рр.), у 1 — гостру мієломонобластну лейкемію (ГМЛ, М4) (у 1998 р.). Із 5 випадків гематологічних захворювань у групі Б 4 діагностовано у реконвалесцентів ГПХ II та III ступеня.

Таким чином, проаналізувавши ранній та віддалений стан гемопоезу та його мікрооточення у реконвалесцентів ГПХ було встановлено, що через 6–8 місяців після опромінення, коли відновилися кількісні показники периферичної крові, кістковий мозок все ще знаходився на стадії поступового відновлення. Чіткі кореляційні залежності між значеннями різних паростків гемопоезу можуть вказувати про неоднорідність отриманого опромінення кожним суб'єктом і неможливості встановлення на якому етапі клітинного циклу було отримане дозове навантаження. На таку можливість вказують дані гістологічного дослідження зі зниженням плацдарму гемопоетичного кісткового мозку, який заміщується жировим кістковим мозком та зростаючим фіброзом кісткового мозку. При нормалізації кількісних показників клітинні елементи зберігають численні якісні порушення, як в ядрі, так і цитоплазмі. Ступінь порушень в ядрі клітин є прогностичним критерієм ураження, спричиненого дією іонізуючого опромінення. Ці матеріали корелюють з даними літератури та основними законами радіобіології свідчать, що чим вища доза опромінення, тим більша затримка клітинного циклу у зв'язку з загибеллю не тільки материнських клітин, але частини дочірніх клітин та частково інтерфазної загибелі клітин. Час відновлення в кожному окремому випадку індивідуальний і тому, для одержання більш повних даних, необхідно проводити постійне моніторування стану гемопоезу у осіб, які отримали високі дози опромінення.

Дані периферичної крові в групах обстежених можуть вказувати на можливу затримку відновних процесів кістково-мозкового кровотворення в залежності від ступеню отриманого дозового навантаження. При дозах опромінення вищих за 10 Зв в процес інтерфазної масивної загибелі втягуються генерації всіх клітин кісткового мозку при одночасному пригніченні мітотичної активності, що не впливає на їх здатність до визрівання. Строки відновних процесів кісткового мозку становлять 1–3 роки і простеження їх в динаміці продовжує викликати підвищений інтерес науковців. Про перехід до відновлення свідчить поява підвищеного числа молодих клітинних генерацій у кістковому мозку та чередування гіпо- та гіперпластичних ділянок. Такі процеси регенерації кісткового мозку, враховуючи комплексний аналіз морфофункціональних показників, можуть розвиватися по декількох

напрямках, а саме: а) по шляху повного відновлення з нормалізацією складу периферичної крові; б) по гіпопластичному шляху з залишковою цитопенією та в) пригнічення кісткового мозку з розвитком панцитопенії та формування онко-гематологічної патології.

Впродовж всього періоду спостереження за реконвалесцентами ГПХ при нормалізації кількісних показників периферичної крові залишалися ознаки якісних порушень в клітинних елементах. Як і в перші місяці після опромінення, коли якісні порушення реєструвалися у більшості клітин, так і через 5–6 років та 12–14 років продовжували виявляти диспластичні зміни в гранулоцитах та лімфоцитах периферичної крові.

Моніторинг стану здоров'я осіб з діагнозом гостра променева хвороба, отримана в результаті аварії на Чорнобильській АЕС, встановив, що МДС розвинувся у 3 пацієнтів на 6, 8 та 14-му році, а один випадок ГМЛ — на 12-му році після опромінення. Розвиток МДС, ГМЛ, в основі яких лежить неопластична трансформація кровотворної клітини, у осіб з ГПХ по строкам виникнення цілком можливо може бути наслідком дії радіаційного фактору. Ці випадки діагностовано серед реконвалесцентів ГПХ-II та- III ступеню, що відповідає уявленню про залежність доза-ефект при дії іонізуючого опромінення. У реконвалесцентів ГПХ-I–III ступеню визначено високе співвідношення МДС до мієлоїдних лейкемій (1,5:1), яке можна порівняти з особами, яким в діагностичною метою вводили торотраст (4:6) та значно вище у порівнянні з японськими жителями, які отримали переважно γ-опромінення під час вибухів атомної бомби в 1945 р. (1:10).

Особливістю формування МДС у реконвалесцентів ГПХ I–III ступеню є довготривалий, відносно доброякісний, перебіг, що передує розвитку захворюванню. Цей період характеризується наявністю нестійких, помірно виражених відхилень показників периферичної крові — лейко- та нейтро-, тромбоцитопенії. В той час, як серед реконвалесцентів ГПХ-I, II та III ступеню у віддалені строки після аварії на ЧАЕС спостерігався розвиток переважно нестабільних цитопенічних станів (нейтро-, лімфоцито- та тромбоцитопенії) на тлі гіпопластичного кісткового мозку.

Особливості гемопоезу та онкогематологічна патологія в учасників ЛНА

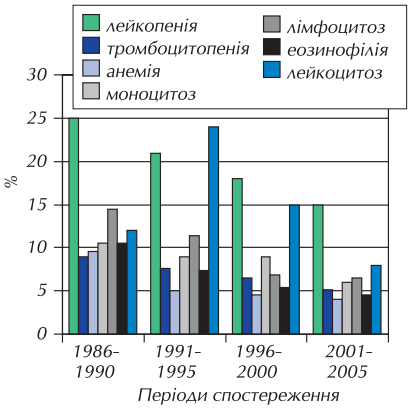


Рисунок 14.25 — Структура гематологічних порушень в учасників ЛНА в динаміці спостереження

Результати такого 20-річного моніторингу гемопоетичної системи продемонстрували, що у частини обстежених спостерігалися відхилення в аналізах периферичної крові. В ранньому поаварійному періоді у 25% УЛНА в периферичній крові відмічалася лейкопенія, у незначного числа осіб підвищення вмісту еритроцитів та рівня гемоглобіну (9,5%), підвищення числа лейкоцитів (12%), зниження числа тромбоцитів (9%), підвищення кількості еозинофілів (10,5%), лімфоцитів (14,5%) та моноцитів (10,5%). Такі нестабільні відхилення реєструвалися і у віддалені періоди після аварії: лейкоцитоз та лейкопенія у 24% та 19,7% обстежених, у 7,6% — тромбоцитопенія, у 2,4% — тромбоцитоз. В 15% випадках зустрічалася комбінація різних синдромів, наприклад — лейкопенія і тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія і тромбоцитопенія. У подальші роки зберігається стабільний відсоток пацієнтів з лейкопенією, тромбоцитопенією та анемією і збільшення числа осіб з лімфоцитозом (рис. 14.25).

Для всього періоду спостереження характерними були якісні порушення в ядрі та цитоплазмі гранулоцитів, лімфоцитів, еритроцитів. Реєструвалися мегакаріоцити зі збільшенням числа "старих" клітин, наявністю тромбоцитів велетенської форми, клітин з поліморфною зернистістю, а у частини обстежених — агрегати тромбоцитів, скупчення мікро- і макроформ (рис. 14.26–14.28).

Кістковий мозок, пригнічений в ранньому післяаварійному періоді, на подальших етапах спостереження поступово відновлювався, але при цьому зберігалися якісні порушення в клітинних елементах.

Такі дані свідчать, що постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС, у яких виявлені численні кількісні та якісні порушення в клітинних елементах всіх паростків гемопоезу, потребують постійного простеження за станом здоров'я.

Проаналізована вікова структура людино-років спостереження за УЛНА, які брали участь в ліквідації наслідків аварії, показала, що в 1986–1987 рр. в ліквідації аварії приймали участь, в основному, особи молодого працездатного віку (25–44 років) (рис. 14.29).

Найбільш важливим для радіаційної гематології залишається питання розвитку радіаційно-індукованих лейкемій в діапазоні малих доз. Ця проблема знайшла своє відображення в сумісному американо-українському проекті, який присвячений дослідженню лейкемій, що були зареєстровані за період 1987–2000 рр. в когорті учасників ЛНА. Аналіз числа зареєстрованих лейкемій в когорті ліквідаторів за цей період показав, що в 1993, 1994, 1997 та 2000 рр. відмічено збільшення випадків хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ) у порівнянні з іншими типами лейкемій [10, 11] (рис. 14.30).

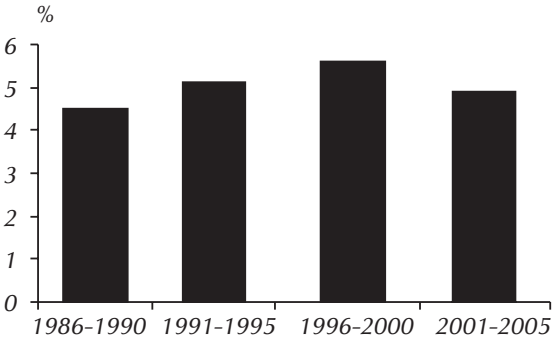


Рисунок 14.26 — Співвідношення якісних порушень в гемопоетичних клітинах серед учасників ЛНА за періодами спостереження

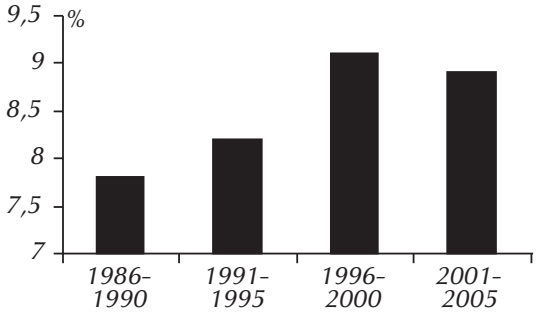


Рисунок 14.27 — Співвідношення якісних порушень серед учасників ЛНА в мегакаріоцитах за періодами спостереження

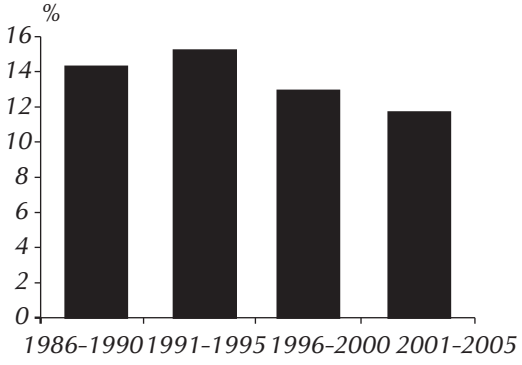


Рисунок 14.28 — Співвідношення якісних порушень в лімфоцитах серед учасників ЛНА за періодами спостереження

В інші роки спостереження переважну більшість складали лейкемії мієлоїдної природи. Більш детальний аналіз структури захворюваності на лейкемії за типами представлено на

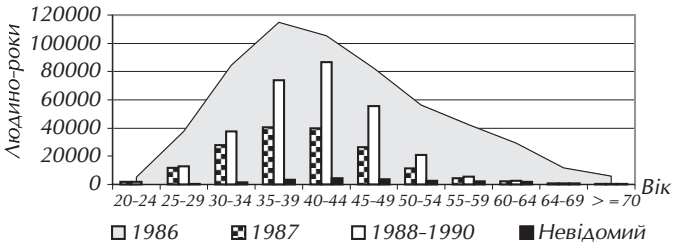


Рисунок 14.29 — Вікова структура учасників ліквідації наслідків аварії



Рисунок 14.30 — Число лейкемій різного типу за роками спостереження

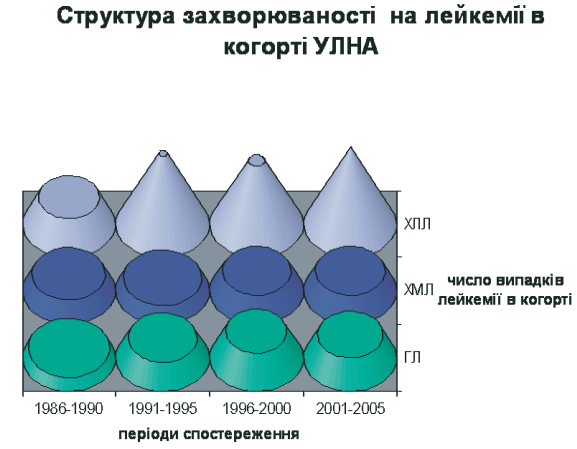


Рисунок 14.31 — Структура захворюваності на лейкемії серед учасників ЛНА за період 1986–2005 рр.

рис. 14.3. Переважання випадків ХЛЛ, встановлене в кожному з періодів спостереження, можна пояснити перевагою цього захворювання в структурі онкогематологічної патології в Україні серед осіб чоловічої статі і популяції загалом.

Згідно статистичних даних, захворюваність на ХЛЛ в українській популяції займає домінуюче місце. Попередній аналіз захворюваності серед УЛНА чоловічого населення (від 20 років і старше) показав зміну структури зі збільшенням числа осіб з хронічною лімфоїдною лейкемією, мієлодиспластичним синдромом (МДС) у порівнянні з аналогічними показниками по Україні в цілому. Розподіл даної структури за 2000 рік приведений на рис. 14.31.

Так, захворюваність на хронічну лімфоїдну лейкемію серед чоловічого населення України складає 42%, а серед УЛНА близько 60%; на гостру мієлоїдну лейкемію та хронічну мієлоїдну лейкемію серед населення України — 12–13%, а серед УЛНА — 6 та 17%, відповідно. Інші онкогематологічні захворювання займають незначне місце в структурі захворюваності серед УЛНА (рис. 14.32). Мієлодиспластичний синдром займає в захворюваності учасників ЛНА окреме місце і дослідженнями вітчизняних вчених встановлена наявність спочатку персистуючих, а потім стабільних лейкопеній і тромбоцитопеній, які трактуються як некласифікований мієлодиспластичний синдром, що через певний час трансформується в один з варіантів МДС (рис. 14.33).

Повікова захворюваність на лімфоїдні та мієлоїдні типи лейкемії в когорті ліквідаторів показала відсутність випадків ХЛЛ у віці до 40 років, поступовий ріст числа захворювання до 55 року життя і різкий ріст в 60–64 роки (рис. 14.34).

Вплив ІВ на кровотворну тканину перш за все проявляється ранніми та пізніми ефектами, проходячи через фазу функціональних, так званих транзиторних змін з подальшою трансформацією в органічні порушення, в основі яких знаходиться чимало причин. Дія ІВ в високих, середніх та низьких дозах має різну біологічну спрямованість.

Високі дози понад 1Зв викликають затримку клітинного циклу, загибель деяких клітин-попередників та затримку вступу клітини в мітоз (G_2), і чим вища доза, тим довша ця затримка. Інколи клітини гинуть не при першому поділі, а через 2-3 і більше розподілів, чим можна пояснити віддалені ефекти ІВ на кровотворну тканину і розвиток онкогематологічних захворювань. Дія ІВ в діапазоні від 0,05 до 100 сЗв на гемопоез і його ефекти достатньо не висвітлена і досі.

На даний час вважається, що радіаційно-індукованими захворюваннями є злоякісні новоутворення мієлоїдної спрямованості і тому отримання нових даних про механізми розвитку, перебіг цих пухлин залишається актуальними.

Для пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) з опроміненої групи характерним є гіперпластичний синдром (збільшення розмірів печінки та селезінки), знижене число тромбоцитів, чисельні прояви дизгемопоезу (рис. 14.35, див. кольорову вклейку).

Для цих же пацієнтів з ХМЛ визначалися більш виражені фібротичні зміни кісткового мозку у порівнянні з контролем. Не виявлено відмінностей в каріотипі хворих на ХМЛ, однак для пацієнтів з групи учасників ЛНА домінантним є наявність транскрипту b3a2 BCR/ABL, в той час як для опозитної групи характерним в рівній мірі є співвідношення b3a2/b2a2. Однозначного трактування цього факту на даний час немає, оскільки поява такого транскрипту може з'являтися у відповідь на дію опромінення, або, можливо, опромінення модифікує відповідь імунної системи організму на появу пептидів химерних Bcr/Abl білків, а це в свою

Структура випадків лейкемії серед чоловіків віком 20+ в Україні в 2000 р.

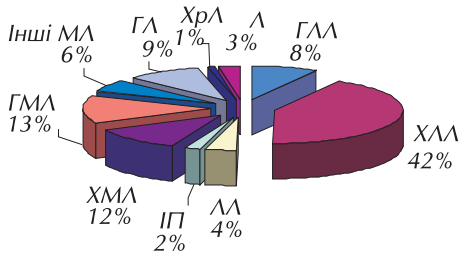


Рисунок 14.32 — Структура зареєстрованих випадків лейкемії в Україні. ГМЛ — гостра мієлобласна лейкемія; ГЛЛ — гостра лімфобласна лейкемія, ЛЛ — лімфоцитарна лейкемія, ХМЛ — хронічна мієлоїдна лейкемія, МЛ — мієлогенні лейкемії, ХрЛ — хронічні лейкемії, Л — лейкемі, ІП — інші

Структура випадків лейкемії, ідентифікованих в когорті УЛНА (1987-2000 рр)

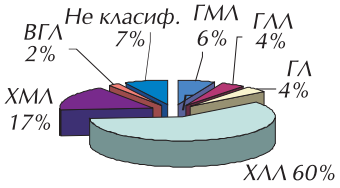


Рисунок 14.33 — Структура лейкемій в когорті учасників ЛНА. ГМЛ — гостра мієлобласна лейкемія; ГЛЛ — гостра лімфобласна лейкемія, ГЛ — гостра лейкемія, ХМЛ — хронічна мієлоїдна лейкемія, ВГЛ — лейкемія з великих гранулярних лімфоцитів, не класиф. — не класифікована

Повікова захворюваність на лейкемію в досліджуваній когорті УЛНА

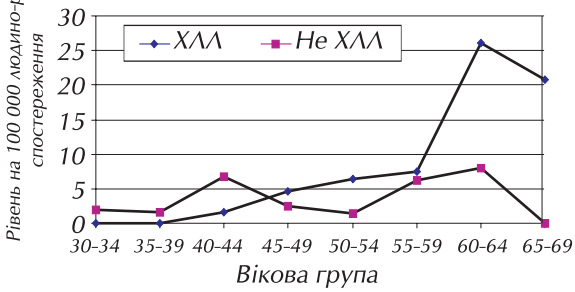


Рисунок 14.34 — Повікова структура захворюваності на лейкемії в когорті УЛНА

чергу може призвести до зміни співвідношення хворих ХМЛ з тим чи іншим типом транскрипту. У більшості обстежених ($^{2}/_{3}$) дозове навантаження знаходилось в діапазоні від 0,013 до 10 сЗв.

При сублейкемічному мієлозі (СМ) серед УЛНА формувався інтенсивний фіброз, частково з ділянками склерозу, що обумовлює прояви клінічної картини захворювання. Ці факти дають підтвердження, що ІВ індукує та посилює розвиток фіброзу при цьому захворюванні, що в свою чергу поглиблює важкість перебігу СМ. У більшості обстежених дозове навантаження коливалося від 10 до 25 сЗв.

Особливу увагу викликає клініко-гематологічна картина МДС, для якого характерна наявність трьохпаросткового дизгемопоезу в клітинах периферичної крові та кісткового мозку, а морфологічні зміни, особливо в структурі ядра, призводять до порушення функціональної активності деяких ферментативних систем.

Для пацієнтів на МДС з групи УЛНА характерним є розвиток фіброзу кісткового мозку, збільшення кількості недозрілих мегакаріоцитів, які утворюють дефектні тромбоцити, що приводить до змін функціональної активності пластинок (рис. 14.36, див. кольорову вклейку). Більшість пацієнтів з МДС мали дозове навантаження до 25 сЗв.

При МДС та цитопеніях в трепанатах кісткового мозку виявлялися різноманітні порушення кровообігу та ураження стінок судин кісткового мозку, розширення синусів, редукція строми, розростання волокнистого компоненту кісткового мозку за рахунок різного ступеню зрілості ретикулярних та колагенових волокон з перевагою фіброретикулярних волокон (31,5%) на фоні звуження плацдарму кровотворення. Для хворих на МДС характерним було розростання грубоволокнистої сполучної тканини, вогнища зональної проліферації незрілих еозинофільних елементів, підвищення кількості мегакаріоцитів з дегенеративними ознаками, збільшення кількості остеоцитів, просякнення паренхіми кісткового мозку фібрином.

Для пацієнтів з ХЛЛ, які отримали дозові навантаження, характерним є число лейкоцитів менше за 50 Г/л у порівнянні з опозитною групою та наявність гіперпластичного синдрому, численні якісні зміни в ядрах лімфоцитів. Більшість пацієнтів отримала опромінення в діапазоні до 10 сЗв.

Результати досліджень дозволили встановити особливості радіаційно-асоційованого лейкемічного процесу в осіб, опромінених унаслідок аварії на ЧАЕС. Визначено, що радіаційно-асоційована гостра лейкемія має ознаки, які відмежовують її від спонтанної лейкемії. За результатами комплексного дослідження продемонстровано, що ГЛ, які розвинулись в УЛНА на ЧАЕС та жителів радіоактивно забруднених територій, характеризуються своєрідністю клініко-гематологічної картини, а результати їх лікування значно гірші, ніж такі за спонтанних гострих лейкемій лімфоїдного та мієлоїдного походження. За радіаційно-асоційованих ГМЛ і ГЛЛ частіше, ніж у разі спонтанних, реєструється підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), а за ГМЛ — й інші фактори несприятливого прогнозу перебігу захворювання, зокрема розвиток з МДС, наявність інфекційного процесу та трансфузійна залежність під час маніфестації захворювання. Результати лікування хворих на ГЛ — учасників ЛНА на ЧАЕС та жителів радіоактивно забруднених територій — істотно відрізняються від таких у разі спонтанних випадків захворювання тривалістю виживання та відповіддю на терапію. Хворі на радіаційно-асоційовані ГМЛ і ГЛЛ рідше досягають повної морфологічної ремісії та характеризуються коротшим загальним виживанням, ніж пацієнти зі спонтанними лейкеміями. З'ясовано, що ГМЛ в УЛНА та жителів радіоактивно забруднених територій частіше, ніж спонтанний лейкемічний процес представлена промієлоцитарним морфологічним варіантом (М3 за ФАБ класифікацією). Проведені молекулярні дослідження (див. рис. 5.8: *М* — доріжка маркера молекулярної маси 100 п.н.; *1–6* — доріжки зразків кісткового мозку хворих на ГМЛ, які аналізували на наявність транслокації *AML1/ETO*; NC — доріжка негативного контролю;

РС — доріжка позитивного контролю) дозволили довести, що транслокації з залученням генів *AML1* і *MLL* не є розповсюдженими при лейкемії, що виникла в осіб, опромінених унаслідок аварії на ЧАЕС.

Молекулярно-генетичне обстеження дітей, хворих на гострі лейкемії, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях, підтверджує дане положення, оскільки не виявлено специфічних молекулярно-генетичних порушень, асоційованих з впливом іонізуючого опромінення. Характер, частота та складність порушень каріотипу, експресія химерних генів, клональні перебудови генів імуноглобулінів та порушення в мікросателітній ДНК (локуси D9S171 та D12S98) в співставлені з показниками перебігу гострих лейкемій у дітей є аналогічними для опромінених і неопромінених осіб. Так, наявність клітин зі спорідненими клонами незалежно від групи спостереження є прогностично несприятливою ознакою перебігу ГЛ, складні клональні порушення каріотипу у дітей, хворих на ГЛ, є незалежним прогностично несприятливим чинником індивідуальної відповіді на терапію, а делеція 16-ї хромосоми в сегменті 16q13 специфічна для хворих на гостру мієлобластну лейкемію і не погіршує прогноз перебігу захворювання. Встановлено, що спектр молекулярно-біологічних ознак радіаційно-асоційованих випадків ГМЛ зміщений у бік втрат і набуття хромосомного матеріалу. Перспективним окремим кандидатом на роль маркера радіаційно-індукованого лейкемічного процесу є точкова мутація гена *AML1* (див. рис. 5.9). Результати аналізу частини геномної послідовності гену *AML1* у здорової особи в порівнянні з геномом хворого на мієлодиспластичний синдром, що розвинувся після гострої променевої хвороби. Верхня гістограма показує очікувану послідовність гомозиготної послідовності "дикого" типу, нижня гістограма — дуплікація гексануклеотидної послідовності CGGCAT в екзоні 8 гену *AML1*. Позиціонування інсерції в нуклеотиді 1502 встановлено за встановленою послідовністю для "дикого" типу, Genebank NM_001754).

Показано, що лейкемічні клітини у пацієнтів з ГМЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, частіше, ніж у разі захворювання, що виникло спонтанно, гіперекспресують Р-глікопротеїн. Лейкемічний процес у осіб, опромінених внаслідок аварії, характеризується порушенням експресії регуляторів апоптозу. За радіаційно-асоційованої ГМЛ частіше, ніж за спонтанній, визначається гіперекспресія антиапоптозного протеїну BCL-2 і негативність щодо експресії проапоптозного рецептора CD95. Значною причиною формування стану медикаментозної резистентності у хворих на радіаційно-асоційовану ГЛЛ слід вважати поширену гіперекспресію інгібіторів апоптозу BCL-2 та BCL-X_L.

Доведено (див. рис. 5.10, на кольоровій вклейці), що субстратні клітини в УЛНА на ЧАЕС та жителів радіоактивно забруднених територій, хворих на ГЛ, з високою частотою виявлення є *BCR/ABL* позитивними. Радіаційно-асоційована ГМЛ характеризується транслокацією *BCR/ABL* непропорційно частіше від спонтанної.

Таким чином встановлено, що лейкемічні процеси у осіб, опромінених унаслідок аварії на ЧАЕС, характеризуються багатофакторністю медикаментозної резистентності, яка включає своєрідність патогенезу, залучення в її формування транспортних протеїнів, порушення регуляції апоптозу. У пацієнтів відзначаються ознаки множинних і конкурентних процесів та чинників, які зумовлюють нечутливість субстратних клітин до цитостатичної терапії. Особливості формування стану медикаментозної резистентності, його багатофакторний характер, молекулярно-біологічні характеристики субстратних клітин хворих на радіаційно-асоційовані лейкемії — УЛНА та жителів радіоактивно забруднених територій — спонукають більшістьзних відносити до групи високого ризику.

Стратегія лікування онкогематологічних захворювань в учасників ЛНА

Результати проведених комплексних досліджень слугували базисом для розробки стратегії лікування постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, згідно якої за відсутності у пацієнта прогностичних маркерів сприятливої відповіді на стандартну хіміотерапію хворих на радіаційно-асоційовану лейкемію слід розглядати як першочергових кандидатів на проведення трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (СГК) та включення до протоколів клінічних випробувань перспективних методів лікування. Для вдосконалення результатів лікування онкогематологічних захворювань започатковано впровадження сучасних технологій трансплантації (СГК). Успішно здійснено першу в Україні процедуру очищення за допомогою магнетичних моноклональних антитіл фракції CD34 позитивних клітин з проведенням трансплантації. Високодозова хіміотерапія з подальшою трансплантацією стовбурових клітин розглядається як метод вибору при низці гематологічних та онкологічних захворювань. З 2000 року в Україні відкритий та функціонує Київський центр трансплантації кісткового мозку, який за наукового супроводу НЦРМ виконує алогенні та аутологічні трансплантації гемопоетичних клітин. На сьогодні нагромоджений досвід виконання майже 200 трансплантацій при таких нозологіях, як лімфома Ходжкіна, неходжкінська злоякісна лімфома, множинна мієлома, гостра лейкемія, хронічна мієлоїдна лейкемія, рак яєчка, саркома Юінга, пухлина Вільямса, нейробластома.

Стратегія лікування, що базується на процедурі трансплантації стовбурових клітин, демонструє значні переваги в порівнянні зі стандартним лікуванням. Високодозова хіміотерапія з подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові проведена у 38 хворих на множинну мієлому, 21 чоловіка та 17 жінок у віці від 32 до 66 років (середній вік 50,83±1,43 роки). Група включала осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, і хворих без радіаційного анамнезу. У 10 хворих діагностована IIA, у 17 — IIIA і у 11 — IIIB стадія захворювання. 20 хворих раніше не отримували лікування, 18 — лікувались алкілуючими препаратами.

На день +100 після трансплантації на терапію відповіли більшість пацієнтів (34/38, відносна частота 0,89), переважно за рахунок часткових ремісій (19 хворих). Повна ремісія була досягнута у 15 пацієнтів, 2 хворих не відповіли на терапію, у двох відбулося прогресування захворювання.

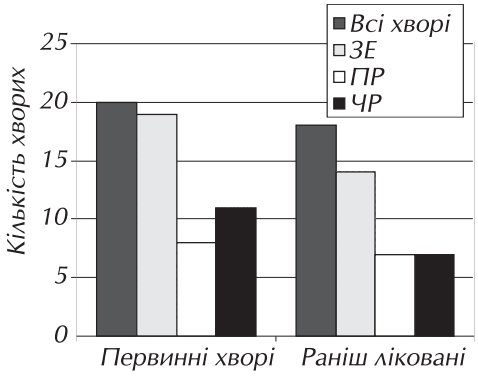


Рисунок 14.40 — Ефективність високодозової хіміотерапії з подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин периферичної крові у хворих на множинну мієлому
ЗЕ — загальна ефективність; ПР — повна ремісія; ЧР — часткова ремісія

Ефективність лікування була дещо вища у вперше діагностованих хворих (позитивна відповідь досягнута у 19 з 20, відносна частота 0,95), ніж у тих, які раніше лікувались (у 15 з 18, відносна частота 0,83), однак різниця не була достовірною (рис. 14.40).

В той же час, загальна ефективність лікування алкілуючими препаратами є низькою — тільки у 13 хворих з 64 (відносна частота 0,203) вдалося досягти ремісії захворювання, переважно за рахунок ЧР (8 хворих, відносна частота 0,125). У 5 хворих (відносна частота 0, 078) було досягнуто повної відповіді на лікування. У більшості хворих (46 пацієнтів, відносна частота 0,718) відбулась стабілізація клінічного

стану, в той час як у 5 хворих (відносна частота 0,078) відмічалась прогресія захворювання на фоні лікування.

За даними світових досліджень останніх років в галузі генетики, онкогематологічна патологія віднесена до класу мультифакторіальних захворювань, формування і реалізація яких у великій мірі пов'язані не тільки з молекулярно-генетичними і цитогенетичними порушеннями в геномі, але і з генетичною схильністю до самого захворювання і до розладів в імунному гомеостазі. Серед основних генетичних систем крові в аспекті асоціативного зв'язку з конкретним захворюванням, пріоритетне місце відведено системі лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності людини HLA, яка обумовлює тканинну індивідуальність організму, імунологічну стабільність і еволюційну толерантність до оточуючого середовища. Дослідження імуногенетичного паспорта хворих на гостру лейкемію свідчить, що факторами генетичної схильності до захворювання є присутність в HLA- генотипі специфічностей HLA-A*24; HLA-B*18; HLA- B*35; HLA-B*51; HLA-Cw*3; DRB1*11 та гаплотипу DQA1*0101, DQB1*0501, а факторами генетичної схильності до мієломної хвороби є присутність в HLA- генотипі специфічностей HLA-Cw*06; DQB1*0501; DQB1*0601. Незалежно від віку хворого на гостру лейкемію, ефективність терапії асоційована з певним HLA генотипом. Наявність специфічностей HLA-A*02 і HLA- B*51 асоціюється з більш сприятливим прогнозом щодо тривалості першої ремісії, а присутність специфічностей HLA-A*11 і HLA-B*08 — відносно тривалості життя. Позитивна відповідь на трансплантацію асоційована з носійством алелей HLA-Cw*06 і HLA-DQA1*0101, які можна розглядати як чинники для прогнозування відповіді на лікування.

Нашими дослідженнями також встановлено, що у хворих на гостру лейкемію перебіг лейкемічного процесу корелює з присутністю в їх фенотипі певних дерматогліфічних параметрів: терміни встановлення першої клініко-гематологічної ремісії більше місяця від початку поліхіміотерапії корелюють з закінченням головної долонної лінії А в 2-му полі і малюнком на IV міжпальцевій подушечці на обох долонях; тривалість ремісії до 18 місяців асоціюється з додатковим пальцевим трирадіусом d' на лівій руці і подвійною петлею на I пальцевій подушечці праворуч; розвиток інфекційних запальних процесів шкіри і слизових оболонок асоціюється з присутністю на долоні правої руки двох осьових трирадіусів в сполученні tt' і візерунком на тенарі; розвиток геморагічного синдрому — з візерунком на III долонній подушечці ліворуч і центральною радіальною кишенею на II пальці правої руки.

Слід також зазначити, що у хворих на ГМЛ визначення мутації гену рецептору тирозинкінази FLT3 у вигляді тандемних повторів асоційовано з важким клінічним перебігом захворювання та відсутністю відповіді на стандартну терапію, що ставить питання про інтенсифікацію лікування з застосуванням трансплантації стовбурових клітин.

Отже, високодозова хіміотерапія з подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин периферичної крові є важливим компонентом стратегії лікування постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, а алогенна трансплантація є терапією вибору при лікуванні онкогематологічних захворювань з факторами високого ризику, а також при розвитку рецидиву захворювання.

Зважаючи на той факт, що вірогідність співпадання пари донор-реципієнт при проведенні алогенної трансплантації стовбурових клітин складає не більше 25–30%, тобто тільки 3 з 10 хворих, котрі потребують проведення трансплантації, мають шанс на отримання даного методу лікування, набувають актуальності питання вивчення властивостей стовбурових клітин, отриманих з альтернативних джерел.

Отримані дані щодо ефективності методів виділення та критеріїв визначення кількості клітин-попередників у зразках кісткового мозку, пуповинної, периферичної крові та ембріональної печінки, морфофункціональних властивостей $CD34^+$, вирощених в культурі клітин у двошаровій агаровій системі в чашках Петрі. При аналізі методів виділення клітин-

попередників встановлено, що найбільша ефективність виділення ядровмісних клітин відзначалась при розділенні на градієнті зі щільністю 1,094 г/мл. Оцінка морфофункціональних властивостей клітин-попередників, отриманих з різних джерел, за різних умов виділення та культивування представлена на рис. 14.41.

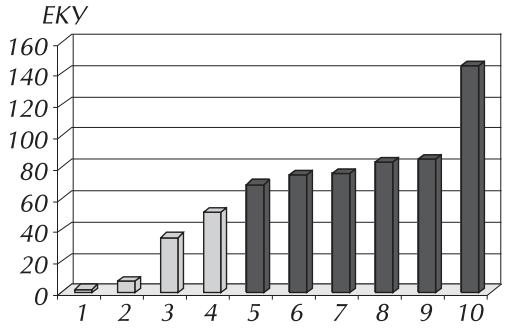


Рисунок 14.41 — Ефективність колонієутворення (ЕКУ) стовбурових клітин периферичної крові (СК ПК), отриманих: 1 — в градієнті щільності фікол-верографіну (d = 1,094); 2 — ЕКУ мононуклеарів (МНК) периферичної крові, отриманих способом відстоювання; 3 — ЕКУ СК ПК, отриманих при цитаферезі; 4 — ЕКУ СК ПК, збагачених супернатантом 7-денної культури СК ПК; 5 — ЕКУ МНК кордової крові (КК), отриманих методом седиментації на 3% желатині; 6 — ЕКУ МНК КК, отриманих в градієнті щільності фікол-верографіну (d = 1,094); 7 — ЕКУ МНК КК, отриманих в градієнті щільності тріомбраст (d = 1,074); 8 — ЕКУ МНК КК, отриманих в градієнті щільності фікол-верографіну (d = 1,077); 9 — ЕКУ МНК КК, отриманих в градієнті щільності фікол-верографіну (d = 1,063); 10 — ЕКУ МНК КК, збагачених супернатантом кордової крові

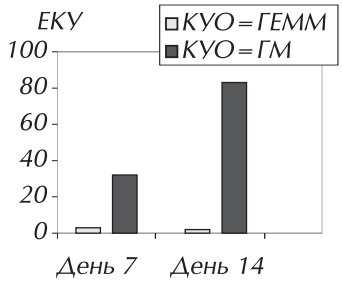


Рисунок 14.42 — Розподіл клітин-попередників в культурі мононуклеарної фракції периферичної кроів, отриманої після сепарації в градієнті щільності фікол-верографіну КУО-ГМ — колонієутворюючі одиниці гранулоцитів/макрофагів, КУО-ГЕММ — колонієутворюючі одиниці гранулоцитів, еритроцитів, моноцитів, макрофагів

Кількість колонієутворюючих одиниць гранулоцитів/макрофагів (КУО-ГМ) в кордовій крові була значно вищою і становила 75,4±1,2 проти 1,45±0,3 КУО-ГМ в периферичній крові. Встановлено, що виділення стовбурових клітин з периферичної крові методом аферезу за допомогою клітинного сепаратора безперервного току є високоефективним засобом виділення $CD34^+$ стовбурових клітин зі збереженням їх функціональної активності. Отримання фракції мононуклерів з кордової крові за допомогою 3% трилона В має переваги у порівнянні з методом простого відстоювання, за показниками середньої ефективності клонування гемопоетичних клітин.

При культивуванні стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку, кордової і периферичної крові, відзначався переважний ріст гранулоцитарно-макрофагальних попередників незалежно від джерела отримання клітин (рис. 14.42).

Важливими виявились результати гістотипування зразків пуповинної і периферичної крові, які не виявили відмінностей антигенних специфічностей як при серологічному та генетичних алелей при молекулярно-генетичному HLA-типуванні. Отримані дані свідчать про те, що застосування пуповинної крові у якості алотрансплантy потребує проведення індивідуального підбору сумісних по HLA системі пар донор-реципієнт, згідно з протоколом трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

З метою визначення ефективних методів збагачення та проведення порівняльного аналізу морфофункціональних властивостей нативних і вирощених за різних умов культивування $CD34^+$ клітин кісткового мозку, периферичної, пуповинної крові та ембріональної печінки, збагачення клітин попередників у зразках периферичної крові проводили в декілька

етапів. Перший етап полягав у проведенні хворим курсів інтенсивної хіміотерапії в поєднанні з колонієстимулюючими факторами, на другому етапі збільшення відносної кількості стовбурових клітин в 2–3 рази відбувалось за допомогою цитаферезу на клітинному сепараторі, на третьому — проводилось збагачення клітин-попередників при культивуванні in vitro. Встановлено, що найбільша ефективність колонієутворення характерна для культури клітин-попередників, отриманих з кордової крові та ембріональної печінки, в порівнянні з периферичною кров'ю та кістковим мозком, що свідчить про їх найбільш значну функціональну активність. Доведено, що надосадова рідина, отримана з культури клітин периферичної крові та кордової крові, має стимулюючі властивості щодо колонієутворення та призводить до підвищення ефективності колонієутворення клітин периферичної крові, кісткового мозку, кордової крові та ембріональної печінки. Значне підвищення ЕКУ (в 1,5–1,9 рази) досягається при додаванні надосадової рідини, отриманої після культивування клітин-попередників кордової крові, як до культури клітин периферичної крові, так і кісткового мозку та ембріональної печінки (рис. 14.43).

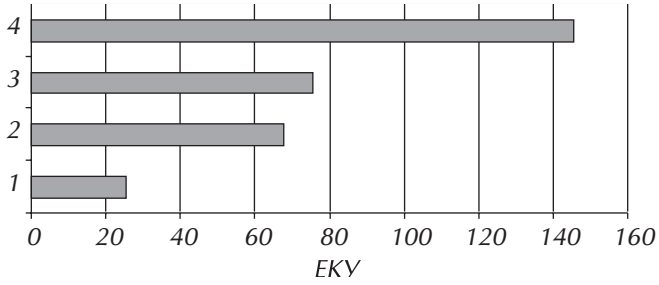


Рисунок 14.43 — Ефективність колонієутворення стовбурових клітин периферичної та кордової крові в різних умовах культивування
1 — ЕКУ стовбурових клітин периферичної крові без збагачення; 2 - ЕКУ стовбурових клітин периферичної крові при додаванні супернатанта 14-денної культури мононуклеарів кордової крові; 3 — ЕКУ клітин-попередників кордової крові без збагачення; 4 — ЕКУ клітин-попередників кордової крові, збагачених супернатантом 14-денної культури мононуклеарів кордової крові

Максимальна ЕКУ зареєстрована в культурі клітин попередників кордової крові та ембріональної печінки при додаванні супернатанту, отриманого після 14-денного культивування ГСК кордової крові, і складала 179,0±1,20 та 198,0±1,75 колоній відповідно (рис. 14.44, див. кольорову вклейку).

Встановлено, що ЕКУ корелює з кількістю МНК незалежно від способу виділення фракції мононуклеарів, що може свідчити про збереження високої функціональної активності виділених цими методами клітин. Аналіз розподілу різних типів клітин у культурі КК, КМ, ПК та ембріональної печінки, вирощених за різних умов культивування, показав, що більшість клітин-попередників належать до гранулоцитарно-макрофагального ряду незалежно від джерела походження клітин.

В подальшому проводилось вивчення функціональної активності та направленості диференціювання СКПК після довгострокового консервування (рис. 14.46, 14.47, див. кольорову вклейку).

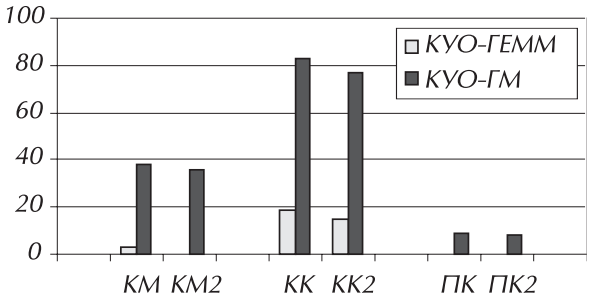


Рисунок 14.48 — Розподіл клітин-попередників в культурі до заморожування
КМ — кістковий мозок до кріоконсервування; КМ2 — кістковий мозок після кріоконсервування; КК — кордова кров до кріоконсервування; КК2 — кордова кров після кріоконсервування; ПК — периферична кров до кріоконсервування; ПК2 — периферична кров після кріоконсервування

При культивуванні гемопоетичних клітин-попередників, вилучених з кісткового мозку, пуповинної і периферичної крові, і довгострокового зберігання їх в умовах низьких температур, отримані колонії різної направленості, при цьому превалював ріст гранулоцитарно-макрофагальних попередників (рис. 14.48, рис. 14.49, див. кольорову вклейку).

Показано, що довгострокове зберігання стовбурових клітин, отриманих з різних джерел, в умовах низьких температур (пари рідкого азоту) суттєво не змінює проліферативну активність клітин-попередників, отриманих з різних джерел та їхню здатність до різнонаправленого диференціювання.

ВИСНОВОК

Проведені дослідження свідчать, що клінічне одужання після дії ІВ в діапазоні високих доз не супроводжується повним біологічним відновленням організму. Узагальнюючі результати, отримані завдяки вивченню протягом значного проміжку часу великої кількості постраждалих. Можна констатувати, що гемопоез у реконвалесцентів ГПХ в період віддалених наслідків захворювання структурно дефектний і функціонально змінений. Дія малих та середніх доз опромінення також негативно впливає на стан гемопоезу. В клітинних елементах гемопоезу у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС при світловій і електронній мікроскопії як в ранні так і у відділені строки після впливу ІВ визначаються якісні зміни. Пристосувальні механізми забезпечують достатньо стійку компенсацію кровотворення у віддалені строки після опромінення. Це підтверджують відносно задовільний стан пацієнтів згідно критерію среднього вмісту клітинних елементів в ПК. Проте, про виразність напруження гемопоезу, особливо у найбільш опромінених хворих — реконвалесцентів ГПХ, свідчать дані вивчення кістково-мозкового кровотворення, культуральних досліджень. Визначені порушення гемопоезу в пулі стовбурових клітин та клітин-попередників, визріваючих та зрілих клітинних елементах, структурних компонентах кровотворного мікрооточення) поряд з наслідками прямої пошкоджуючої дії ІР на ДНК клітин гемопоетичної системи є істотним чинником ризику розвитку системних захворювань крові, у тому числі злоякісних. Результати моніторингу за станом гемопоезу у пацієнтів з лейкеміями з групи УЛНА свідчать, що радіаційний фактор в діапазоні малих доз може індукувати розвиток злоякісних новоутворень. Отримані дані сприяють розширенню уявлень про деякі механізми формування тривалих порушень гомеостазу як основи злоякісної трансформації імунокомпетентних клітин в одній з найчутливіших систем організму — кровотворній, і дають обґрунтування для розробки заходів профілактики розвитку злоякісних новоутворень кровотворної та лімфоїдної систем. Лейкемічний процес у осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, частіше характеризується медикаментозною резистентністю, до формування якої причетні своєрідність патогенезу захворювання, активність транспортних протеїнів, порушення регуляції апоптозу, генетична нестабільність лейкемічного клону та нестача мішеней для спрямованого протипухлинного лікування. У пацієнтів одночасно відзначаються ознаки множинних процесів та чинників, які зумовлюють нечутливість субстратних клітин до цитостатичної терапії. Стратегія лікування постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС має базуватись на індивідуалізації терапії, застосуванні новітніх технології, зокрема трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові та інших, альтернативних джерел.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer incidence in atomic bomb survivors, part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987 / *D.L. Preston, S. Kusumi, M. Tomonaga et al.* // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 137, Suppl. — P. 68–97.
2. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС / *Под ред. В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко* — К.: Медэкол МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — Кн. 2. — 399 с.

3. Отдаленные последствия действия радиации на геном человека / *А.М. Никифоров, Н.М. Слозина, Е.Г. Неронова и др.* // Медицина катастроф. — 1997. — № 4. — С. 61–68.
4. *Цыб А.Ф., Иванов В.К.* Оценка медицинских последствий Чернобыльской катастрофы на основе данных Российского государственного медико-дозиметрического регистра // Междунар. ж. радиац. мед. — 1999. — № 1. — С. 39–48.
5. *Серкіз Я.І., Пінчук Л.Б.* Радіобіологічні ефекти аварії на ЧАЕС. — К.: Наукова думка. — 1992. — 172 с.
6. Health effects of the Chernobyl accident/ *V. Bebeshko, A. Kovalenko, D. Belyi et al.* Uranium and Nuclear Energy: Proc. 20th Int. Symp. held by the Uranium Inst., London, 6–8 September1995. — London: The Uranium Institute, 1995. — P. 67–73.
7. The outcome of local radiation injuries: 14 years of follow-up after the Chernobyl accident / *P. Gottlöber, M. Steinert, M. Weiss et al.* // Radiat. Res. — 2001. — Vol. 155, № 3. — P. 409–416
8. Острые еффекты облучения человека / *А.В. Барабанова, А.Е. Барабанов, А.К. Гуськова и др.* - М: Энергоатомиздат., 1986. — 77 с.
9. Особенности гемопоэза у реконвалесцентов острой лучевой болезни в период отдаленных последствий / *Н.М. Билько, С.В. Клименко, Е.А. Величко, Е.И. Жалай* // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупіка. — 1999. — Вип.8, кн. 1. — С. 40–43.
10. Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) / *V.K. Ivanov, A.F. Tsyb, A.I. Gorsky et al.* // Radiat. Environ. Biophys. — 1997. — Vol. 36, № 1. — P. 9–16.
11. Leukemia: results of a two year feasibility study / *A.Y. Romanenko, G.W. Beebe, V.G. Bebeshko et al.* // Health effects of Chornobyl Accident: Monograph in 4 parts / *Eds. A. Vosianov, V. Bebeshko, D. Bazyka.* — Kyiv: DIA, 2003. — P. 38–53.

(В.Г. Бебешко, І.С. Дягіль, С.В. Клименко, Ж.М. Мінченко, Д.О. Білий, І.А. Крячок, Н.М. Білько, Л.О. Зотіков, М. Роземанн, І.В. Дмитренко, О.О. Дмитренко, О.В. Кучер, Ж.А. Мішаріна, В.В. Балан, В.І. Хоменко, Н.А. Гудзенко, А.І. Коваль, О.П. Настенко)

Розділ 15

КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Епідеміологічні дослідження підтвердили існування причинного зв'язку розвитку гострих лейкемій (ГЛ) з дією іонізуючої радіації (ІР) [1]. Доказами слугували результати спостереження за особами, опроміненими під час вибухів ядерної зброї, професійної діяльності на об'єктах атомного виробництва, внаслідок техногенних катастроф і з метою лікування. Однак повідомлення про клініко-гематологічні та молекулярно-біологічні особливості радіаційно-індукованих і радіаційно-асоційованих лейкемій досить суперечливі.

Результати спостереження за УЛНА на ЧАЕС та жителями радіоактивно забруднених територій безперечно свідчать, що ГЛ у опромінених (основна група) мають ознаки, які відмежовують їх від спонтанних лейкемій (контрольна група). У хворих на радіаційно-асоційовану гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) ми частіше реєстрували загальновизнані фактори несприятливого прогнозу перебігу захворювання. Так, розвитку ГМЛ серед УЛНА та жителів радіоактивно забруднених територій частіше передував мієлодиспластичний синдром (МДС) — у 18 із 82 випадків проти 6 із 70 випадків при спонтанній ГМЛ ($p<0,05$). За високою частотою мієлодиспластичної передфази радіаційно-асоційована ГМЛ нагадує терапієзумовлені лейкемії, які ініціюють алкілувальні препарати. Наявність лімфаденопатії, спленомегалії, гепатомегалії, екстрамедулярних уражень (залучення до патологічного процесу шкіри та центральної нервової системи), важкого геморагічного синдрому як ініціальних ознак лейкемічного процесу зареєстровано в осіб зі спонтанною та радіаційно-асоційованою ГМЛ в однаковій мірі. Однак клінічна картина захворювання серед пацієнтів, які зазнали дії ІР, частіше характеризувалась наявністю інфекційного процесу під час його маніфестації. Загальний стан хворих на ГМЛ основної групи в цілому був більш тяжким. В істотно більшої частини осіб із радіаційно-асоційованою ГМЛ загальний статус за шкалою ВООЗ оцінено більше, ніж 2 бали. Кожний п'ятий пацієнт із ГМЛ серед опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи (16 із 82 випадків проти 2 із 70 в групі контролю, $p<0,05$) мав протипоказання до проведення інтенсивної хіміотерапії індукції ремісії. Істотні розбіжності між групами хворих на радіаційно-асоційовану та спонтанну ГМЛ в кількості осіб, яким може бути призначена адекватна специфічна хіміотерапія, заздалегідь поменшує шанси опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС на тривале загальне і безрецидивне виживання. Клінічна картина захворювання пацієнтів, які зазнали дії ІР, частіше характеризувалась наявністю інфекційного процесу під час маніфестації ГМЛ. Серед опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС з ГМЛ і гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) порівняно з групою контролю рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) частіше перевищував значення 500 од/л, яке вважається верхньою межею нормативних показників ($p<0,05$). В осіб з радіаційно-асоційованою ГМЛ нижчими були ініціальні показники червоної крові, як щодо кількості еритроцитів, так і вміс-

ту гемоглобіну. Істотно більша частина хворих цієї групи порівняно з хворими контрольної групи потребувала трансфузій еритроцитарної маси в момент діагностики захворювання у зв'язку зі зниженням рівня гемоглобіну менше 80 г/л. ГМЛ в УЛНА та жителів радіоактивно забруднених територій частіше, ніж ГМЛ у контрольній групі, була представлена промієлоцитарним морфологічним варіантом, що може бути наслідком радіаційної індукованості частини випадків, і рідше мала морфологію М4ео.

Результати проведених клініко-лабораторних досліджень дозволяють стверджувати, що ГЛ, які розвинулись у жителів радіаційно забруднених територій і УЛНА на ЧАЕС, характеризуються своєрідністю клініко-лабораторної картини і підтримують думку про необхідність виділення радіаційно-індукованих і радіаційно-асоційованих випадків захворювання в окрему класифікаційну категорію.

Переконливим аргументом щодо необхідності уточнення існуючої класифікації ГЛ стали дані аналізу результатів лікування опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи. Показники ефективності лікування ГМЛ і ГЛЛ, які розвинулись в УЛНА та жителів радіоактивно забруднених територій України, істотно відрізняються від таких для спонтанних випадків захворювання тривалістю загального виживання та відповіддю на терапію. Хворі на радіаційно-асоційовану ГЛ як мієлоїдної, так і лімфоїдної природи рідше досягають повної ремісії захворювання і характеризуються коротшим загальним виживанням. Медіана виживання для хворих з радіаційно-асоційованою та спонтанною ГМЛ становила 99 і 407 днів відповідно ($p<0,0001$), для пацієнтів з ГЛЛ — 293 і 807 днів відповідно ($p<0,05$). Криві виживання хворих показано на рис. 15.1.

Повної ремісії досягли лише 4 з 64 хворих на радіаційно-асоційовану ГМЛ (проти 31 з 64 осіб контролю $p<0,0001$) і 14 з 30 хворих на радіаційно-асоційовану ГЛЛ (проти 22 з 28 осіб контролю $p<0,05$), Крім того, в осіб, які зазнали дії ІР, ГМЛ частіше, порівняно з пацієнтами на спонтанну лейкемію, представлена резистентними до стандартного цитостатичного лікування формами захворювання (43 з 64 проти 23 з 64 випадків відповідно, $p<0,001$). Тривалість загального виживання хворих є основною характеристикою пухлинного процесу, тому ми вважаємо, що формулюючи діагноз ГМЛ чи ГЛЛ, яка розвинулась в опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, навіть до перегляду існуючої класифікації лейкемій, окрім морфологічного та імунологічного варіантів, наявних молекулярно-біологічних ознак і каріотипу, слід вказувати, що процес є радіаційно-асоційованим.

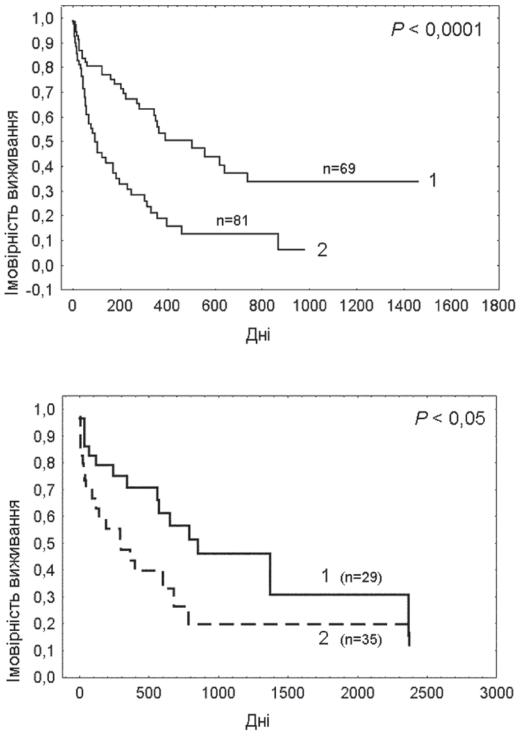


Рисунок 15.1 — Загальне виживання хворих зі спонтанними випадками захворювання та радіаційно-асоційованою ГМЛ (зліва) та ГЛЛ (справа) в осіб, які зазнали дії ІР внаслідок аварії на ЧАЕС
1 — група хворих на спонтанну лейкемію;
2 — група хворих на радіаційно-асоційовану лейкемію

Наведені дані спонукали до вивчення факторів, які могли визначити незадовільні результати лікуваня ГМЛ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, зокрема детермінант множинної медикаментозної резистентності (ММР). Медикаментозна резистентність має багатофакторний характер і стосується проникнення препарату в клітину, метаболізму лікарського засобу, внутрішньоклітинних мішеней препарату, механізмів клітинної репарації та здатності клітини розпізнавати цитотоксичний вплив і зазнавати апоптозу. Нами було проведено дослідження з вивчення експресії транспортних білків Р-глікопротеїну, LRP і MRP1, здатних виводити цитостатичні препарати із клітини проти градієнта концентрації за рахунок енергії гідролізу АТФ; про- (FAS, p53, Bax) і антиапоптозних (Bcl-2, Bcl-X_L, BCR/ABL) регуляторів, мішені дії деяких протипухлинних засобів — топоізомерази IIα у хворих на ГЛ, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Більшість дослідників вважають, що найбільш значущу роль в формуванні ММР відіграє Р-глікопротеїн [2]. Обґрунтованими є сподівання, що фармакологічне блокування функції Р-глікопротеїну суттєво змінить результати стандартної хіміотерапії. За нашими даними, субстратні клітини пацієнтів із радіаційно-асоційованою ГМЛ частіше були Р-глікопротеїн позитивними, ніж хворих зі спонтанним захворюванням (12 із 20 випадків проти 9 із 32 випадків відповідно, $p<0,05$). Визначено асоціацію гіперекспресії Р-глікопротеїну з резистентністю лейкемічного клону до цитостатичної терапії. Однак, згідно з аналізом загального виживання, відмінностей щодо його тривалості між хворими з Р-глікопротеїн позитивними і негативними лейкеміями не було ні в усіх пацієнтів з ГМЛ, ні окремо в основній і контрольній групах дослідження. Цей факт пояснюється тим, що Р-глікопротеїн негативність у разі неадекватності супровідної терапії при лікуванні ГМЛ не реалізується в перевагу у загальному виживанні перед хворими з гіперекспресією Р-глікопротеїну через підвищену ранню летальність. Цілком імовірно, що більша акумуляція хіміотерапевтичного засобу в лейкемічних клітинах за Р-глікопротеїн негативності супроводжується більш інтенсивним розпадом субстратних клітин пухлини, ніж за антиген-позитивності, і призводить до більш загрозливих для життя хворого електролітних порушень та інтоксикації. Як наслідок, перевага щодо можливості досягти повної ремісії у Р-глікопротеїн негативних пацієнтів у разі неадекватності супровідної терапії урівноважується підвищеною ранньою летальністю. Отже, визначення експресії Р-глікопротеїну можна вважати важливим щодо стратифікації не тільки цитостатичної терапії, але й терапії супроводу.

За радіаційно-асоційованої ГМЛ не виявлено особливостей щодо експресії LRP і MRP. Взагалі, низький рівень експресії MRP, на нашу думку, відображає особливості східноєвропейської популяції хворих на ГМЛ. Вважаємо також, що експресія Р-глікопротеїну, MRP та LRP на лейкемічних клітинах хворих з ГЛЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, не є істотним фактором, який визначає незадовільні результати їх лікування, а модуляцію функції транспортних протеїнів не слід вважати перспективним напрямком лікування радіаційно-асоційованих ГЛЛ. Дані дослідження щодо відносного ступеня гіперекспресії Р-глікопротеїну, MRP та LRP у хворих основної та контрольної груп, які наочно ілюструють ймовірний внесок транспортних протеїнів у формування ММР при радіаційно-асоційованих і спонтанних ГМЛ та ГЛЛ, наведено в табл. 15.1.

Значущим фактором формування медикаментозної резистентності радіаційно-асоційованих ГЛ у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, може бути порушення шляхів реалізації апоптозу. Лейкемічні клітини пацієнтів з ГМЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання, статистично частіше експресували антиапоптозний онкопротеїн BCL-2 (12 з 21 проти 6 з 35 випадків відповідно, $p<0,005$) і рідше — проапоптозний рецептор FAS (9 з 21 проти 5 з 35 випадків відповідно, $p<0,05$). Твердження про те, що субстратні клітини радіаційно-асоційованої ГМЛ частіше, ніж за спонтанної, є негативними щодо експресії FAS

або позитивними — щодо експресії BCL-2 за результатами багатомірного аналізу мало ще більшу статистичну значущість ($p<0,001$). Більше того, в разі радіаційно-асоційованої ГМЛ частіше спостерігався асинхронізм експресії BCL-2 та FAS. BCL-2 позитивність у поєднанні з FAS негативністю виявлено у 4 з 21 УЛНА і постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, і в жодного — серед 35 осіб контрольної групи ($p<0,05$).

Таблиця 15.1 — Гіперекспресія транспортних протеїнів на лейкемічних клітинах хворих на радіаційно-асоційовану та спонтанну ГМЛ і ГЛЛ

Детермінанта ММР	ГМЛ		ГЛЛ	
	радіаційно-асоційована	спонтанна	радіаційно-асоційована	спонтанна
Гіперекспресія Р-глікопротеїна	+ + +	+ +	–	–
Гіперекспресія MRP	–	–	–	–
Гіперекспресія LRP	+	+	–	–

Примітка. Відносний ступінь гіперекспресії позначено шкалою від (–) до (+ + +), де (–) означає найменший ступінь, чи відсутність ознаки, (+ + +) — найвищий ступінь.

При проведенні кореляційного аналізу визначено, що хворі, у яких розвитку ГМЛ передував МДС, частіше були BCL-2 позитивними ($r = 0,3$, $p<0,05$) ніж ті, у яких захворювання виникло без мієлодиспластичної передфази. Ми вважаємо, що саме передування мієлодисплазії є специфічною ознакою лейкемічного процесу в осіб, які зазнали дії ІР. Набуття ж клітинами експресії BCL-2 — подальший етап еволюції пухлинного клону. Радіаційна індукованість надає лейкемічному процесу патогенетичної своєрідності, і ГМЛ в опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС частіше характеризується наявністю мієлодиспластичної передфази розвитку захворювання. Подальшій трансформації МДС у ГМЛ сприяє порушення BCL-2 опосередкованого апоптозу [3]. Із гістограм (рис. 15.2) видно, як перехід захворювання в одного пацієнта — УЛНА на ЧАЕС, з МДС, рефрактерна анемія з надлишком бластів, у М2 варіант ГМЛ, супроводжувався зміною BCL-2 негативності субстратних клітин на BCL-2 позитивність.

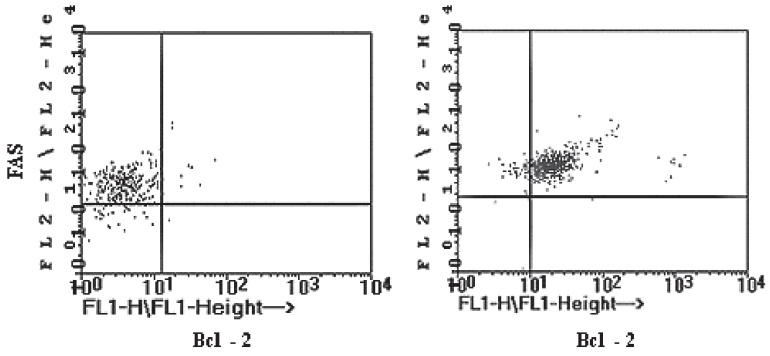


Рисунок 15.2 — Гістограми експресії FAS та BCL-2 на клітинах бластного регіону хворого Р. — УЛНА на ЧАЕС — на різних етапах еволюції пухлинного клону
1 — під час верифікації діагнозу МДС, рефрактерна анемія з надлишком бластів; 2 — під час верифікації діагнозу ГМЛ, М2

Експресія регуляторів запрограмованої загибелі клітин — FAS, p53, BAX, BCL-2 та BCL-X_L, не розмежовує радіаційно-асоційовані та спонтанні випадки ГЛЛ, однак щодо інгібіторів апоптозу — BCL-2 та BCL-X_L — може бути істотною причиною формування стану медикаментозної резистентності при неселекціонованих лейкемічних процесах, а модуляція функції цих протеїнів — перспективним напрямом поліпшення результатів лікування хворих на ГЛЛ

у цілому. За нашими даними гіперекспресія BCL-2 та BCL-X_L надзвичайно поширена за ГЛЛ радіаційно-асоційованої та спонтанної етіології. Інші дослідники довели здатність BCL-2 та BCL-X_L визначати резистентність клітин до дії цитостатичних засобів. Лейкемічні клітини з високими рівнями BCL-2 та BCL-X_L характеризуються автономним ростом [4]. Крім того, BCL-2 та BCL-X_L унеможливлюють реалізацію FAS опосередкованого апоптозу [5]. Доведено, що лейкемічні клітини пацієнтів з проявами мінімальної залишкової хвороби експресують високі рівні антиапоптозних протеїнів BCL-2 та BCL-X_L, і зроблено припущення про їх визначальну роль у виживанні пухлинного клону при хіміотерапії [6]. З огляду наведеного, препарат, який може подолати інгібіторний ефект BCL-2 та BCL-X_L, стане доцільним доповненням до терапевтичних програм, що використовуються при лікуванні ГЛЛ у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Проведені нами експерименти з флуоресцентної in situ гібридизації (FISH) дозволили встановити, що субстратні клітини в УЛНА на ЧАЕС та жителів радіоактивно забруднених територій, хворих на ГЛ, з високою частотою трапляння є *BCR/ABL* позитивними (рис. 15.3, див. кольорову вклейку). У хворих на ГМЛ — УЛНА, які потенційно зазнали найбільшої дії ІР, транслокацію *BCR/ABL* виявлено достовірно частіше, ніж серед пацієнтів контрольної групи (3 з 6 проти 1 з 20 випадків відповідно, $p<0,05$). Хоча ми і визначили, що радіаційно-асоційована ГЛ характеризується транслокацією *BCR/ABL* непропорційно частіше, ніж спонтанна, вважати цю аномалію за специфічну ознаку індукованого радіацією лейкемічного процесу було б передчасно. Тому варто для підтвердження отриманих результатів продовжувати дослідження із залученням більшої когорти пацієнтів. Хворі в обох групах під час обстеження методом FISH переважно були негативними щодо перебудов локусів *BCR* та *ABL* і, отже, не підлягали визначенню за якимись молекулярно-біологічними ознаками. Крім того, можливе існування інших (цитогенетичних чи молекулярно-біологічних) факторів, які як доповнення до транслокації *BCR/ABL* формують повний спектр параметрів, що розмежовують радіаційно-індуковану та спонтанну ГМЛ. З урахуванням високої частоти *BCR/ABL* позитивності при ГМЛ і ГЛЛ в осіб, що зазнали дії ІР внаслідок аварії на ЧАЕС, для проведення диференційного діагнозу між ГЛ і хронічною мієлоїдною лейкемією потрібно використовувати комбінацію клінічних, цитологічних, цитогенетичних, молекулярно-біологічних та імунофенотипових досліджень.

Отримані дані спонукають дещо переглянути існуючу концепцію лікування вторинних ГМЛ і ГЛЛ. Експресія BCR/ABL — суттєвий фактор формування медикаментозної резистентності в разі лейкемічних процесів. Вона надає пухлинним клітинам незалежності від ростових факторів і порушує процеси реалізації апоптозу [7]. Визначена особливість ГМЛ в УЛНА на ЧАЕС відкриває нові можливості лікування радіаційно-асоційованих лейкемій завдяки інгібітору тирозинкіназної активності іматінібу. На жаль, клінічні випробування іматінібу за Ph-позитивних ГМЛ досі не ведуться, а повідомлення про досвід застосування поодинокі. Визначення доцільності та доведення ефективності іматінібу за BCR/ABL позитивних ГМЛ і ГЛЛ потребує подальших досліджень.

Дані цього дослідження, які наочно показують ступінь ймовірного внеску про- (FAS, BAX, p53) і антиапоптозних (BCL-2, BCL-X_L, BCR/ABL) регуляторів у формування ММР за радіаційно-асоційованих і спонтанних ГМЛ і ГЛЛ, наведено в табл. 15.2. Вважаємо, що за первинної діагностики радіаційно-асоційованої ГЛ з маркерів ММР, з огляду на їх поширеність та клінічну значущість, доцільно визначати експресію Р-глікопротеїну, BCL-2 та FAS у разі ГМЛ, BCL-2 та BCL-X_L — у разі ГЛЛ, наявність транслокації *BCR/ABL* при ГМЛ і ГЛЛ.

Серію експериментів було спрямовано на визначення потенційних мішеней цитостатичних препаратів для лікування радіаційно-асоційованих ГМЛ і ГЛЛ. Багато дослідників проводили дослідження топоізомерази ДНК II, і, переважно, її α форми, у контексті особли-

востей перебігу та прогнозу відповіді на цитостатичне лікування пухлин людини. Експресія ферменту асоціювалась з прогностичними маркерами — такими як Ki-67 за неходжкінських лімфом, раку шлунку [8], маркерами проліферації — такими як фракція клітин в фазі синтезу при раці молочної залози, та циклін А — при лейкемії [9].

Таблиця 15.2 — Ступінь імовірного внеску про- і антиапоптозних регуляторів у формування ММР за радіаційно-асоційованих і спонтанних ГМЛ і ГЛЛ

Детермінанта ММР	ГМЛ		ГЛЛ	
	радіаційно-асоційована	спонтанна	радіаційно-асоційована	спонтанна
FAS	+ +	+	–	–
BAX	–	–	–	–
P53	+	–	–	–
BCL-2	+ + +	+	+ +	+
BCL-X_L	+	+	+	+ +
BCR/ABL	+ +	–	–	–

Примітка. Відносний ступінь внеску позначено від (–) до (+ + +), де (–) означає найменший, а (+ + +) — найбільший ступінь. Для проапоптозних регуляторів (FAS, BAX, p53) найменший ступінь внеску означає, що їх функція реалізується повною мірою і навпаки.

Щодо зв'язку між експресією топоізомерази ДНК IIα і чутливістю клітин пухлини до інгібіторів топоізомерази ДНК II, то більшість проведених робіт стосувалась клітинних ліній. Деякі з них дозволили дійти висновку, що клітини, які експресують більшу кількість ферменту, більш чутливі до інгібіторів топоізомерази II, а спосіб, яким можна зменшити резистентність до лікування, — підвищення рівня топоізомерази II [10].

Результати дослідження рівнів топоізомерази IIα, які експресуються субстратними клітинами хворих на ГМЛ і ГЛЛ, співвідносяться з опублікованими даними інших дослідників. Ми не виявили переваг у хворих з позитивною експресією ферменту щодо загального виживання і вважаємо, що високий рівень експресії ферменту не є фактором сприятливого прогнозу відповіді на цитостатичне лікування ГЛ, а метод оцінювання рівнів ферменту має обмежені перспективи щодо застосування в клінічній практиці. Не виявлено також різниці між частотами топоізомерази ДНК IIα-позитивності у пацієнтів зі спонтанними лейкемічними процесами та хворих з радіаційно-асоційованими ГМЛ (0 із 21 проти 2 із 34 випадків відповідно, p=0,52) і ГЛЛ (2 із 10 проти 0 із 9 випадків відповідно, p=0,47).

Таким чином, гострі лейкемічні процеси у опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС характеризуються багатофакторністю медикаментозної резистентності, яка включає своєрідність патогенезу, залучення до її формування транспортних протеїнів, порушення реалізації процесів апоптозу та нестачу мішеней для спрямованого протипухлинного лікування. У пацієнтів з радіаційно-асоційованою ГЛ відзначаються ознаки множинних і конкурентних процесів та чинників, які зумовлюють нечутливість субстратних клітин до цитостатичної терапії. Тому, в разі неможливості стратифікувати хворого з радіаційно-асоційованою ГЛ відповідно до результатів аналізу каріотипу та молекулярно-біологічних особливостей субстратних клітин щодо групи ризику, його слід розглядати як пацієнта групи несприятливого прогнозу захворювання.

Особливості формування стану медикаментозної резистентності, його багатофакторний характер, молекулярно-біологічні характеристики субстратних клітин за радіаційно-асоційованих лейкемій спонукають розглядати алогенну трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин (СГК) як необхідний компонент стратегії лікування. Зважаючи на несприятливі перспективи досягнення повної ремісії під час лікування радіаційних лейкемій із застосуванням стандартних програм хіміотерапії, ініціальна стандартна хіміотерапія може позиціонуватись як циторедуктивна перед здійсненням алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин і не мати за мету обов'язкове досягнення повної ремісії.

За відсутності у пацієнта прогностичних маркерів сприятливої відповіді на стандартну хіміотерапію, таких як транслокації *AML1/ETO*, *PML/RAR-alpha* та *CBFb/MYH11* при ГМЛ, та неможливості здійснити алогенну трансплантацію СГК, хворих на радіаційно-асоційовану ГЛ слід розглядати як першочергових кандидатів на включення до протоколів клінічних випробувань нових методів лікування. Перспективними можна вважати модуляцію функції молекул апоптозу, Р-глікопротеїну та використання інгібіторів рецепторів тирозинкіназ, моноклональних антитіл, препаратів антиангіогенезної спрямованості. Висока частота транслокації *BCR/ABL* за радіаційно-асоційованих ГМЛ і ГЛЛ та її несприятливе прогностичне значення спонукають до визначення доцільності та доведення ефективності застосування в лікуванні препарату іматініб.

Охарактеризовані особливості клінічних проявів, результатів лікування, лабораторних, клініко-гематологічних, імунофенотипових, молекулярно-біологічних характеристик ГМЛ і ГЛЛ, що розвинулись в опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, суттєво відрізняють радіаційно-асоційовані лейкемічні процеси від спонтанних. Існує чимало факторів, які можуть визначати притаманну радіаційно-асоційованим лейкемічним процесам медикаментозну резистентність і які слід враховувати у плануванні терапії УЛНА та жителів радіоактивно забруднених територій. Вивчення багатоетапного патогенезу радіаційно-асоційованих ГМЛ і ГЛЛ, подій, які змінюють баланс між клітинною проліферацією та загибеллю, формують стан медикаментозної резистентності при індукованих радіацією захворюваннях, слід продовжувати. Накопичення знань про формування патологічного процесу дозволить надалі модифікувати терапевтичні цілі та стратегії лікування, уточнювати діагностичні маркери та корисні індикатори прогнозу радіаційно-індукованих лейкемій.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Doll R.S.* Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man // Br. J. Cancer. — 1995. — Vol. 72. — P. 1339–1349.
2. *Mahadevan D., List A.F.* Targeting the multidrug resistance-1 transporter in AML: molecular regulation and therapeutic strategies // Blood. — 2004. — Vol. 104. — P. 1940–1951.
3. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2 related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS / *J.E. Parker, G.J. Mufti, F. Rasool et al.* // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 3932–3938.
4. *Pallis M., Zhu Y.M., Russell N.H.* Bcl-XL is heterogeneously expressed by acute myeloblastic leukaemia cells and is associated with autonomous growth in vitro and with p-glycoprotein expression // Leukemia. — 1997. — Vol. 11. — P.945–949.
5. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways / *C. Scaffidi, S. Fulda, A. Srinivasan et al.* // EMBO Journal. — 1998. — Vol. 17. — P. 1675–1687.
6. The anti-apoptotic genes Bcl-XL and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic $CD34^+$ cells / *M. Konopleva, S. Zhao, W. Hu et al.* // Br. J. Haematol. — 2002. — Vol. 118 — P. 521–534.
7. Elevated Bcr-Abl expression levels are sufficient for a haematopoietic cell line to acquire a drug-resistant phenotype / *K. Keeshan, K.I. Mills, T.G. Cotter, S.L. McKenna* // Leukemia. — 2001. — Vol. 15. — P. 1823–1833.
8. Topoisomerase II alpha mRNA and tumour cell proliferation in non-Hodgkin's lymphoman / *A. Lohri, J. Reuter, F. Gudat et al.* // J. Clin. Pathol. — 1997. — Vol. 50. — P. 22–26.
9. Expression of mdr1, mrp, topoisomerase II alpha/beta, and cyclin A in primary or relapsed states of acute lymphoblastic leukemias / *J. Beck, R.Handgretinger, R. Dopfer et al.* // Br. J. Haematol. — 1995. — Vol. 89. — P. 356–363.
10. Relationship between topoisomerase II level and chemosensitivity in human tumor cell lines / *A.M. Fry, C.M. Chresta, S.M. Davies et al.* // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 6592–6595.

(С.В. Клименко, Д.А. Базика, О.Л. Мазниченко, Н.А. Голярник, Ж.А. Мішаріна, В.Г. Бебешко)

Розділ 16

ІМУНОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ

Проблема можливих віддалених ефектів впливу іонізуючого випромінювання в малих дозах на організм людини становить особливий інтерес протягом багатьох років. Велика частина інформації отримана в результаті комплексного обстеження населення, що пережило ядерне бомбардування або опромінених при ядерних випробуваннях.

Класичні уявлення про механізми ушкодження клітин при дії опромінення

Дослідження стану імунної системи, що були розпочаті в НЦРМ АМН України в 1987 р., спиралися на наявний досвід світової радіобіології. Вивчення впливу на імунну систему людини іонізуючої радіації в малих дозах наштовхується на ряд труднощів, пов'язаних з необхідністю виділення ефекту опромінення при комплексному впливі кількох несприятливих факторів середовища, залежністю патологічних змін від співвідношення ізотопного спектру, тривалості опромінення і шляхів надходження радіонуклідів, особливостей тканинної, органної й індивідуальної радіочутливості, нечіткої визначеності поглиненої дози, яку слід вважати малою. Фахівцями в області гострої радіаційної патології мала доза визначається як максимальна, що не викликає специфічної відповіді, у тому числі кістковомозкового гематологічного синдрому, тобто близько 1 Гр. При аваріях на АЕС такою дозою вважали 0,2 Гр, що і було використано в якості дозових лімітів для учасників аварійних робіт. Іншими авторами мала доза визначається як поглинена доза в 0,1 Зв і менше за короткий проміжок часу або 0,5 Зв за тривалий період [2]. З позицій імунології пропонувалося вважати малою дозу, що не викликає значних змін в імунній системі — 0,04–0,05 Гр [3].

Стан імунної системи визнається одним з найбільш чутливих біологічних індикаторів віддалених ефектів радіаційного впливу на підставі таких положень:

1) клітини імунної системи є високочутливими до впливу іонізуючого випромінювання, а зміни стійкими — хромосомні аберації в лімфоцитах постраждалих від ядерного бомбардування виявляються через 30 років після опромінення;

2) кістковий мозок, у якому локалізуються попередники імунокомпетентних клітин, є місцем первинного радіаційного афекту, що підтверджено численними експериментальними і клінічними дослідженнями, у тому числі й в УЛНА на ЧАЕС;

3) опромінення тварин викликає скорочення тривалості життя, збільшення частоти лімфопроліферативної патології і злоякісних новоутворень, що супроводжується, а можливо й ініціюється зниженням Т-опосередкованої імунологічної реактивності.

Експериментальними дослідженнями також була показана наявність ранніх мембранних, а не тільки ядерних і цитоплазматичних змін при опроміненні та їхня роль у порушеннях популяційного складу імунокомпетентних клітин. У цих спостереженнях встановлено зниження міграційної і рециркуляційної здатності лімфоцитів фенотипу $Thy1,2^+$ при поглинених дозах близько 2 Гр [4]. Гамма-опромінення щурів в дозах 1-4 Гр викликало поєднані зміни з актива-

цією клітин і посиленням, а не зменшенням синтезу ДНК, одночасно зі зниженням афінності Е-рецептора тимоцитів в результаті пригнічення розеткоутворення макрофагами [5].

Інші ж дослідники не вважали зміни мембран при дозах порядку 1,0 Гр асоційованими з клітинною загибеллю [6, 7]. Однак наявні дані дозволяють не погодитися з такою точкою зору. Хімічна структура мембран обумовлює їх чутливість до будь-якого ксеногенного впливу, в т.ч. і до опромінення. Рентгенівське опромінення або низькі концентрації тритійованої води призводили до порушень експресії рецепторів до конканаваліну А (Con A), феритину, поліовірусу на тваринних або людських клітинах [8]. Ймовірним було вважати наявність комплексного характеру рецепторних порушень, їхньої ролі як у розвитку, так і репарації радіаційних уражень у віддаленому періоді після опромінення. Клонування лімфоцитів мишей, що перебували протягом 6 місяців на раціонах із включенням 370 кБк важкої води на грам маси тіла при стимуляції РНА у концентрації 2 мкл/моль культурального середовища, Con A (2 мкл/моль), бета-2-меркаптоетанолом (5×10^{-5}М) або мітогеном лаконоса (10 мкл/моль) показало зниження в тимусі, селезінці і лімфовузлах кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) Т-лімфоцитів (КУО-ЛТ) в 2 рази, а в периферичній крові через 9 місяців кількість КУО-ЛТ і КУО-ЛВ була зниженою в 3 рази, що свідчить про серйозні порушення проліферативного пулу лімфоцитів [9].

Проведенні дослідження не дозволяли зробити висновку про єдині механізми впливу іонізуючої радіації на імунну систему, що пояснювалось відсутністю необхідної чутливості методичних підходів. Були накопичені дані про наявність радіаційних уражень у ранній період після опромінення і у віддаленому періоді після впливу [10]. Альтернативні концепції включали формування віддаленої радіаційної патології, як унікальної комбінації нащадків клітин, що не зазнали дії квантів радіації, а також можливість системних реакцій клітинних популяцій на опромінення. Дослідження мали, в основному, експериментальний характер і були проведені переважно на ранніх попередниках і тимоцитах.

В інших же роботах було висунуто концепцію стимулюючого впливу малих доз — гормезису [11, 12]. Основна кількість робіт цієї спрямованості стосувалася нижчих видів, однак є й клінічні спостереження. На популяції осіб, які вижили після атомного бомбардування, з поглиненими дозами близько 0,1 Гр, що проживають у США, виявлене підвищення цитотоксичної активності лімфоцитів [13], однак цінність зазначеного спостереження також знижується можливістю селекції радіорезистентних індивідів за 40 років після опромінення. Також описана задовільна терапевтична ефективність і нормалізація популяційного складу імунокомпетентних клітин після тотального опромінення тіла з дозами 0,15 Гр 2 рази на тиждень протягом 5 тижнів при лімфомах [14]. Відзначалася виражена стимулююча й протипухлинна дія опромінення в дозах, що не належать до цитостатичних, при раку яєчників і товстої кишки [15]. Зазначені дані, хоча і були отримані в осіб зі зміненою імунологічною реактивністю, значною мірою стимулювали інтерес до ефекту гормезису. Як доказ "стимулюючого" ефекту радіації в описаних вище онкологічних хворих висували одержане в експерименті на сингенних мишах селективне пригнічення продукції Т-супресорів на 2–3 тижні після інокуляції пухлинних клітин, тоді як Т-ефекторні лімфоцити встигають до цього часу пройти етап прискореної проліферації. При сублетальному опроміненні мишей перед проліферацією Т-супресорів досягається повний зворотний розвиток пухлин [16]. Тотальне опромінення сингенних мишей з поглиненими дозами в межах 0,05–0,25 Гр може викликати підвищення протипухлинного імунітету також за рахунок зниження вмісту супресорних клітин фенотипу Lyt1-2^{+}, що відрізняються від описаних вище [17] як за часом появи, так і за наявністю поверхневих маркерів. Описані також супресорні клітини, відмінні від зазначених, вважають, що гормезисний ефект пов'язаний із селективною делецією високорадіочутливих попередників супресорних лімфоцитів [18]. Подібна точка зору не вважається беззаперечною,

тому що поряд з передбачуваним шляхом диференціації можливе утворення $CD3^+4^-8^+$ клітин із клітин фенотипу $CD3^+4^+8^-$ через $CD3^+4^+8^+$ стадію [19]. У нормальній периферичній крові виявляють до 10% $CD4^+8^+$ клітин [20], а при імунодефіцитних станах і деяких видах імунопатології кількість таких ранніх клітин з подвійною міткою в периферичній крові зростає.

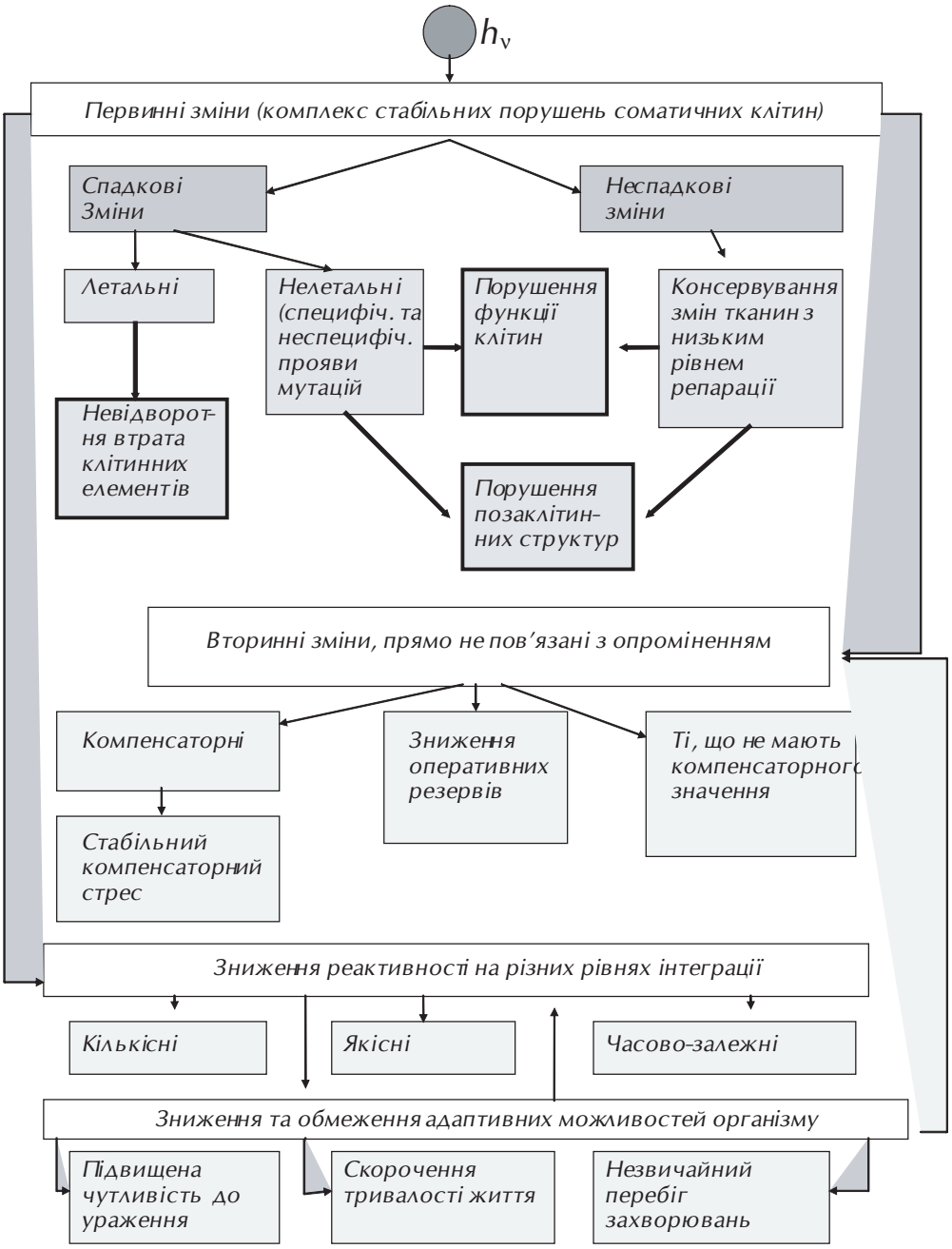


Рисунок 16.1 — Патогенез пізніх радіаційних ефектів [10]

Інтерфазна загибель тимоцитів, як типовий прояв апоптозу [21], супроводжується мультиплікацією як мінімум 200 пар нуклеотидів [22]. При вивченні тимом виділено клони, що характеризуються як високою здатністю до апоптозу при впливі кортикостероїдів і цитотоксичних Т-клітин, так і клони, що не мають таких якостей. Проведені дослідження вказують на можливість генетичного детермінування радіочутливості лімфоцитів [23, 24] та вмикання цих механізмів при впливі факторів як радіаційної, так і нерадіаційної природи, наприклад радіоміметиків, ксенобіотиків. Необхідно підкреслити, що цей ефект в імунній системі є результуючою сполучення індивідуальної радіочутливості різних клонів. Механізми синергічного або односпрямованого впливу іонізуючої радіації і ксенобіотиків передбачалися і раніше [3].

Однак, усі приведені припущення (рис. 16.1) мали бути перевірені та підтвержені доказами після досліджень постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, що зазнали впливу як іонізуючої радіації, так і стресу, ксенобіотиків та ін. Існували до Чорнобилю і більш екзотичні гіпотези про трансформацію імунокомпетентних клітин і розвиток "радіаційної" лейкемії як наслідок проліферації лейкемогенного тимотропного імуносупресивного ретровірусу з унікальною структурою РНК [25].

Нестохастичні імунологічні порушення у віддаленому періоді після опромінення не можуть бути прямим наслідком впливу іонізуючого випромінювання на мембрани або нуклеїнові кислоти. Найбільш перспективним видається розв'язання зазначеної проблеми з урахуванням ймовірного значення системи односпрямованих компенсаторних і адаптивних реакцій, що полягають у зміні поверхневого фенотипу, функціональної активності, синтезу нуклеїнових кислот і т.п. Водночас, на нашу думку, при поясненні механізмів розвитку віддалених ефектів впливу іонізуючої радіації необхідно враховувати модифікацію чутливості клітин імунної системи до опромінення. В експериментах з опроміненням мишей гамма-квантами протягом 120 діб щоденними дозами 0,25 і 0,5 Гр відзначали зростання гетерогенності КУО селезінки, при цьому можна було виділити, як мінімум, дві популяції з різною радіочутливістю [26]. Необхідно відзначити, що зазначені роботи з натяжкою можуть бути віднесені до присвячених малим дозам, скоріше малим потужностям дози.

В експериментальних дослідженнях *in vitro* визначено значні розходження в радіочутливості клітинних ліній імунокомпетентних клітин в інтервалі доз 0,05–1,0 Гр, обумовлені як міжвидові, міжлінійні та внутрішньолінійні [27]. Висловалися сумніви в існуванні граничної дози для клітинної загибелі в зазначеному інтервалі доз. Попередники Т-клітин за чутливістю співставимі з гранулоцитарними, макрофагальними і мегакаріоцитарними попередниками, тоді як більш радіочутливі попередники В-клітин аналогічні за чутливістю еритроцитарним попередникам. Дані вивчення поверхневих маркерів цитотоксичних клітин селезінки при опроміненні 0,1–0, 25 Гр дозволили виявити, що більшість загиблих радіочутливих клітин відносяться до клітин з поверхневими маркерами Lyt $1,2^+$, тобто до пре-Т-клітин. Їхня кількість після опромінення знижується з 52% до 29% при підвищенні дози від 0 до 1 Гр. Кількість $Lyt1^+$ клітин, розцінюваних як хелпери, підвищується з 37% до 52%, а число $Lyt2^+$ клітин, що виявляють цитотоксичні/супресорні властивості, коливається в межах 11–20%. На думку авторів, у кожній субпопуляції Т-клітин є радіочутливі, але найбільше число їх визначається в Lyt $1,2^+$ субпопуляції.

На підставі аналізу фактичного матеріалу, зібраного у світовій літературі про вплив середніх і великих доз, визначені математичні закономірності впливу іонізуючих випромінювань на окремі субпопуляції. Відповідно до екстраполяції, опромінення з поглиненою дозою 0,01 Гр приводить до активації CD4 лімфоцитів, тоді як при поглинених дозах 0,2–0,25 Гр повинне відзначатися пригнічення CD8 субпопуляції. Цінність подібного статистичного вивчення, однак, значно знижується через розходження методичних підходів, застосованих

дослідниками [28]. В інших роботах визначають дозові розходження, однак не виявляють відмінностей у популяційної чутливості. Застосування комп'ютерного аналізу зображень дозволило виявити кореляцію змін діаметра ядер, числа і розташування гранул у навколоцентромерних районах при поглинених дозах до 0,05 Гр та складніші залежності, що змінюються в часі, при дозах, понад 0,05 Гр; розходжень між Т- і В-клітинами при цьому не виявляли [29]. Через 5 годин після опромінення автори визначають зниження діаметра ядер. Деякі експериментатори припускають наявність більш важких уражень при комбінованій дії зовнішнього опромінення та інкорпорації радіонуклідів. Зміни, що виявляються в крові тварин, співвідносяться з ураженнями при гострій променевій хворобі середньої тяжкості [30]. При цьому визначають три складові: зовнішнє гамма-опромінення за рахунок сукупності радіонуклідів, щільноіонізуючу дію радіонуклідів, що вибірково накопичуються в кістковій тканині та опромінення пулу циркулюючих імунокомпетентних клітин. На жаль, немає ясності в питанні про ступінь співвідношення ушкоджуючих та активуючих факторів, що, ймовірно, має місце як при відповіді на зовнішнє опромінення, так і при інкорпорації радіонуклідів. На найбільш радіочутливій популяції — кортикальних тимоцитах, було встановлено, що опромінення викликає не тільки інтерфазну загибель більшості клітин, але також активацію й диференціювання, що виявляються змінами мембранних маркерів, аналогічними тим, які спостерігаються при нормальному дозріванні. Цей ефект, порівняно з дією тимозину, і є, за даними автора, фактором, що сприяє швидкому післярадіаційному відновленню. Віддалені нестохастичні наслідки зазначених порушень багато в чому залишаються неясними. Дисбаланс у відновленні Т- і В-ланок імунітету приводить до циклічного характеру змін у періоді відновлення після перенесеної гострої променевої хвороби, при цьому відзначається відносне збільшення числа Т-супресорів [31]. У механізмах тривалого збереження пострадіаційної імунодепресії провідне значення мають довгоживучі популяції Т-лімфоцитів, що сприяють, зокрема, збереженню хромосомних аберацій у лімфоцитах осіб, які вижили після ядерного бомбардування, навіть через 30 років.

Дані експериментальних досліджень свідчать про важливе значення впливу регуляторних сигналів, у т.ч. продукції серотоніну, що контролює темпи і швидкість проліферації імунокомпетентних клітин і модулює відновлювальні процеси в імунній системі [32]. Модифікуюче значення тимічних факторів виявляється і у відношенні генетично обумовлених розходжень радіочутливості. У мишей гібридів СВАхС57Bl при опроміненні з поглиненою дозою 3 Гр відзначена депресія гуморальних і клітинних реакцій, тоді як у лінійних СВА — стимуляція відповіді на еритроцити барана. Застосування тимічного індуктору проліферації прискорювало репарацію в обох групах [33]. Ефект впливу тималіну виявляється також in vitro. При культивуванні опромінених лімфоцитів з тималіном відзначали підвищення числа $CD3^+$ і $CD4^+$ клітин, а також збільшення співвідношення $OKT4^+/8^+$ клітин з 0,97±0,06 до 1,29±0,09 [34]. Наведені дані про чутливість імунокомпетентних клітин до регуляторних впливів дозволяли висловити припущення про наявність у циркулюючого пула задовільних адаптивних і компенсаторних резервів після гострого опромінення й обумовленості пізніх змін в імунній системі переважно регуляторними механізмами. Складність цих змін і необхідність їхнього дослідження в чітко окреслених групах може бути продемонстрована зміною чутливості лімфоцитів до рентгенівського випромінювання і, паралельно, до простагландину Е, гістаміну, гідрокортизону, що може викликати широкий спектр реакцій імунної системи, особливо при сполученні опромінення з пролонгованим стресом.

Фактором модифікації радіочутливості можуть бути зміни мембранного рецепторного апарату. Опромінення викликає зниження частки високоафінних β-адренорецепторів, при цьому знижується взаємодія регуляторного і рецепторного протеїнів мембрани. Встановлено зв'язок ефективності радіозахисних засобів з підвищенням у крові концентрації серотоніну,

катехоламінів і гістаміну до 10^{-5}М. Встановлено було, що необхідною умовою підвищення радіорезистентності є наявність достатньої кількості β-адренорецепторів. Однак нез'ясованим залишався зв'язок цих змін з функціональним станом імунокомпетентних клітин, обумовленим як експресією диференційних і активаційних антигенів, так і просуванням клітин по циклу.

Дослідження пострадіаційних мітозів свідчать на користь існування відновних процесів, включаються на протязі першого мітозу та дозволяють репарувати навіть летальні ушкодження [35]. Одним із ймовірних механізмів є здатність швидкої супресії синтезу ДНК, що знижує імовірність клітинної загибелі шляхом впливу на ефективність клітинної репарації ДНК до просування клітини за циклом через повторювані цикли синтезу ДНК. Регуляція інтерфазної зупинки відбувається на рівні ініціації реплікації або її подовження. У тварин і на клітинних лініях виявлений щонайменше паралелізм змін протеїнових спектрів і репарації ДНК при рентгенівському опроміненні [36].

Проведені експериментальні дослідження на клітинних популяціях дозволили встановити основні особливості радіаційних уражень імунокомпетентних клітин, зокрема інтерфазної зупинки і загибелі [37, 38]. Вони привели до висновку про близькість даного феномена до апоптозу, як біологічної реакції, спрямованої на елімінацію ушкоджених клітин. Висунута гіпотеза про радіаційний гормезис і підвищення радіорезистентності після впливу випромінювання в нелетальних дозах привела до розробки нових методів радіотерапії. В окремих спостереженнях виявлене підвищення цитотоксичності протипухлинних кілерів, однак ефект був короткочасним. Значна кількість досліджень присвячена стану ДНК. Накопичено матеріал про те, що клітинні популяції реагують на поглинені дози, які незначно вищі за фоновий рівень. При цьому значна роль приділяється, за даними експериментів, модулюючим агентам, у т.ч. тимічним факторам, медіаторам (серотонін, катехоламіни), що сприяє формуванню таких популяційних змін клітинних систем, які за масштабами не відповідають дозі.

Отримані результати стали основою для припущення про імовірність паралельних змін експресії поверхневих антигенів і швидкості, а можливо, і нерівномірності просування клітин по циклу. Не ясно, чи може зазначена дискоординація бути основою для гетерогенності в спонтанних і мітоген-стимульованих реакціях субпопуляцій лімфоцитів, як базису для формування вторинних імунодефіцитних станів. Встановлене зниження функціональної активності клітин периферичної крові і їхніх попередників, передбачається можливість потенціюючого ефекту радіонуклідів і ксенобіотиків. Однак при значній цінності експериментального вивчення для розуміння основних радіобіологічних закономірностей взаємодії іонізуючої радіації з клітинами імунної системи необхідно враховувати також наявність значних видових розходжень у радіочутливості. Стан зазначених процесів і відповідь на вплив короткочасного опромінення та інкорпорації радіонуклідів у людини значно модифікується наявністю різноманітної соматичної патології, впливом нервово-психічного стресу та техногенного середовища.

Зміни імунокомпетентних клітин у людей, що зазнали впливу іонізуючої радіації

До Чорнобилю вивчення радіочутливості окремих субпопуляцій лімфоцитів людини не привело до однозначних результатів. Існують повідомлення про те, що активність супресорних і Т-цитотоксичних клонів знижується порівняно з нормою, починаючи з граничної величини в 0,3 Гр, активність Т-хелперів при цьому зростає, починаючи з дози 0,01 Гр [28]. В інших дослідженнях висловлювались припущення про те, що Т-хелпери вибірково чутливі до впливу радіації. В низці робіт було описано зниження кількості Т-супресорів, в

інших Т-хелперів, деякі дослідники виявляють наявність радіочутливих клонів в обох субпопуляціях [9, 39]. Зміни субпопуляційної організації, лектин-залежної активації, природної цитотоксичності визначалися в контингентах постраждалих навіть через 40–43 роки після ядерного бомбардування міст Хіросіми і Нагасакі. Значною мірою ці зміни залежали від поглиненої дози і віку на момент опромінення. Число В-клітин після опромінення, за одними даними, не змінювалось, а за іншими — зменшувалось при дозах 0,01–0,04 Гр, життєздатність клітин in vitro знижувалась при 0,08 Гр [28, 40]. Знижується трансформація В-лімфоцитів, що несуть поверхневі імуноглобуліни. Відзначено деяке зниження функціональної активності супресорів при стимуляції Con A і диференціації периферичних В-клітин в імуноглобулінпродукуючі. Можливо, що, за аналогією з експериментальними дослідженнями, висока радіочутливість притаманна клітинам, що належать до пре-Т-популяції. Імовірність цього припущення підтверджується зниженням кількості Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій у периферичній крові людей, що зазнавали опромінення в дозах, менших за гранично допустимі (ГДД).

Введення рівних доз ізотопів одного елемента приводить до п'ятикратних розходжень у включенні і, відповідно, поглинених дозах в різних органах імунної системи, що може зумовлювати гетерогенність доз, поглинених субпопуляціями. Визнавалось, що екстраполяція наведених даних для оцінки стану імунної системи за реальних умов інкорпорації широкого спектру ізотопів є складною, в ряді випадків можливі протилежні результати [42]. Суперечливі дані літератури існували і з ефектів послідовного впливу доз різної потужності. Попереднє опромінення може приводити до підвищення радіорезистентності, селекції та проліферації радіорезистентних клонів [41].

Частота імунологічних ефектів

Дослідження на протязі 20 років після аварії підтвердили, що імунна система належить до критичних систем організму за радіочутливістю. Імунологічне обстеження в НЦРМ АМН України понад 120 000 осіб різних груп обліку дозволило виявити основні типи радіаційного ушкодження та відновлення імунної системи, окреслити її значення в формуванні віддалених ефектів опромінення (табл. 16.1).

Методологія досліджень ефектів низьких доз опромінення включала забезпечення однорідності груп дослідження, дослідження та порівняння груп однакового рівня медичного контролю для елімінації скринінг-ефекту, використання, по можливості, одного джерела інформації про дози опромінення.

Таблиця 16.1 — Групи дослідження

Період дослідження	Групи дослідження	Кількість обстежених
1987–1990	ГПХ	98
	Учасники ЛНА	3010
	Населення радіоактивно забруднених територій:	4822
	в т.ч. дорослі	3302
	діти	1520
	Контрольні групи	520
1991–2006	Постраждалі всіх категорій	>110 000
ВСЬОГО		120484

Стан імунної системи хворих на ГПХ I–III ступеня починаючи з 3 міс після опромінення визначався як комбінований імунодефіцит радіаційного генезу з пригніченням функції

Т- і В-ланки та недостатністю механізмів неспецифічної резистентності. Протягом перших двох років періоду відновлення у більшості обстежених реєструвалися лейкопенії (24%), у 18% моноцитоз, у 1,5% — лімфоцитоз. Тривалий моніторинг осіб, що потерпіли від гострої променевої хвороби показав фазність розвитку порушень імунного статусу, що на 8-9 році після аварії призвела до індивідуалізації змін у залежності від дози опромінення і супутніх захворювань. Віддалені зміни в імунній системі 10 років по аварії включали елементи компенсації, дизрегуляції і недостатності (дефіциту). Компенсаторні зміни (32%) проявлялися збільшенням кількості окремих видів імунокомпетентних клітин Т-ланки, підвищенням активації клітин та низьким рівнем мутацій у локусі Т-клітинного рецептору. Дизрегуляторні зміни (37%) виявлялися індивідуалізацією імунних розладів; зміною відповіді на нейрогуморальні стимули; нестабільністю показників імунітету; низьким рівнем мутацій у локусі Т-клітинного рецептора. Прояви дефіциту клітинного імунітету (31%) включали низькі рівні ефекторних клітин, збереження кількості варіантних клітин в локусі Т-клітинного рецептора в зв'язку з низьким періодом напіввиведення. В перші роки після аварії частота імунологічних відхилень була вищою і при обстеженні контрольних груп, не включених до контингентів постраждалих.

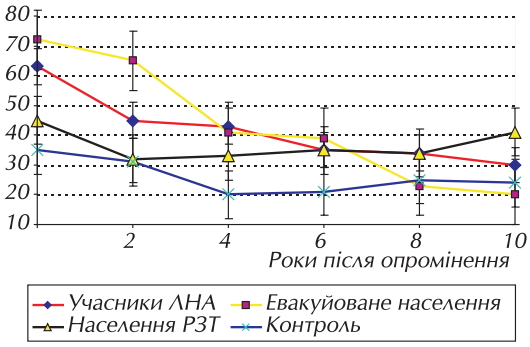


Рисунок 16.2 - Частота вторинної імунологічної недостатності у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

Вивчення залежностей від дози та часу опромінення показало, що в УЛНА з дозами опромінення понад 250 мЗв, через 13–18 років після опромінення зберігається підвищена, в порівнянні з контрольними групами, частота стійкої комбінованої імунологічної недостатності (36,7%), що не супроводжується високим рівнем соматичних мутацій та є підґрунтям для формування радіаційних ефектів віддаленого періоду. В УЛНА з дозами, меншими за 100 мЗв, частота не відрізняється від контрольних груп.

Імунна функція в ранньому періоді після опромінення

Вивчення стану імунної системи осіб, постраждалих внаслідок аварії, у періоді розгортання клінічних проявів гострої променевої хвороби [43] призвело до висновків про зв'язок цих проявів з окремими клінічними синдромами ГПХ та її ускладненнями, такими як ураження нервової системи, токсемія та ін. Встановлено було, що за імунологічними критеріями може бути визначено формування мікродеструктивних змін у нервовій системі та що порогове значення виявляється при опроміненні у 2 Гр. Свідченням значного зниження протиінфекційного імунітету у гострому періоді було підвищення числа колоній патогенних мікроорганізмів у тесті аутомікрофлори шкіри [31]. Наші дослідження хворих на ГПХ I–III ступеню в періоді реконвалесценції після опромінення характеризували стан імунної системи, як набутий комбінований імунодефіцит радіаційного генезу з пригніченням функції Т- і В-ланок, недостатністю механізмів неспецифічної резистентності організму. Поступовий розвиток компенсації радіаційного ураження розтягнувся в часі на 3–5 років, характеризуючись хвилеподібними коливаннями експресії поверхневих антигенів, пов'язаних з хелперно-індукторною функцією, мітогенною відповіддю, посиленням експресії пан-В і В-бластних активаційних антигенів. У перші поаварійні роки реєстрували зниження Е-РУК у 73% обстежених, підвищення співвідношення теофілін-резистентних клітин (ТРК) до теофілін-чутливих (ТЧК). Детальну характеристику стану імунної системи у хворих на ГПХ

в періоді її відновлення наведено в розділі "Імунна система" монографії "Гостра променева хвороба" (1996) та статтях [44–46].

Динамічні дослідження, що було проведено в період 12–24 міс, 25–36 міс, 36–48 міс після аварії, показали в цілому задовільні темпи нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету (табл. 16.2). У формулі крові хворих на ГПХ-І реєстрували достовірне зниження кількості лімфоцитів до $1{,}69\times10^9$/л в період 12–24 міс після опромінення, далі число лімфоцитів і моноцитів зростало. У всіх групах хворих відмічали зростання резистентності Е-рецептору до теофіліну і підвищення вмісту теофілін-стимульованих лімфоцитів. Найбільше зниження Е-РУК, ТРК субпопуляції спостерігалось у хворих після ГПХ III ступеню у 1989–1990 рр. (27,2%, у порівнянні з 17,9% після ГПХ-І). Найбільше пригнічення клітинного імунітету відбулось у осіб більш молодшого віку.

Таблиця 16.2 — Динаміка імунологічних тестів в залежності від ступеню ГПХ

Імунологічні параметри	Стат. показники	Показники клітинного імунітету в залежності від ступеню ГПХ та періоду після опромінення					
		ГПХ-І		ГПХ-ІІ		ГПХ-ІІІ	
		12-24 міс	24-36 міс	12-24 міс	24-36 міс	12-24 міс	24-36 міс
Лейкоцити, 10^9/л	M	5,98	5,58	5,04	5,01	6,45	5,28
	±m	0,50	0,23	0,56	0,36	2,35	0,57
Лімфоцити, 10^9/л	M	1,97	1,69*	1,48	1,80	2,23	1,75
	±m	0,14	0,10	0,14	0,17	0,59	0.27
Е-РУК, 10^9/л	M	0,98	0,83	0,87	0,97	1,16	0,69
	±m	0,10	0,06	0,12	0,13	0,55	0,77
Е-РУК, теофілін-резистентні, 10^9/л	M	0,51	0,52	0,52	0,53	0,47	0,39
	±m	0,04	0,04	0,09	0,08	0,14	0,11
Е-РУК, теофілін-чутливі, 10^9/л	M	0,23	0,25	0,20	0,22	0,60	0,12
	±m	0,04	0,05	0,05	0,05	0,42	0,09
Е-РУК, теофілін-стимульовані, 10^9/л	M	0,05	0,07	0,002	0,20*	0,00	0,26*
	±m	0,04	0,03	0,002	0,09	0,00	0,02
Коефіцієнт ТРК/ТЧК, од.	M	4,38	5,57	2,82	1,65	1,21	1,20
	±m	1,06	1,23	0,79	0,27	0,61	0,40
Імуноглобуліни (г/л); А	M	1,51	1,45	1,79	1,28*	1,83	1,85
	±m	0,08	0,06	0,15	0,09	0,23	0.05
G	M	15,60	13,27*	15,48	15,28	14,23	8,90
	±m	0,83	0,51	0,85	1,18	3,98	1,90
M	M	1,34	1,20	1,14	0,93	1,28	0,89
	±m	0,08	0,09	0,12	0,11	0,60	0,25

Примітка. * — розбіжність в динаміці показників зі ступенем достовірності $p < 0{,}05$

Для оцінки функціонального стану імунної системи в періоді відновлення після радіаційного ураження застосовано комплекс загальноприйнятих та оригінальних методів аналізу, в тому числі автоматизоване дослідження інтенсивності флуоресценції клітин при інкубації з мітогеном або алергеном та тетрацикліну гідрохлоридом в якості флуоресцентного зонду (а.с. 4753701), реакцію бластної трансформації з візуальним обрахунком, індекси стимуляції при включенні ^{3}Н-тимідину, індекс інгібіції міграції з автоматизованим обліком за оригінальною методикою (а.с. 293355) (табл. 16.3). При вивченні відповіді імунокомпетентних клітин на неспецифічні мітогени (ФГА), алергени (стафілококовий антиген) та кортизол відмічено

стабільну кореляцію індексів стимуляції по включенню тетрацикліну з реакцією активації лімфоцитів по індексу включення ^{3}H-тимідину. З реакцією бластної трансформації також відмічено вірогідну кореляцію в діапазоні r = 0,76–0,87 для ФГА, 0,62–0,74 для кортизолу та 0,68–0,69 для стафілококового антигену.

Корелятивна залежність з тестом інгібіції міграції є високою для ФГА (–0,90–0,93), при застосуванні інших препаратів результати в контролі і у хворих відрізняються, що може бути пов'язано з особливостями патогенезу, відмінностями змін клітинних мембран, синтезу ДНК та рухомості клітин при активації. За сумарними даними, кореляція тесту інгібіції міграції з РБТЛ також низька и становить 0,40–0,60, що може відображувати різні етапи активації і блок клітин при пересуванні за циклом.

Таблиця 16.3 — Порівняльні результати активації імунокомпетентних клітин у хворих через 24-36 міс після гострої променевої хвороби

Індуктор клітинної проліферації	Стат. параметри	% позитивних клітин в тетрацикліновому тесті	% бластів в РБТЛ	Індекс стимуляції по ^{3}H-тимідину	Індекс інгібіції міграції
ФГА	M	25,21*	14,73*	41,34*	0,668*
	±m	1,24	1,34	2,52	0,043
Кортизол	M	4,80	2,60*	8,17*	0,897
	±m	0,81	0,23	0,86	0,031
Стафілококовий антиген	M	19,61*	13,96	27,22*	0,690
	±m	0,33	2,72	1,90	0,048

Примітка. * — розбіжності зі ступенем достовірності $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою

Подальше вивчення клітинного імунітету проводилося аналізом субпопуляційного складу лімфоцитів та їх основних функційних характеристик за допомогою моноклональних антитіл, ДНК-цитометрії спонтанних та пертурбованих субпопуляцій. Проведення паралельного аналізу показників Е-РУК та вмісту $CD2^+$ та $CD3^+$ лімфоцитів у здорових осіб показало задовільну кореляцію водночас із досягненням більшої чутливості методу моноклональних антитіл у хворих на соматичну патологію.

У періоді реконвалесценції відмічено зниження експресії антигенів, що пов'язані з хелперно-індукторною функцією, мітогенною відповіддю, підвищена презентація на поверхні клітин пан-В та В-бластних активаційних антигенів ($CD3^+Dr^-$; $CD4^+8^-$, $CD22^+$, $CD23^+$ субпопуляції). Разом із тим, після 48 міс моніторингу не відмічали значущих змін у числі $CD4^-8^+$ і $CD8^+57^-$ клітин, що відносяться до Т-супресорів (табл. 16.4). У популяції цитотоксичних лімфоцитів було виявлено зниження числа $CD57^+8^-$ лімфоцитів з числа NK- та Т-клітин, тенденцію до нормалізації їх кількості. Вміст $CD38^+$ клітин, що являють собою як цитотоксичні, так і активовані, був підвищеним. Необхідно відмітити неспівпадіння у перші роки змін $CD57^+$ і $CD15^+16^+$ клітин, що визначаються багатьма авторами, як високоактивні натуральні кілери. Їх вміст у хворих змінювався незначно, що може бути пояснено, на наш погляд, існуванням на певному етапі гетерогенності та стадійності відновлення клітинних мембран після радіаційного ураження. Що стосується популяції Т-активних лімфоцитів, реєстрували підвищення їх вмісту, яке може віддзеркалювати реакцію на супутню хронічну патологію в процесі реабілітації. На користь такого припущення свідчить підвищення числа В-клітин, що несли пізні маркери диференціювання, такі як поверхневі імуноглобуліни класу G. На протязі усього першого періоду відмічали стійку тенденцію до виявлення у популяції мононуклеарів периферичної крові клітин фенотипу $CD4^+8^+$, а також $CD1^+$. У нормі вони визначаються на тимічних ступенях диференціювання. Поява на периферії, за умов відсутності лейкемоїдної трансформації, може бути розцінена як прояв напруги функціонування імунної системи. За

хворим з такими проявами при проведенні подальшого моніторингу провадили пильний нагляд з метою виявлення можливих імунопатологічних процесів.

Таблиця 16.4 — Результати дослідження відносного вмісту Т- та В- клітин в період відновлення стану імунної системи після гострої променевої хвороби

Групи обстеження	Роки після опромінення	Процентний вміст лімфоцитів в популяціях:				
		$CD3^+19^-$	$CD3^+HLA\text{-}DR^+$	$CD3^+4^+$)	$CD4^+8^+$	$CD3^-19^+$
Контрольна група	7-13	67,39 ± 1,56	6,93 ± 1,22	41,84 ± 1,50	29,77 ± 1,29	7,90 ± 0,66
ГПХ-0	7-8	67,78 ± 2,46	8,89 ± 1,99	36,63 ± 2,52	30,26 ± 2,17	6,79 ± 0,68
	9-10	70,16 ± 1,16	10,85 ± 1,31*	40,32 ± 1,35	33,99 ± 1,99*	9,12 ± 0,45
	11-13	66,15 ± 1,73	6,83 ± 1,28	39,25 ± 1,74	29,90 ± 1,68	8,95 ± 0,57
ГПХ-I	7-8	65,01 ± 4,65	6,72 ± 3,39	40,17 ± 4,33	26,74 ± 2,97	7,48 ± 1,36
	9-10	67,26 ± 1,57	7,99 ± 1,25	38,06 ± 1,76	33,59 ± 1,93	8,85 ± 0,97
	11-13	63,71 ± 2,02	4,07 ± 0,67*	37,56 ± 1,71	28,61 ± 0,85	10,80 ± 1,44*
ГПХ II–III	7-8	65,17 ± 2,59	10,02 ± 2,15*	35,41 ± 1,87*	33,40 ± 1,40*	10,63 ± 1,21*
	9-10	65,86 ± 1,64	10,96 ± 1,81*	35,60 ± 1,29*	33,52 ± 1,47	10,16 ± 0,77*
	11-13	62,83 ± 2,33	5,21 ± 0,68	33,34 ± 1,85*	31,88 ± 1,64	10,22 ± 1,00*

Примітки: 1. Дані презентовано, як M±m; 2. * — різниця з контрольною групою, $p < 0,05$.

Дослідження розподілу клітин за вмістом ДНК показало, що в нестимульованих популяціях лімфоцитів не було відзначено 100% вмісту G_0+G_1 клітин. Кількість гіпердиплоїдних клітин була зниженою по відношенню до контролю та інших груп УЛНА з меншими дозами (табл. 16.5).

Таблиця 16.5 — Розподіл мононуклеарів за фазами клітинного циклу у хворих з ГПХ в тесті з пропідію йодидом

Лаб. №	Прізвище, ступінь ГПХ	Відсоток клітин по фазах циклу:		
		G_0+G_1	S	G_2+M
4608	А., I	97,13	1,25	1,62
6581	У., II	98,11	1,09	0,80
6592	К., 1	97,49	2,12	0,39
7821	М., I	95,78	3,11	1,11
8966	Е., I	96,77	2,97	0,26
9519	Б., I	98,10	1,20	0,70
9677	Л., I	98,50	1,10	0,40
9673	П., I	97,55	1,48	0,97
9715	М., I	95,25	3,35	1,40
9830	К., II	98,40	1,20	0,40
9832	К., II	99,20	0,68	0,12
9815	Т., II	98,80	1,00	0,20
9834	Г., II	99,22	0,62	0,16
9866	І., I	97,00	2,11	0,89
9865	В., I	95,88	3,75	0,37
9860	Б., I	96,99	2,11	0,90
9939	М., I	96,44	2,32	1,24
9937	С., I	97,48	1,72	0,80
9936	Р., I	97,50	1,85	0,65
9965	Ш., II	99,11	0,75	0,14
9967	Д., I	96,55	3,13	0,32
9968	К., II	99,44	0,28	0,28
9969	В., I	95,79	2,88	1,33
9971	К., II	99,20	0,66	0,14
9977	Ш., II	98,92	0,88	0,30
9994	Г., I	96,58	2,78	0,64
10375	О., I	98,20	1,22	0,78
10309	К., II	99,55	0,34	0,11

Дослідження інших груп УЛНА показало зниження вмісту G_0+G_1 клітин у периферичному пулі, в осіб жіночої статі показники були нижчими. Розподіл клітин у циклі був зміщеним за рахунок збільшення S- та G_2+M фракцій. Найбільшою мірою це було виражене в групі працівників 30-кілометрової зони ЧАЕС.

Дослідження активаційних антигенів показали високу спонтанну експресію активаційних антигенів Т-клітин, при зниженні мітогени-індукованої експресії, що було встановлено, як у хворих з ГПХ 0, так і при ГПХ II-III. Ці закономірності повторювалися при вивченні відсоткового вмісту клітин (рис. 16.3–16.4).

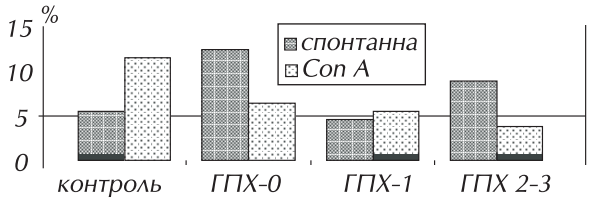


Рисунок 16.3 — Кількість CD3⁺HLA-DR⁺ клітин після стимуляції конканаваліном А

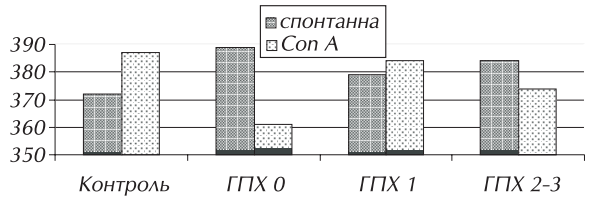


Рисунок 16.4 — Експресія HLA-DR антигену на Т-активних лімфоцитах після стимуляції конканаваліном А (в одиницях інтенсивності флюоресценції — FI)

Дослідження кількості $CD4^+$ клітин, що експресують рецептор ІЛ-2, показало помірне підвищення їх числа у пацієнтів після ГПХ-0. У пацієнтів після ГПХ II–III, спонтанна кількість $CD4^+25^+$ хелперів не відрізнялася від контрольної; це ж стосувалося і показників після стимуляції Con A (рис. 16.5).

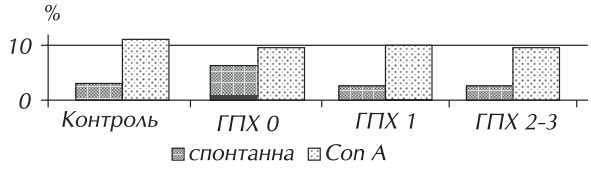


Рисунок 16.5 — Відносна кількість $CD4^+25^+$ лімфоцитів після стимуляції конканаваліном А

Дослідження кількості Т-клітин, що експресують рецептор трансферину, показало зниження числа клітин, що його експресують, у всіх пацієнтів (рис. 16.6), що стосувалося, як спонтанних, так і індукованих показників. Одночасно інтенсивність флюоресценції, що відображує експресію антигену на окремих клітинах, підкорялася іншим закономірностям. Спонтанна експресія була підвищеною при ГПХ 0 та I ступеню, при цьому зберігалися резерви для підвищення після стимуляції Con A. У пацієнтів після ГПХ II–III показники були зниженими (рис. 16.7).

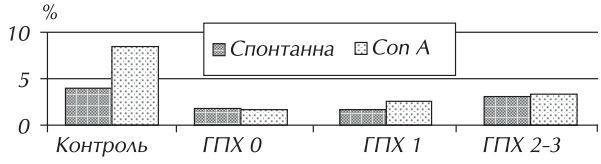


Рисунок 16.6 — Відносний вміст $CD3^+71^+$ Т-клітин після стимуляції конканаваліном А

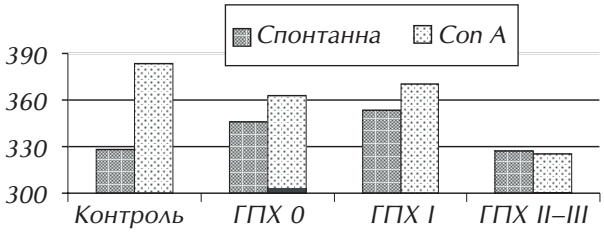


Рисунок 16.7 — Експресія CD71 антигену на Т-клітинах після стимуляції конканаваліном А (в одиницях інтенсивності флюоресценції — FI)

Досвід Чорнобилю показує, що відновлення імунної системи залежало від дози опромінення. Дозову залежність встановлено для $CD3^+DR^-$ та, меншою мірою, $CD4^+$ лімфоцитів (рис. 16.8). Зниження експресії CD3 рецептору має визначальне значення для формування відповіді на опромінення та темпів відновлення імунної системи. Експериментально встановлено, що кількість радіогенних мутацій пов'язана з імунною відповіддю. Клітини-нащадки Т-лімфоцитів, варіантних по Т-клітинному рецептору (TCR-мутантів), мають низьку щільність функційно-активних рецепторів поверхні. В дослідженнях хворих на гостру променеву хворобу та учасників ЛНА, що зазнали опромінення в низьких дозах, нами встановлено кореляцію між числом TCR-мутантів та проліферативною активністю, відповіддю на мітогени — ФГА та Кон А, кортизол, адреналін, 5-гідрокситриптамін. Незважаючи на негативну селекцію TCR-мутантів in vivo з періодом напіввиведення в 2 роки, вказані ефекти реєструвалися і через 10–15 років після опромінення.

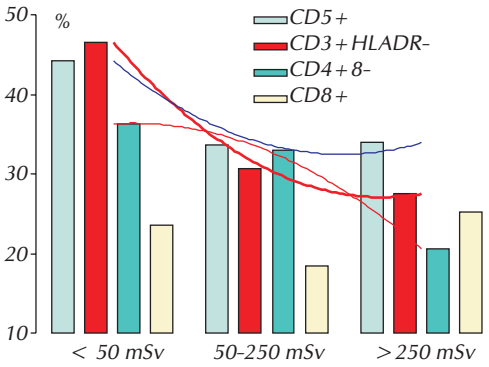


Рисунок 16.8 — Дозові залежності відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів через 24-36 міс після опромінення (n — 2322)

Кількість клітин, що експресують CD5 антиген, змінюється відповідно до вмісту $CD3^+HLA\text{-}Dr^-$ лімфоцитів, але не $CD3^+HLA\text{-}Dr^+$ клітин. В популяції $CD4^+$ клітин визначаються 2 групи: клітини фенотипу $CD4^+8^-$ визначали в зниженій кількості при зростанні поглиненої дози. Вміст клітин фенотипу $CD4^+8^+$ був підвищеним і розходження з групою осіб, опромінених у професійних лімітах, було достовірним, починаючи з поглинених доз, що перевищують 0,25 Гр. Зазначена субпопуляція була описаною раніше при імунодефіцитних станах різного генезу; відомо, що проходження через стадію одночасної експресії цих антигенів є одним з етапів диференціації клітин тимусу, тому імовірно, що $CD4^+8^+$ клітини належать до тих, що нещодавно мігрували з тимусу.

Проведені дослідження показали гетерогенність популяції цитотоксичних лімфоцитів. Кількість клітин, що експресують CD38 антиген, значно не змінювалася і мала тенденцію до підвищення. Визначений ступінчастий характер змін кількості цитотоксичних $CD11c^+16^+15^+$ лімфоцитів. В групі осіб з поглиненими дозами в межах 50–250 мЗв кількість цих клітин знижувалася, при більш високих дозах — не відрізнялася від нормальної. Відзначено зниження змісту $CD8^+57^+$ і $CD8^-57^+$ лімфоцитів. Якщо у відношенні першої з цих субпопуляцій дані про функціональну активність відсутні, то до останньої відносяться NK-клітини і частина Т-лімфоцитів, що не виявляють цитотоксичної активності.

Висока чутливість лімфоїдних клітин до опромінення, головним чином, пов'язана з летальним ушкодженням в G_0-фазі. При малій інтенсивності впливу описують затримку клітин на різних стадіях проліферативного циклу, порушення репарації, що виявляється в

патологічних мітозах, накопичені діцентричних хромосомних аберацій [40, 70]. Екстраполяція даних, отриманих при дослідженні радіочутливості імунокомпетентних клітин у діапазоні 0,25–6,0 Гр, дозволила встановити, що нижньою межею, при якій можливе зменшення вмісту Т-клітин, відносно контрольних даних, є 0,01 Гр, а стосовно вихідного рівня — 1,26 Гр. Зниження життєздатності Т-клітин при культивуванні визначається в діапазоні 0–0,25 Гр. Відповідь Т-клітин селезінки на ФГА пригнічується при 0,2 Гр, на Con A — при 0,11 Гр [28].

Класична схема ушкодження клітин при впливі опромінення включає кілька етапів, з яких першим вважається утворення складних макрорадикалів із втратою і хімічною модифікацією, ушкодженням глюкозофосфатних зв'язків — одиночні і подвійні розриви фосфодіетерних і міжвуглецевих зв'язків [71]. На думку більшості дослідників зазначений етап не може бути пов'язаний із прямим специфічним впливом іонізуючої радіації на ДНК, подібні ефекти відзначаються і при активації ендо- і екзонуклеаз, впливі алкілуючих хімічних агентів [37]. З достатньою точністю вивчені ефекти впливу доз, що відносять до інтервалу середніх. При поглинених дозах порядку 0,01–0,1 Гр/добу контакт обсягу ядра з квантами випромінювання відбувається в середньому через інтервал 8 год. — 50 хв., що створює реальні передумови для виникнення нерепарованих уражень. Доза в 0,01 Гр призводить до поглинання 3 елементарних доз клітинним ядром, при цьому відбувається 5 одноніткових і 0,2 двоніткових розриви. Репарація одноніткових розривів відбувається протягом 1 год., можливості повної репарації двоніткових розривів не доведені. При фонових рівнях радіаційного впливу в 1,5 мГр/рік з 7×10^{13} об'ємів, еквівалентних клітинному ядру, 70×10^{6} одержать 1 удар за хвилину, що складає імовірність ураження клітинного ядра 1 раз на рік [7]. Проведені підрахунки свідчать про складний характер описаних уражень імунокомпетентних клітин при поглинених дозах, рівних фоновим і перевищуючих їх на порядок. Виявлення цих змін можливо при використанні ряду методів поглибленого аналізу кровотворних і імунокомпетентних клітин.

На другому етапі відбувається депротеїнізація і деполімерізація ДНК, руйнування ядерних і цитоплазматичних мембран, пряме або непряме ушкодження ДНК, у т.ч. радіотоксинами. вважається, що зазначений вплив є морфологічним субстратом мутагенезу і клітинної загибелі при гострому радіаційному ураженні.

Основу інтерфазної загибелі лімфоцитів у класичній радіобіології уявляли, як ушкодження ДНК, аналогічні тому, що визначається при соматичних мутаціях. Однак при авторадіографічних дослідженнях було встановлено включення ^{3}H-тимідину в хромосоми фрагментованих ядер, що свідчить про синтез ДНК в ушкоджених клітинах [71]. Висловлено припущення, що цей синтез, як і синтез РНК та протеїнів, є, очевидно, неспецифічним і відбувається без контролю з боку генома, продовжуючи, як синтез у безклітинній системі. Як причину загибелі клітин висували нагромадження аномальних молекул РНК і білків, що виявлялося, зокрема, зміною співвідношення пуринових і піримідинових основ. У механізмах впливу на ДНК виділяли первинне ушкодження і вторинні зміни, пов'язані з пригніченням тимідинкінази. Проведені дослідження привели до важливого висновку про ймовірність помітного збільшення частоти соматичних мутацій і пов'язаних з ними клітинних ефектів у суб'єктів, що вижили в результаті застосування радіопротекторів і інших засобів медикаментозної терапії, включаючи препарати ДНК і, відповідно, про відсутність засобів, здатних репарувати або попередити радіаційне ушкодження ДНК. Разом з тим, з нагромадженням даних про структурну і функціональну неоднорідність клітин імунної системи, у тому числі і по радіорезистентності, виникли гіпотези про альтруїстичний механізм ушкодження імунокомпетентних клітин, як прояв апоптозу, а також про участь активованих клітин імунної системи в цьому процесі, тобто кілерні механізми інтерфазної загибелі. Ці гіпотези базуються на уявленнях про високу функціональну ак-

тивність щонайменше деяких субпопуляцій імунокомпетентних клітин після опромінення, тобто кооперативній взаємодії зовнішніх і внутрішніх факторів при реалізації відповіді на опромінення.

Резерви проліферативного потенціалу клітинних систем, у т.ч. імунокомпетентних клітин при стресі і радіаційних впливах з малою потужністю дози, вивчені недостатньо. При хронічному впливі вони можуть включати адаптивну відповідь, що має для організму позитивне значення як фактор компенсації триваючого ушкодження [6]. Резерви компенсаторної клітинної проліферації і регенеративної відповіді кістковомозкових попередників імунокомпетентних клітин відносяться до найбільш високих і опосередковані, як мінімум, за трьома факторами — швидкостями поділу клітин, їх втрати і часом проходження циклу. Незважаючи на підвищення репопуляції кісткового мозку, скорочення часу проходження циклу кістковомозкових попередників є основним чинником модифікації відповіді імунокомпетентних клітин на тривале опромінення. При коротшому циклі між поділами може бути акумульована менша доза, що є необхідним чинником зниження радіочутливості популяції в цілому й ефективного селективного видалення мутованих клітин при розподілі. Зазначене положення не підтверджується, однак, при тривалому впливі ксенобіотиків.

Визначення чутливості клітин крові до впливу іонізуючої радіації для оцінки поглиненої дози і відновлення ушкоджень використовується з 60-х років. Метод розроблений на підставі визначення числа дицентричних хромосом і порівняння його зі стандартною кривою "доза-ефект", отриманою для людських лімфоцитів in vitro. Визначення дицентричних або кільцевих хромосом є ефективним у перші дні після опромінення. При пролонгованому опроміненні, а також на протязі місяців або років після опромінення використання методу можливо для біологічної індикації опромінення, а не індивідуальної або середньопопуляційної дози. Для об'єктивізації даних рекомендується підрахунок різних типів аберацій, співвідношення фрагментів і обмінних аберацій, кількості і характеру розподілу аберацій. Проведені дослідження *HPRT*-мутацій у Т-лімфоцитах периферичної крові за втратою здатності експресувати функціональні продукти Х-пов'язаного *HPRT* (гіпоксантин-гуанін фосфорибозілтрансфераза) гену на мутантних лімфоцитах при їх культивуванні з інтерлейкіном-2.

Дослідження дозових залежностей в інтервалі низьких доз показали відносну придатність для цього такого методу, як визначення числа соматичних мутацій у локусі глікофорину А. Глікофорин А (GPA) присутній на поверхні еритроцитів в кількості 5×10^5/клітину і визначається у вигляді двох алельних форм, відповідно М та N групам крові, пов'язаних з хромосомою 4q. На відміну від аберантних лімфоцитів, еритроцити, варіантні за GPA, не проходять селекції in vivo, при мутації у локусі GPA не змінюється тривалість життя еритроцитів та відсутні клінічні прояви. Генотоксичний ефект визначено зі стадії еритробластів, він може слугувати показником ушкодження ранніх еритроцитарних попередників, включаючи поліпотентну стовбурову клітину. Дослідження проводили на 10^6 клітин методом двокольорової цитофлюориметрії в УЛНА, гетерозиготних за MN-алеллю. Було використано М-специфічне мкАт 6А7В та N-специфічне мкАт BricCF1. Детально протокол викладено в попередніх дослідженнях (Д.А.Базика та співавт, 1996). Встановлено задовільну кореляцію при порівнянні різних методів біологічної дозиметрії.

Дослідження здорових осіб контрольної групи за допомогою глікофоринового тесту показало, що середня частота мутацій M±SD для здорових осіб, тестованих від 3 до 5 разів за рівнем варіантних гемізиготних N0-еритроцитів, склала $12{,}3\pm4{,}8\times10^{-6}$. Ці дані порівнянні з даними, отриманими RERF (Японія). В табл. 16.6 наведено результати порівняльного аналізу офіційних доз опромінення і доз, визначених за вмістом дицентриків та глікофориновим тестом (дослідження проведено спільно з лабораторією цитогенетики НЦРМ та RERF в 1991–1992 рр.).

Таблиця 16.6 — Результати порівняльного аналізу поглиненої дози за даними дослідження аберантних еритроцитів, хромосомних аберацій і фізичної дозиметрії

MN фенотип	Доза за даними фізичної дозиметрії, Гр	Хромосомні аберації				Глікофориновий тест (N0 + M0)/2		
		Кількість обрахованих клітин	Кількість діцентриків	Доза, Гр		Кількість мутацій на 10^6 еритроцитів	Доза, Гр	
				середня	інтервал		середня	Інтервал
MN	1,42	200	6	1,5	1,0–2,0	16	0,8	0,3–1,2
MN	0,70	200	4	0,8	0,4–1,2	15	0,73	0,3–1,2
MN	0,50	200	3	0,6	0,2–1,0	10	0,34	0,0–0,6
MN	0,45	50	1	0,6	0,2–1,0	8	< 0,2	0,0–0,6
MN	0,40	200	0	0	0,0–0,0	3	< 0,2	0,0–0,6
MN	0,4	100	3	0,6	0,2–1,0	16	0,8	0,3–1,2
MN	0,256	200	3	0,2	0,2–0,5	5	< 0,2	0,0–0,6
MN	0,25	200	0	0,1	0,0–0,3	6	< 0,2	0,0–0,6
MN	0,25	200	2	0,3	0,0–0,4	10	0,34	0,0–0,6
MN	0,25	200	3	0,6	0,2–1,0	14	0,6	0,1–1,0
MM	0,25	200	2	0,3	0,0–0,6			
MN	0,25	200	2	0,3	0,0–0,6	20	1,1	0,6–1,5
MN	0,214	200	0	0,1	0,0–0,3	5	< 0,2	0,0–0,6

Проведені дослідження показали відсутність вірогідної залежності між кількістю мутантних еритроцитів та офіційною дозою опромінення (r = 0,36). Водночас встановлено кореляцію з кількістю дицентриків (r = 0,65). В обстеженій групі також реєстрували вірогідну кореляцію числа дицентриків з офіційною дозою опромінення (r = 0,73). Обстеження персоналу ЧАЕС та 30-кілометрової зони показало зростання частоти мутацій до 8,9–23 — $8,9/10^6$ клітин. В зв'язку з інтегральним характером тесту відокремлення дози, отриманої при ліквідації наслідків аварії, від наступної не було можливим. Інформативність методу для визначення факту опромінення, або біологічної індикації є досить високою. Обмежуючим фактором є необхідність пошуку MN-гетерозиготних пацієнтів.

Дослідження мутацій у локусі Т-клітинного рецептору/TCR гену показало, що частота мутантних клітин складала від $1,9\times10^{-4}$ до $6,8\times10^{-4}$ при дослідженні 20 осіб від 3 до 4 разів (у середньому відзначене підвищення частоти до $4,52\pm1,01\times10^{-4}$, $p<0,05$). Для одержання дозових характеристик по мутаціях у локусі TCR користувалися залежністю:

$$TCR\ Mf = (1,74+ -1,3)\times10^{-4} + 0,211\times10^{-4}\ D\ (Sv) \qquad (1)$$

де:

D — біологічна доза (Зв); Mf — кількість мутантних клітин.

При цьому враховували, що TCR мутанти in vivo проходять негативну селекцію. Час напіввиведення вважали для TCR Mf дорівнює 2 рокам.

Проведення аналізу окремо в залежності від радіаційного анамнезу показало, що підвищення числа аберантних клітин відбувається за рахунок осіб з більш високими поглиненими дозами.

Дозозалежні ефекти в імунній системі спостерігаються навіть через 15 і більше років як на індивідуальному, так і на груповому рівні. У віддаленому періоді кількість клітин з мутацією TCR прямо корелює з дозою лише після перенесеної ГПХ II–III ступеня тяжкості і асоціюється з депресіями імунітету.

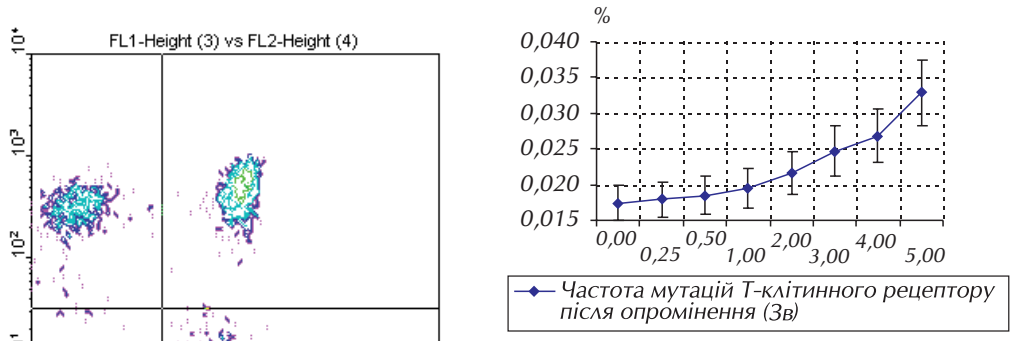


Рисунок 16.9 — Частота визначення мутацій Т-клітинного рецептору в залежності від дози опромінення

При дослідженні вікової динаміки змін відзначено, що максимальні розходження з контрольною групою виявляються у віковому інтервалі від 20 до 40 років. Можливим поясненням низького числа мутацій у молодому віці є короткий час перебування в умовах впливу іонізуючої радіації, не можна виключити і більш високого рівня напіввиведення аберантних клітин. Особи у віці після 40 років характеризувалися високим рівнем аберантних клітин у всіх групах. При порівнянні з групою населення, що проживає на контрольованих територіях, зміни виявлялися у віковому інтервалі від 20 до 36 років.

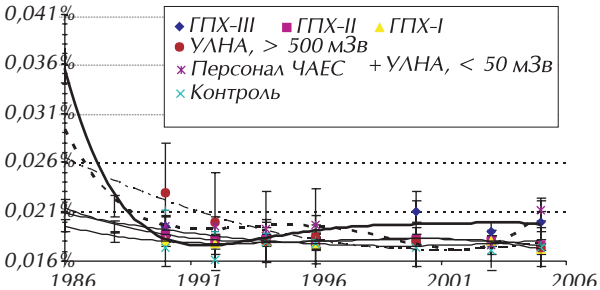


Рисунок 16.10 — Динаміка числа Т-лімфоцитів, варіантних за локусом Т-клітинного рецептора, в групах постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

Експериментальні дослідження з застосуванням клонування варіантних TCR-клітин і подальшого вивчення їх нащадків показали наявність зв'язку стабільних ушкоджень Т-клітинного рецептору лімфоцитів зі зниженням функційної спроможності [39]. Нами було проведено аналіз кореляційних залежностей між числом варіантних Т-клітин, вмістом $CD3^+$ клітин та експресією CD3 рецептора. У віддаленому періоді після опромінення такої залежності не було знайдено, за винятком групи хворих, що потерпіли від гострого променевого синдрому III ступеня тяжкості. При хронічному опроміненні в дозах, що не перевищують професійних гранично допустимих, кореляцій теж не виявляли. Встановлено також, що у працівників з підвищеним вмістом варіантних TCR-лімфоцитів число Т-клітин є вірогідно нижчим. Остання знахідка потребує подальшого підтвердження. Всі з вказаної групи не мали дозових навантажень, що перевищують ГДД. Загальне число $CD3^+$ клітин знаходилося в межах нормальних коливань. Поява реєстрованих залежностей може бути пов'язаною не тільки з особливостями ізотопного спектру. Крім прямого генераційного зв'язку, можливим є вплив через регуляцію експресії CD3 антигену та ін.

Проведені дослідження показали високу чутливість застосованих методів. Дослідження Т-лімфоцитів і експресії на них Т-клітинного рецептора показало помірне підвищення час-

тоти мутацій. Подібні результати отримані раніше в пацієнтів, що одержували йод-131 або торотраст, зміни при цьому були більшої інтенсивності. Результати можуть бути пояснені прямою участю CD3 молекули в проліферації Т-лімфоцитів і низьких темпів росту мутантних CD3-Т-клітин. За даними дослідження "хібакуші", CD3 мутантні клітини були селекціоновані через багато років після опромінення. У наших дослідженнях також відзначено зростання числа CD3 мутантів у періоді відновлення імунної системи УЛНА.

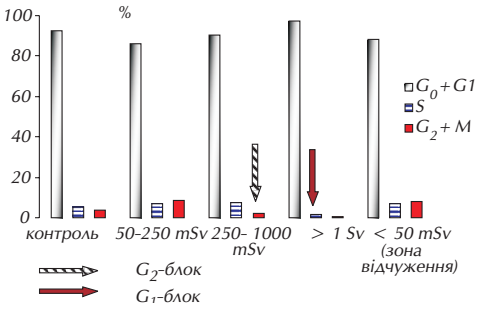


Рисунок 16.11 — Розподіл лімфоцитів по фазах клітинного циклу в учасників ЛНА та персоналу зони відчуження через 24–36 міс після опромінення (n-338)

До інформативних методів дослідження функціонального стану клітин, як в експерименті, так і клінічній практиці відноситься ДНК-протічна цитометрія з забарвленням одно- або дволанцюгової ДНК за допомогою ядерних барвників. При дослідженні дозової залежності визначено нестабільність проходження клітин по різних фазах клітинного циклу. В інтервалі доз до 250 мЗв через 24–36 міс після опромінення визначали синтез ДНК із зростанням числа мононуклеарів у S- і G_2+M фазах. При цьому встановлено зростання гетерогенності клітинної популяції, що підтверджувалося збільшенням значень середньо-квадратичного відхилення і коефіцієнту варіації показників. Після опромінення в дозах понад 250 мЗв, встановлено наявність нереплікативного синтезу ДНК з блокуванням клітинного циклу: G_2- або G_1-блоком (рис. 16.11). Встановлено дозову залежність змін клітинного циклу: G_2-блок визначався при дозах понад 250 мЗв, G1-блок — при дозах, що перевищували 1 Зв. У хворих, що потерпіли від ГПХ, число гіпердиплоїдних клітин було зниженим, у порівнянні з іншими групами і контролем.

Отримана варіабельність є наслідком різної чутливості до дії опромінення та ефективності відновлення різних субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів. Встановлено, що зниження кількості Т-клітин, які експресують CD5, не супроводжується процесами активації і підвищенням вмісту клітин у S- і G_2–M фазах. У $CD57^+$ популяції з високою щільністю антигену, визначали нагромадження клітин, що вступили в проліферативний цикл, при дозах, менших за 250 мЗв; при дозах, що перевищують 0,25 Гр, цей ефект не відзначався. Популяція В-лімфоцитів, що несуть поверхневі імуноглобуліни, відрізнялася підвищеним, у порівнянні з іншими клітинами, числом лімфоцитів, що знаходяться в проліферативному циклі. Підвищення середніх значень кількості В-клітин, що було відзначене при зростанні інтервалу поглинених доз, супроводжувалося підвищенням кількості клітин у G_2 і М-фазах, без зміни кількості клітин у S-фазі. Дослідження клітинного циклу мононуклеарів, які експресують рецептор трансферину, показало зниження числа клітин, які знаходяться в циклі.

Досвід дослідження постраждалих, показує, що ефективність механізмів відновлення клітинних популяцій в організмі людин залежить від дози опромінення ступінчасто, що імовірно пов'язано з різною радіочутливістю компенсаторних механізмів. В табл. 16.5 наведено дані про деякі механізми. Так, викид в периферичне русло недозрілих $CD4^+8^+$ Т-лімфоцитів при зниженому числі дозрілих $CD3^+4^+$ клітин стає помітним фактором в дозовому інтервалі від 250 мЗв ($p < 0,02$). Активаційні процеси в Т-ланці, навпаки, є пригніченими. Експресія активаційного антигену CD25 (рецептор інтерлейкіну 2) стає підвищеною, починаючи в дозовому інтервалі від 50 мЗв, але не супроводжується підвищенням експресії на Т-клітинах антигенів II класу головного комплексу гістосумісності, що є необхідним фактором активації,

та просуванням клітин до G_2 та М фаз циклу (див. рис. 16.11). Останній механізм відновлення має значення, як захисний та компенсаторний, при дозах, більших за 1 Зв.

Таблиця 16.7 — Значення показників Т-ланки в відновленні імунної системи в УЛНА

Показники відновлення імунної системи	Значення показника в УЛНА з різними дозовими навантаженнями, по відношенню до показника контрольної групи (од.)			
	< 50 mSv	50–250 mSv	250–1000 mSv	> 1 Sv
Викид в периферичне русло недозрілих $CD4^+8^+$лімфоцитів	1,22	1,44	4,11	2,5
Число активованих $CD3^+$ $HLADR^+$ лімфоцитів	0,34	0,67	0,59	0,92
Експресія CD25 антигену	0,88	2,45	1,56	0,76

При довготривалому спостереженні УЛНА встановлено, що до факторів, модифікуючих відновлення імунної функції у людини, відноситься наявність патології раннього періоду. Нами було проведено порівняльний аналіз відновлення імунної системи в період від 6 до 32 міс після опромінення у 872 УЛНА. У здорових обстежених кількість Е-розеткоутворюючих клітин підвищувалась за цей період з 38,2% до 50, 3%, тоді як у хворих на патологію травного тракту — до 42,1%, вегето-судинні розлади — до 41,8%. В серії подальших досліджень було встановлено значення ряду гуморальних факторів модифікації імунної відповіді: кортизолу, адреналіну, 5-гідрокситриптаміну, лей-енкефаліну, інтерлейкінів 1, 2, 4, 10, альфа та бета-ендорфінів, vEGF. В УЛНА з дисциркуляторною енцефалопатією з переважанням Th2 реакцій інтерлейкіни 4 та 10 приводять до парадоксальної активації Т1-хелперів. Встановлено також, що антагоніст опіоїдних рецепторів в УЛНА з дозами до 0,5 Гр відміняє дію ІЛ, а при дозах, понад 0,5 Гр — потенціює її. Встановлено також модифікуючий вплив метаболітів арахідонової кислоти [47]: включення в мембрани лімфоцитів 12-НЕТЕ пов'язано з високим вмістом $CD4^+$ і низьким — $CD8^+$, а асоціація підвищеного вмісту 12-НЕТЕ з низьким числом цитотоксичних та природних кілерних клітин може виступати як фактор промоції злоякісної проліферації.

Проведені в НЦРМ АМН України дослідження дозволяють сформулювати основні фактори формування ефектів в інтервалі низьких доз:

- Радіаційно-індуковані нелетальні ушкодження клітин (проліферація функціонально неповноцінних нащадків; розповсюдження ефекту за рахунок гуморальних факторів);
- Модифікація імунної відповіді (нейро-імунні фактори; ліпідний метаболізм; супутня патологія);
- Системні адаптивні реакції (перехід клітин до радіорезистентних фаз циклу; дозозалежне ступінчасте включення продукції недозрілих клітин; неспецифічної активації).

Стан імунної системи в періоді формування пізньої соматичної патології

Дія негативних екологічних факторів, соціально-психологічний стрес, зміна якості продуктів харчування сприяють порушенню імунних механізмів захисту організму та призводять до формування вторинних імунодефіцитів, появи інфекційних ускладнень, аутоімунної патології, розвитку злоякісних пухлин та алергічних захворювань. Захворюваність на алергічні захворювання на протязі другої половини XX сторіччя невпинно зростає [48]. Роки після

Чорнобильської аварії супроводжуються змінами реактивності організму [49], що являє собою здатність відповідати змінами життєдіяльності на дію факторів зовнішнього середовища. Виявлено зміни популяційної організації та функціональної активності імунокомпетентних клітин, особливості порушень фагоцитуючої ланки, метаболізму при енцефалопатіях, гепатитах, туберкульозі, неспецифічних захворюваннях легень, тиреоїдній патології, синдромі підвищеної втомлюваності та ін. [46, 50, 51].

Об'єднуючим патогенетичним компонентом великої групи захворювань з ураженням внутрішніх органів (легень, печінки, головного мозку, серця) є розвиток стану підвищеної чутливості до змін тканинних елементів власного організму. Такі процеси можуть виникати як наслідок іонізуючого опромінення. В роботах останніх років вказано, що при шизофренії та інших нервово-психічних хворобах і розладах, при хронічних захворюваннях бронхо-легеневого апарату, гепатобіліарної системи [52–58], в крові хворих виявляються протитканинні антитіла, оскільки незалежно від етіології (інфекції, порушення кровообігу, дія термічного фактора та іонізації) ці хвороби пов'язані з деструктивними змінами паренхіми внутрішнього органу-мішені. Неспецифічним та не менш суттєвим за своїм впливом є радіаційний фактор. Саме він у значній мірі "запустив" подальшу ланку патологічних змін, які при високих компенсаторних можливостях організму людини стали морфологічним субстратом для розвитку нестохастичних і стохастичних захворювань різних органів, що підтверджується клінічною картиною захворювань та структурою захворюваності післяаварійних років [58].

На фоні виражених і стійких імунних порушень, в умовах зміненої імунологічної реактивності, особливо за наявності генетичної схильності, розвиваються реакції гіперчутливості, інфекційно-алергічні стани з високим хроніогенним потенціалом, аутоімунні процеси [60]. За допомогою експертної системи діагностики імунопатологічних реакцій у 74 ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС встановлено переважання двох типів імунопатологічних реакцій незалежно від HLA-фенотипу: третього — імунокомплексних та четвертого — Т-клітинноопосередкованих [61].

Дисциркуляторна енцефалопатія, хронічні обструктивні захворювання легень та хронічні гепатити в структурі захворюваності УЛНА на ЧАЕС входять у першу десятку. Якщо у перші роки після Чорнобильської аварії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, хронічні обструктивні бронхіти та хронічні гепатити визначалися відхилення переважно в Т-клітинній ланці, як реакція на стресогенні фактори, то, як показують останні публікації, у віддалений період виявляються суттєві ознаки формування імунопатологічних процесів, які погіршують перебіг цих захворювань, обмежують ефективність відновлювального лікування, тим самим визначаючи необхідність призначення препаратів з нормалізуючим ефектом.

Численні праці свідчать про те, що в осіб, які зазнали опромінення в результаті аварії на ЧАЕС, з цереброваскулярними захворюваннями, розвиваються вторинні імунодефіцити, селективні Т- та комбіновані Т- і В-лімфоцитарні. Вторинний імунодефіцит є однією з рушійних сил персистенції запального процесу та підґрунтям для розвитку в подальшому клінічних проявів алергії. Розвиток вторинного імунодефіциту у постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії з цереброваскулярними захворюваннями відбувається із залученням поліморфноядерних лейкоцитів, еозинофілів, базофілів, ендотеліоцитів, а також великої кількості позаклітинних біологічно активних речовин.

У хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) ризик сенсибілізації до алергенів, що інгалюються, є надзвичайно високим. Полютанти, включаючи тютюновий дим, діють у першу чергу на респіраторний тракт людини. Супутнім є вплив біологічних

факторів середовища — вірусів (цитомегаловірус, риновіруси, респіраторно-синцитіальний вірус), точкою прикладання яких є дихальна система. Важливою є наявність генетичної схильності до сенсибілізації — гіперчутливість та гіперреактивність бронхів, обумовлена генними аберраціями в 5, 6, 11, 13 та інших хромосомах [64]. Порушення Th1/Th2 цитокінової продукції можуть відігравати важливу роль в імунітеті хронічних гепатитів. У пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, значно збільшена кількість вірус-специфічних Th2-клітин та їх цитокінів. Зниження рівня ІФН-γ при хронічному гепатиті С, відбувається як наслідок підвищення рівня ІЛ-10 [65].

За останнє десятиріччя досягнуто значного прогресу в розумінні клітинних і молекулярних механізмів реакій гіперчутливості, яким властиве високоспецифічне імунологічне розпізнавання чужорідного, з одного боку, та універсальність реакції запалення у здійсненні функції обмеження зони дії та елімінації ушкоджуючого агента, з другого боку. Численні експериментальні дослідження підтверджують таку точку зору, що алергічна форма реагування за своїм біологічним призначенням може бути поставлена поруч з такими типовими біологічно доцільними формами реактивності, як запалення, лихоманка, стрес, які найбільш повно проявляються у надзвичайних умовах, що виникають при дії на організм тих або інших патогенних факторів [66].

Встановлено, що екологічні фактори можуть набувати вирішального значення у зміні регуляції клітинної відповіді у бік Th2-відповіді. В наш час багатьма клінічними та клініко-імунологічними дослідженнями переконливо показано, що роки після Чорнобильської аварії супроводжуються змінами реактивності організму. Однак фундаментальні механізми формування алергічних реакцій в умовах постчорнобильського періоду залишаються нез'ясованими. До теперішнього часу відсутні систематизовані дослідження, які дозволяли б відповісти на питання: що і яким чином змушує організм переходити до нової форми реактивності — алергічної відповіді з розвитком гіперчутливості організму? Ця, корисна в нормі для організму форма імунної відповіді, в даному випадку є неадекватно спрямованою і призводить до розвитку запалення та альтерації тканин. Окрім природи антигену, шляху та режиму його надходження до організму, виникнення алергічної форми реагування та наступний характер проявів, зокрема клітинних реакцій гіперчутливості уповільненого типу, багато в чому залежить від ефективності функціонування імунної системи, в тому числі формування антигенспецифічної відповіді. Для виникнення клітинних реакцій уповільненого типу при гіперчутливості у відповідь на антиген необхідні Т-лімфоцити, які несуть αβ-, а не γδ-Т-TCR. Сенсибілізовані αβ-Т-клітини, стимульовані відповідним антигеном, зазнають бластної трансформації. Після активації, яка викликана антиген-презентуючими клітинами (АПК), Т-лімфоцити виділяють числені прозапальні цитокіни, які приваблюють та активують макрофаги. До таких цитокінів належать ФНγ, лімфотоксин, ІЛ-3, ГМ-КСФ. Переважання Th1-клітинних цитокінів пов'язано з активацією Т-клітин цитокіном ІЛ-12, який виділяють макрофаги під дією бактеріальних продуктів. Цей цитокін пригнічує виділення цитокінів Th2-лімфоцитами.

Порушення антигенспецифічної відповіді *in vitro* при стимуляції тим чи іншим антигеном можуть проявляти себе пригніченням проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові. За результатами першого року досліджень, аналіз індивідуальних значень проліферативної активності в УЛНА на ЧАЕС, які отримали дози, що перевищують 50 сГр, хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит, дисциркуляторну енцефалопатію виявив наявність двох опозитних типів реагування при стимуляції Con A та стафілококовим антигеном — гіперреактивного та пригніченого. Так, в УЛНА з хронічними обструктивними захворюваннями легень та дисциркуляторною енцефалопатією переважно визначено гіперреактивний тип реакції $CD4^{-}3^{+}$ Т-лімфоцитів

на стафілококовий антиген та неспецифічний стимул (Con A). У хворих з хронічними гепатитами переважно встановлено пригнічення специфічної відповіді для всієї популяції Т-лімфоцитів, як $CD3^+4^+25^+$, так і $CD3^+4^-25^+$ клітин — пригнічений тип клітинної імунної реакції.

В літературі обговорюється декілька можливих причин порушення антигенспецифічної відповіді. Як одну з них, відрізняють неспецифічну імуносупресію, що обумовлена супресорною активністю моноцитів та підвищеною продукцією ІЛ-10 і TGF-β Т-клітинами внаслідок зрушення балансу в бік Th2 [67, 68].

Наявні в літературі дані про механізми порушення антигенспецифічної відповіді у хворих з соматичною патологією зумовлені, перш за все, різними контингентами обстежених, а також неоднозначністю визначення стану та можливих причин дефекту антигенспецифічної відповіді. При різних формах інфекційної патології, в тому числі вірусних та бактеріальних інфекціях, описано підвищену готовність до апоптозу антиген-реактивних клітин, як чинник пригнічення Т-клітинної відповіді. Оскільки серед Т-хелперних клітин найбільшу чутливість до активаційного апоптозу мають Th1-лімфоцити, запуск запрограмованої загибелі Т-лімфоцитів може виконувати роль механізму, що сприяє накопиченню Th2. Переважний розвиток антиген-специфічної відповіді за типом Th2 як $CD4^+$, так і $CD8^+$ Т-клітинами визначається природою та інтенсивністю сигналів від TCR при взаємодії з алергеном пептидної природи, що, ймовірно, регулюється на генному рівні [69]. Вивчення механізмів формування імунної недостатності з порушенням антиген-специфічної відповіді, результатом якої є формування алергічного запалення в УЛНА з соматичною патологією є важливим аспектом, що встановлює засади розробки нових методів прогнозування перебігу та лікування цих захворювань.

В період 13–17 років після опромінення нами було проведено дослідження імунологічних механізмів формування хронічної соматичної патології у пацієнтів, що зазнали впливу іонізуючої радіації. Дослідження виконано у 271 УЛНА, які отримали дози, що перевищують 500 мГр (510–770 мГр), з найбільш поширеними видами хронічної патології віддаленого періоду (хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит, пострадіаційна енцефалопатія).

Результати аналізу відсоткового вмісту основних популяцій клітин периферичної крові та їх фенотипи по групах обстежених осіб за даними трьохчасткового диференціювання наведено в табл. 16.8. Обстежені групи характеризувалися перерозподілом основних популяцій клітин периферичної крові. Зважаючи на те, що обстежені пацієнти, в середньому, не мали групових відхилень показників загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості гранулоцитів, виявлені зміни можна розцінювати лише як тенденцію до лімфоцитозу в обстежених осіб групи порівняння та вірогідні зміни у основної групи хворих на ДЕП. Водночас не було виявлено різниці між УЛНА та опроміненими в межах природного фону, що свідчить про пов'язаність відхилень числа $CD45^+14^-$лімфоцитів із наявністю патології, але не фактом опромінення в анамнезі.

Пацієнти з ХОЗЛ характеризувалися активацією моноцитарно-макрофагальної ланки, відсутністю групових відхилень показників загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості гранулоцитів. Обстежені пацієнти з хронічними гепатитами (ХГ) характеризувалися, в середньому, відсутністю групових відхилень показників загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості гранулоцитів. В групі порівняння визначався відносний лімфоцитоз, шо не спостерігали в основній групі. В обох групах хворих визначені паралельні зміни відсотку моноцитів. Виявлені зміни можна розцінювати, як прояви моноцитозу у обстежених осіб групи порівняння і основної групи хворих на хронічні гепатити.

Таблиця 16.8 — Процентний вміст основних популяцій лейкоцитів периферичної крові за даними трьохчасткового диференціювання

Захворювання	Популяція лейкоцитів	Вміст (%) по групах обстеження (M ± δ)		
		група контролю	група порівняння	учасники ЛНА
ДЕП	$CD45^+CD14^-$ лімфоцити	36,21 ± 1,82	47,99 ± 5,32	47,50 ± 2,62*
	$CD45^+CD14^-$ гранулоцити	58,14 ± 1,74	47,63 ± 5,06	48,04 ± 2,52*
	$CD45^-CD14^+$ моноцити	5,58 ± 0,33	5,40 ± 0,82	4,73 ± 0,53
ХОЗЛ	$CD45^+CD14^-$ лімфоцити		38,06 ± 3,75	36,17 ± 2,11
	$CD45^+CD14^-$ гранулоцити		54,84 ± 3,64	57,65 ± 2,03
	$CD45^-CD14^+$ моноцити		7,42 ± 0,91	6,29 ± 0,39
ХГ	$CD45^+CD14^-$ лімфоцити		46,01 ± 4,10*	32,19 ± 5,22
	$CD45^+CD14^-$ гранулоцити		46,76 ± 4,06*	58,43 ± 3,69
	$CD45^-CD14^+$ моноцити		7,34 ± 0,71 ±	9,47 ± 2,63 ±

Примітка. * — різниця зі ступенем достовірності $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи.

Дослідження субпопуляційного складу та фенотипів імунокомпетентних клітин (табл. 16.9) учасників ЛНА, хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕП) показало тенденцію до підвищення кількості клітин з фенотипами $CD3^+CD16^+56^+$ і $CD4^-CD8^+$. Співвідношення $CD4^+/CD8^+$ на рівні середніх значень мало тенденцію до зниження. Загальна кількість $CD3^+$ клітин та середні значення субпопуляцій В-лімфоцитів у обстежених хворих на ДЕП були на нормальних рівнях. В $CD4^+$-субпопуляції рівень $CD4^+CD8^-$ клітин був також в межах нормальних значень.

Таблиця 16.9 — Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові при дисциркуляторній енцефалопатії

Показники клітинного імунітету	Середні значення відносних (%) показників (M ± m)		
	група контролю	Група порівняння	учасники ЛНА
$CD3^+CD19^-$ клітини	69,01 ± 1,41	71,76 ± 2,93	69,07 ± 1,70
$CD3^-CD19^+$ клітини	11,05 ± 0,32	9,21 ± 1,32	10,77 ± 0,83
$CD4^+CD8^-$ клітини	42,03 ± 1,59	41,84 ± 2,75	40,57 ± 1,38
$CD4^+CD8^+$ клітини	1,61 ± 0,36	2,22 ± 0,53	1,80 ± 0,38
$CD4^-CD8^+$ клітини	29,81 ± 1,18	27,40 ± 1,61	32,79 ± 1,57±
$CD3^+HLA\text{-}DR^-$ клітини	61,29 ± 1,28	62,64 ± 3,83	63,13 ± 2,12
$CD3^+HLA\text{-}DR^+$ клітини	8,19 ± 1,37	9,84 ± 1,48	8,36 ± 1,36
$CD3^-HLA\text{-}DR^+$ клітини	10,84 ± 0,58	9,72 ± 1,55	10,75 ± 0,78
$CD3^-CD16^+56^+$ клітини	15,96 ± 1,35	9,44 ± 2,12*	12,58 ± 1,31
$CD3^+CD16^+56^+$ клітини	5,16 ± 0,97	6,25 ± 1,53	7,46 ± 1,26±
$CD3^+CD16^-56^-$ клітини	68,64 ± 1,98	64,56 ± 2,97	62,01 ± 1,80
$CD4^-CD3^+$ клітини	27,98 ± 1,56	29,32 ± 4,25	29,59 ± 2,00
$CD4^+CD3^+$ клітини	39,71 ± 1,74	37,55 ± 2,87	39,97 ± 1,48
$CD4^+/CD8^+$	1,52 ± 0,07	1,59 ± 0,14	1,31 ± 0,09$^-$
Співвідношення $CD4^+3^+/CD4^-3^+$	1,48 ± 0,09	1,43 ± 0,16	1,56 ± 0,17

Примітки: 1) *— різниця зі ступенем достовірності $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи; 2) $^-$ — числове значення показника має тенденцію до зниження (різниця з показником групи контролю $p < 0,1$); 3) $^+$ — числове значення показника має тенденцію до підвищення (різниця з показником групи контролю, $p < 0,1$).

Половина з обстежених хворих на ДЕП мали знижений імунорегуляторний індекс (менше за 1,3) за рахунок підвищеного обсягу $CD8^+$ субпопуляції. За кількістю циркулюючих $CD3^+CD16^+56^+$ клітин розподіл обстежених осіб з ДЕП за критеріями показника — "підвищення", "зниження", "нормальний рівень", був приблизно однаковим.

Дослідження субпопуляційного складу та фенотипів імунокомпетентних клітин периферійної крові в УЛНА, хворих на ХОЗЛ, показало наявність однакових змін у вигляді тенденції до підвищення деяких імунологічних показників в основній та у групі порівняння по відношенню до контролю (табл. 16.10). Виявлено підвищення кількості клітин з фенотипами $CD3^+CD16^+56^+$ і $CD4^+CD3^+$. Співвідношення $CD4^+3^+/CD4^-3^+$ на рівні середніх значень також мало тенденцію до підвищення. Загальна кількість $CD3^+$ клітин, середні значення вмісту В-лімфоцитів та співвідношення $CD4^+/CD8^+$ у обстежених хворих з ХОЗЛ були на нормальних рівнях. В $CD4^+$-субпопуляції рівень $CD4^+CD8^-$ клітин був також у межах нормальних значень.

Таблиця 16.10 — Субпопуляційній склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХОЗЛ

Показники клітинного імунітету	Середні значення відносних (%) показників (M ± m)		
	Група контролю	Група порівняння	Учасники ЛНА
$CD3^+CD19^-$ клітини	69,01 ± 1,41	69,59 ± 3,27	66,65 ± 1,87
$CD3^-CD19^+$ клітини	11,05 ± 0,32	8,94 ± 1,20*+	11,69 ± 1,60
$CD4^+CD8^-$ клітини	42,03 ± 1,59	42,59 ± 2,73	44,98 ± 1,37
$CD4^+CD8^+$ клітини	1,61 ± 0,36	1,80 ± 0,49	1,38 ± 0,16
$CD4^-CD8^+$ клітини	29,81 ± 1,18	28,53 ± 2,32	28,42 ± 1,04
$CD3^+$HLA-DR^- клітини	61,29 ± 1,28	62,95 ± 3,10	61,27 ± 2,03
$CD3^+$HLA-DR^+ клітини	8,19 ± 1,37	11,11 ± 1,90	11,31 ± 1,34
$CD3^-$HLA-DR^+ клітини	10,84 ± 0,58	10,43 ± 1,03	9,80 ± 0,65
$CD3^-CD16^+56^+$ клітини	15,96 ± 1,35	12,22 ± 2,29	12,52 ± 1,28
$CD3^+CD16^+56^+$ клітини	5,16 ± 0,97	10,66 ± 2,65*	10,39 ± 1,17*
$CD3^+CD16^-56^-$ клітини	68,64 ± 1,98	60,82 ± 3,01	61,96 ± 1,57
CD4-$CD3^+$ клітини	27,98 ± 1,56	23,17 ± 3,74	28,53 ± 1,54
$CD4^+CD3^+$ клітини	39,71 ± 1,74	49,12 ± 4,30*	46,02 ± 2,81*
$CD4^+/CD8^+$	1,52 ± 0,07	1,68 ± 0,27	1,69 ± 0,09
Співвідношення $CD4^+3^+/CD4^-3^+$	1,48 ± 0,09	2,36 ± 0,70+	1,79 ± 0,24 ±

Примітки: 1) * — різниця із ступенем достовірності $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи; 2) + — числове значення показника має тенденцію до підвищення (різниця з показником групи контролю $p < 0,1$).

Проведений аналіз показав, що за кількістю циркулюючих $CD3^+CD16^+56^+$ і $CD4^+CD3^+$ клітин, а також за рівнем співвідношення субпопуляцій $CD4^+3^+/CD4^-3^+$ розподіл обстежених хворих з ХОЗЛ обох груп за критеріями показника — "підвищення", "зниження", "нормальний рівень" — був приблизно однаковим. Співвідношення субпопуляцій $CD4^+3^+/CD4^-3^+$ у пацієнтів основної та групи порівняння були підвищеними порівняно з особами контрольної групи за рахунок збільшення числа $CD4^+3^+$ клітин.

Результати дослідження субпопуляційного складу та фенотипів імунокомпетентних клітин периферичної крові в УЛНА хворих на хронічний гепатит (ХГ) наведено в табл. 16.11.

Таблиця 16.11 — Субпопуляційній склад лімфоцитів периферичної крові по групах обстеження хворих на хронічний гепатит

Показники клітинного імунітету	Середні значення відносних (%) показників (M ± m)		
	Група контролю	Група порівняння	Учасники ЛНА
$CD3^+CD19^-$ клітини	69,01 ± 1,41	68,09 ± 3,57	71,42 ± 4,56
$CD3^-CD19^+$ клітини	11,05 ± 0,32	5,70 ± 1,34*	6,08 ± 1,47*
$CD4^+CD8^-$ клітини	42,03 ± 1,59	39,90 ± 2,82	43,54 ± 5,39
$CD4^+CD8^+$ клітини	1,61 ± 0,36	1,62 ± 0,31	1,95 ± 0,27
$CD4^-CD8^+$ клітини	29,81 ± 1,18	32,74 ± 2,23	29,17 ± 2,81
$CD3^+HLA\text{-}DR^-$ клітини	61,29 ± 1,28	60,35 ± 3,98	57,67 ± 5,19
$CD3^+HLA\text{-}DR^+$ клітини	8,19 ± 1,37	8,10 ± 1,48	7,84 ± 3,01
$CD3^-HLA\text{-}DR^+$ клітини	10,84 ± 0,58	8,06 ± 1,39	11,85 ± 3,88
$CD3^-CD16^+56^+$ клітини	15,96 ± 1,35	16,25 ± 2,03	10,55 ± 3,29
$CD3^+CD16^+56^+$ клітини	5,16 ± 0,97	7,49 ± 2,78$^+$	13,82 ± 3,44*
$CD3^+CD16^-56^-$ клітини	68,64 ± 1,98	60,55 ± 3,30	57,57 ± 7,20
$CD4\text{-}CD3^+$ клітини	27,98 ± 1,56	25,59 ± 5,60	28,09 ± 4,16
$CD4^+CD3^+$ клітини	39,71 ± 1,74	37,25 ± 4,00	38,59 ± 3,96
Співвідношення $CD4^+/CD8^+$	1,52 ± 0,07	1,29 ± 0,16	1,66 ± 0,40
$CD4^+3^+/CD4^-3^+$	1,48 ± 0,09	1,59 ± 0,45	1,58 ± 0,50

Примітки: 1) * — різниця із ступенем достовірності $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи; 2) $^+$ — числове значення показника має тенденцію до підвищення (різниця з показником групи контролю $p < 0,1$).

На рівні середніх значень виявлено зміни в субпопуляції $CD3^+CD16^+56^+$ клітини у хворих на ХГ основної групи та групи порівняння в вигляді тенденції до підвищення. За кількістю циркулюючих $CD3^+CD16^+56^+$ клітин розподіл обстежених осіб з ХГ обох груп обстеження за критеріями показника — "підвищення", "зниження", "нормальний рівень" — в обох групах був приблизно однаковим.

Спонтанна та мітоген-залежна активація мононуклеарів периферичної крові

Стан активації лімфоцитів оцінювався за кількістю клітин, що експресують на своїй мембрані активаційні маркери — рецептор для інтерлейкіну-2 (CD25), рецептор трансферину (CD71) та HLA-DR антиген. Вміст субпопуляцій наведено в табл. 16.12.

Таблиця 16.12 — Процентний вміст активаційних субпопуляцій

Захворювання	Субпопуляція клітин	Вміст (%) по групах обстеження (M ± δ)		
		Група контролю	Група порівняння	Учасники ЛНА
ДЕП	$CD4^\pm CD25^+$	3,37 ± 1,50	5,94 ± 3,13*	3,70 ± 3,00
	$CD3^\pm CD71^+$	2,88 ± 1,35	3,96 ± 4,54	1,66 ± 1,03
	$CD3^\pm HLA\text{-}DR^+$	8,19 ± 5,61	9,84 ± 4,91	8,36 ± 6,01
ХОЗЛ	$CD4^\pm CD25^+$		4,91 ± 6,37$^+$	5,65 ± 3,19$^+$
	$CD3^\pm CD71^+$		4,72 ± 3,62$^+$	5,48 ± 10,27$^+$
	$CD3^\pm HLA\text{-}DR^+$		11,11 ± 6,60$^+$	11,31 ± 8,30$^+$
ХГ	$CD4^\pm CD25^+$		3,92 ± 2,23	3,50 ± 1,98
	$CD3^\pm CD71^+$		2,40 ± 1,20	1,33 ± 1,13$^-$
	$CD3^\pm HLA\text{-}DR^+$		8,10 ± 4,44	7,84 ± 7,38

Примітка: * — різниця із ступенем достовірності $p < 0,05$.

В УЛНА, хворих на ДЕП, спостерігалась тенденція до зниження кількості $CD3^+CD71^+$ клітин. Такими ж були зміни експресії антигену CD25 на $CD4^+$ популяції. Відхилень у відсотковому вмісті $CD3^+HLA\text{-}DR^+$ не було знайдено. Пацієнти з хронічними обструктивними захворюваннями легенів характеризувалися відхиленнями групових показників кількості клітин, що експресують активаційні антигени. У обстежених осіб з ХОЗЛ основної та групи порівняння була простежена тенденція до підвищення, по відношенню до показників контрольної групи, кількості $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-лімфоцитів, але середні показники не виходили за межі нормальних значень. Такими ж були зміни експресії антигенів CD71 та CD25 на $CD3^+$ клітинах. Пацієнти з ХГ характеризувалися тенденцією до зниження числа $CD3^+CD71^+$ клітин УЛНА.

Порівняльний аналіз експресії диференційних антигенів циркулюючих мононуклеарів у хворих на ДЕП, хронічні гепатити та ХОЗЛ показав, що ці зміни пов'язані як з впливом іонізуючої радіації, так і наявністю соматичної патології. Отримана картина субпопуляційної структури та фенотипів мононуклеарів не виключає наявність сенсибілізованих клітин у периферичній крові обстежених хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, хронічні гепатити та осіб з хронічними обструктивними захворюваннями легенів серед УЛНА на ЧАЕС. Встановлено тенденцію до підвищення циркулюючих $CD3^+CD16^+56^+$ Т-клітин.

У половини обстежених хворих на ДЕП основної групи відзначено зниження індексу CD4/8 менше 1,3 за рахунок збільшеного обсягу $CD8^+$ субпопуляції та зниження кількості Т-лімфоцитів, що експресували CD71 на $CD3^+$ клітинах. У хворих на ХОЗЛ основної групи та групи порівняння виявлено тенденцію до підвищення кількості клітин з фенотипами $CD3^+CD16^+56^+$, $CD4^+CD3^+$, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, а також співвідношення $CD4^+3^+/CD4^-3^+$. Окрім цих змін, в осіб з хронічними обструктивними захворюваннями легенів основної групи та групи порівняння встановлено підвищення експресії антигенів CD71 і CD25 на клітинах субпопуляції $CD3^+$. При цьому, за кількістю циркулюючих $CD3^+CD16^+56^+$, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $CD4^+CD3^+$ клітин, а також за рівнем співвідношення субпопуляцій $CD4^+3^+/CD4^-3^+$ розподіл обстежених хворих з ХОЗЛ обох груп за критеріями показника — "підвищення", "зниження", "нормальний рівень" — був приблизно однаковим.

Співвідношення субпопуляцій $CD4^+3^+/CD4^-3^+$ у пацієнтів основної та групи порівняння були підвищеними у порівнянні з особами контрольної групи за рахунок збільшеного обсягу фракції $CD4^+3^+$ клітин. У двох пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легенів основної групи була відмічена висока експресія активаційного антигену CD71 на клітинах субпопуляції $CD3^+$, що на порядок перевищувала нормальний рівень. За кількістю циркулюючих $CD3^+CD16^+56^+$ клітин розподіл обстежених осіб з ХГ обох груп обстеження за критеріями показника — "підвищення", "зниження", "нормальний рівень" — в обох групах також був приблизно однаковим. УЛНА, хворі на ХГ, характеризувалися зниженням групових показників кількості $CD3^+CD71^+$ Т-клітин.

Аналіз клітинних маркерів, включаючи активаційні, та субпопуляційного складу циркулюючих імунокомпетентних клітин у хворих на ДЕП, ХГ і осіб з хронічними обструктивними захворюваннями легенів показав: тенденцію до підвищення кількості ефекторних цитотоксичних $CD3^+CD16^+56^+$ лімфоцитів в групах УЛНА; переважний вплив на зміни основних популяцій, в тому числі на експресію активаційних циркулюючих лімфоцитів, наявної соматичної патології.

Спільні ознаки порушень імунної системи у хворих на ДЕП, ХОЗЛ та ХГ проявляють зниженням числа $CD4^+$ клітин та співвідношення CD4/CD8 лімфоцитів, пригніченням або дискоординацією процесу активації імунокомпетентних клітин зі зміною відсотку клітин, експресуючих ранні антигени активації — CD71, CD25 та HLA-DR. Ці прояви — типові для пацієнтів, які зазнали в 1986 р. впливу іонізуючого опромінення в дозах, що перевищують

500 мГр. Водночас процеси активації клітин, що були характерними для хворих, опромінених в дозах, менших за цей можливий поріг, у віддаленому періоді після опромінення в більш високих дозах, не визначалися. Зміни функційного стану імунокомпетентних клітин є фоном, що сприяє їх сенсибілізації та втраті регуляторного контролю. Водночас в усіх обстежених групах помічено зростання числа лімфоцитів, експресуючих CD16 та CD56 антигени, що належать до цитотоксичних клітин і можуть відображувати II тип алергічних реакцій за Gell та Coombs (1962).

Параметри місцевого імунітету в розвитку реакцій гіперчутливості

Формування реакцій зміненої чутливості відбувається за участі як центральних, так і локальних реакцій в шоковому органі. Таке дослідження було проведено на прикладі реакцій в тканині легень, для якої є реальна можливість порівняльного вивчення імунокомпетентних клітин на різних етапах трафіку. З метою визначення співвідношення місцевих та системних клітинних реакцій в розвитку реакцій зміненої чутливості в УЛНА нами проведено паралельне дослідження морфо-функціональних властивостей клітин периферичної крові, локальних інфільтратів та бронхо-альвеолярних змивів у хворих на обструктивні захворювання легень. Характеристику досліджених груп пацієнтів наведено в табл. 16.13.

Таблиця 16.13 — Характеристика групи УЛНА, у котрих проведено дослідження місцевого імунітету

Параметри	Групи обстежених		
	учасники ЛНА з ХОЗЛ	контрольні групи	
		хворі ХОЗЛ	здорові добровольці
Кількість (осіб)	35	17	5
Середній вік, років (M ± m)	44,2 ± 2,3	39,6 ± 2,1	37,1 ± 3,9
Середня доза, Гр (M ± m)	0,33 ± 0,05	–	–

Проведене дослідження клітин периферичної крові показало зниження кількості лімфоцитів фенотипу $CD4^+25^+$,·$CD3^+8^+$, експресії антигену LFA1 на $CD4^+$ клітинах. Співвідношення $CD3^+4^+/CD3^+8^+$ клітин було підвищеним, а експресія антигенів TCR/CD3, HLA-DR, HLA-DQ, CD4 не змінювалася. Результати наведено на рис. 16.12.

Вивчення клітин бронхо-альвеолярних змивів за даними трьохчасткового диференціалу показало переважання клітин мієлоїдного ряду (рис. 16.13). Аналіз ступеню диференціювання клітин показав, що вони репрезентовані дозрілими клітинами. Експресія загальнолейкоцитарного антигену CD45 на гранулоцитах не відрізнялась від контрольних показників. Експресія диференціювальних антигенів CD13 та CD33 була нормальною (рис. 16.14).

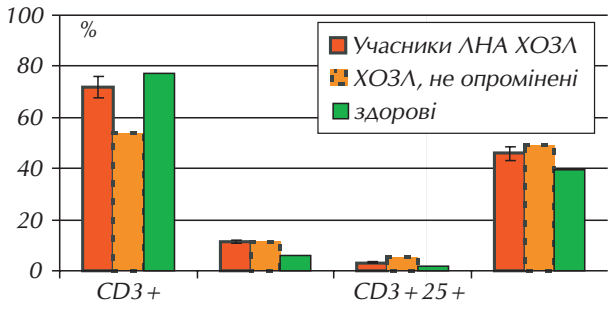


Рисунок 16.12 — Відсотковий вміст основних субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові хворих на ХОЗЛ, що включені до дослідження місцевого імунітету

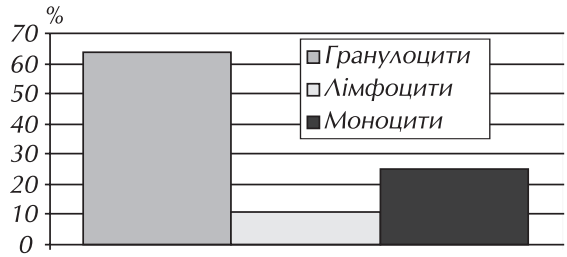


Рисунок 16.13 — Відсотковий розподіл основних популяцій клітин бронхо-альвеолярних змивів в УЛНА, хворих на ХОЗЛ (n — 35)

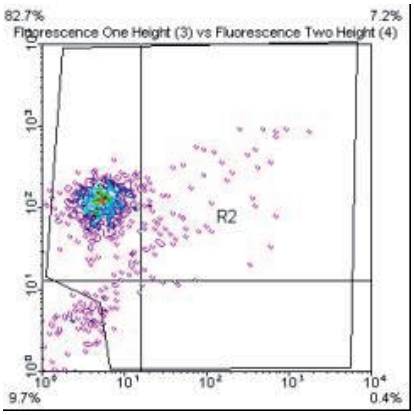


Рисунок 16.14 — Гістограма інтенсивності флюоресценції мієлоїдного антигену CD13 за даними проточної цитометрії. Пацієнт Н., 42 р., поглинена доза 0,48 Гр
По осі абсцис — інтенсивність флюоресценції HLA-DR, по осі ординат — CD13.

Дослідження експресії основних антигенів клітин бронхо-альвеолярних змивів показало підвищену експресію ряду функційно активних антигенів. Підвищеними були інтенсивність флюоресценції антигену CD3 на $CD56^+$ клітинах (рис. 16.15), а також CD25, HLA-DR на лімфоцитах, співвідношення CD4/CD8, експресія LFA1 на CD4+ клітинах. Водночас кількість $CD8^+$, $CD3^-16^+56^+$ (NK) лімфоцитів та експресія CD4 залишалися незмінними.

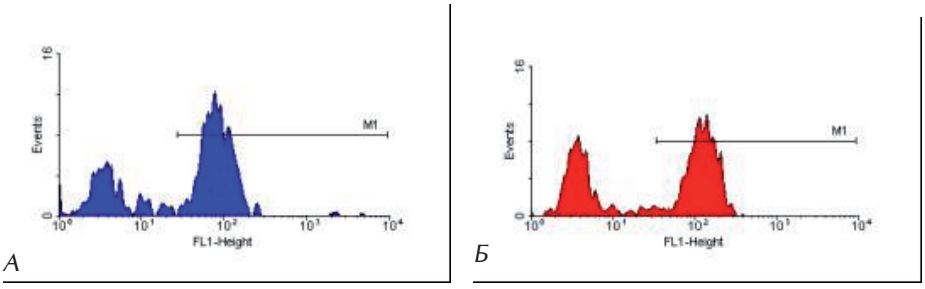


Рисунок 16.15 — Інтенсивність флюоресценції антигену CD3 на лімфоцитах УЛНА з ХОЗЛ.
А — інтенсивність флюоресценції клітин периферичної крові (CD3 FI = 86.14); Б — інтенсивність флюоресценції клітин бронхо-альвеолярного змиву (CD3 FI = 124.1; $p < 0,05$)

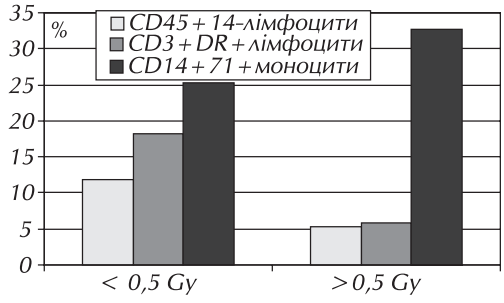


Рисунок 16.16. — Результати порівняльного аналізу відсоткового вмісту субпопуляцій мононуклеарів бронхо-альвеолярного змиву в УЛНА, хворих на ХОЗЛ, в розподілених на групи в залежності від поглиненої дози

Хронічний перебіг захворювання демонстрував знижену активацію цитотоксичних клітин та кількість гранулоцитів в змивах. У хворих з дозами, понад 0,5 Гр відзначено вірогідно нижчу кількість лімфоцитів, активованих $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-лімфоцитів, підвищення кількості мононуклеарів, що експресують CD14 антиген (рис. 16.16).

Серед лімфоцитів з високою експресією HLA-DR антигену встановлено переважання $CD8^+56^+$ цитотоксичних клітин. Інтенсивність HLA-DR на моноцитах/макрофагах була підвищеною. Розмір $CD4^+$ субпопуляції був вірогідно меншим за такий в периферичній

крові. Інтенсивність флюоресценції інших антигенів була такою ж, як у периферичній крові. Порівняльний аналіз показав у бронхо-альвеолярному змиві більшу частку клітин S-регіону та G1-клітин в G0/G1-піку (рис. 16.17). Ці клітини експресували CD71 та CD25.

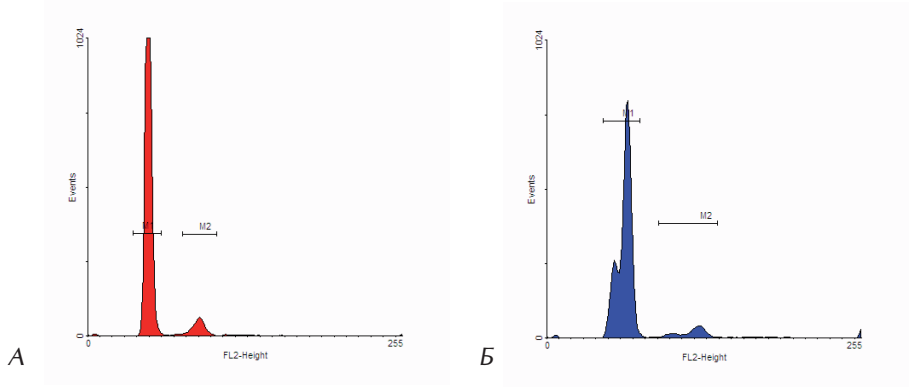


Рисунок 16.17 — Гістограма аналізу розподілу лімфоцитів за вмістом ДНК в УЛНА з ХОЗЛ.
А — лімфоцити периферичної крові; Б — лімфоцити бронхо-альвеолярного змиву. M1-регіон G0/G1 піку; M2-регіон S- та G2+M фаз

Морфо-функціональні властивості мононуклеарних клітин локальних інфільтратів оцінювали імуногістохімічним дослідженням біоптатов методом непрямої імунофлюоресценції (взяття біоптатів під час бронхофіброскопії проводилося у відділі терапії НЦРМ, приготування парафінових блоків та гістологічних слайдів проводила співробітниця Інституту екологічної патології М. Полякова, імуногістохімічне дослідження та морфометричний аналіз проводили в лабораторії імуноцитології НЦРМ). Гістологічні слайди інкубували у вологій камері с моноклональними антитілами, потім двічі відмивали та інкубували в темряві з поміченими флюоресцеіна ізотіоціанатом (FITC) антитілами до F_{ab}-фрагментів імуноглобулинів миші. Препарати вивчали на аналізаторі I93 шляхом автоматичного підрахунку кількості помічених клітин інфільтрату.

Використання імуногістохімічного аналізу дозволило також визначити зниження абсолютної і відносної кількості окремих субпопуляцій лімфоцитів. Середнє число В-лімфоцитів, що експресують HLA-DR антиген в контрольних зразках становило 17,9 клітин на одиницю площини, тоді як у УЛНА — від 5,4 до 7,7 (рис. 16.18).

Кількість недозрілих Т-лімфоцитів, що експресують поверхневий антиген кортикальних тимоцитів CD1c, вірогідно зростала ($p<0,01$). В слизовій оболонці частота знахідки мікроорганізмів у пацієнтів-ліквідаторів корелювала з вмістом лімфоцитів. Збільшення числа недозрілих і зменшення числа активних Т-клітин асоціювалось з більшим ступенем розповсюдженості інвазії патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і навпаки. Це підтверджує значення локальних імунологічних механізмів в формуванні реакцій зміненої чутливості та, відповідно, демонструє зниження імунологічної реактивності в УЛНА з ХОЗЛ.

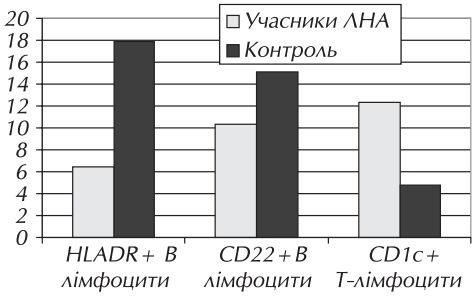


Рисунок 16.18 — Кількість лімфоцитів окремих субпопуляцій в інфільтратах слизової оболонки бронхів хворих на ХОЗЛ (n-11)

Антиген-залежне ушкодження імунокомпетентних клітин периферичної крові в УЛНА на ЧАЕС з соматичною патологією віддаленого періоду

Діагностика алергічних, аутоімунних, аутоалергічних процесів складна. Для оцінки сенсибілізації організму в якості тест-об'єктів використовують лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити периферичної крові. У 70–80 роки з метою специфічної діагностики in vitro широко використовували показник пошкодження нейтрофілів (ППН), що грунтується на пошкодженні нейтрофілів під впливом алергену. Для оцінки сенсибілізації організму нами застосовано модифікацію класичної методики ППН за Favour (1947) з використанням в якості тест-об'єкту лейкоцитів периферичної крові обстежуваних пацієнтів (ППЛ).

Таблиця 16.14 — Результати ППЛ у обстежених пацієнтів

Антиген		Середні показники (М) в групах:			
		Група порівняння (М)	Учасники ЛНА (500 мГр+)		
			ДЕП	ХГ	ХОЗЛ
Стафілококовий антиген		0,10–0,48 (0,24)	0,10	0,04	0,05
Тканинні антигени	Печінка	0,08–0,60 (0,32)	0,26	0,17	0,16
	Легені	0,00–0,53 (0,22)	0,13	0,12	0,16
	Мозок	0,00–0,36 (0,15)	0,20	0,00	0,10

Значення тесту ППЛ (табл. 16.14) зі стафілококовим антигеном (СА) у пацієнтів всіх основних груп обстеження не відхилялися за межі норми (0,00–0,12). У групі порівняння, у пацієнтів з дозами менше 500 мГр реєструвалося підвищення чутливості лейкоцитів до стафілококового алергену. Середньогруповий показник пошкодження лейкоцитів дорівнював 0,24. Дослідження ППЛ з використанням загального антигену тканини печінки у пацієнтів групи порівняння та основних груп дали позитивні результати. Найбільш високі показники були зареєстровані в окремих пацієнтів з ХГ, що були включені до групи порівняння. У хворих з ДЕП+ГПХ реакція лейкоцитів на антигени печінки була підвищеною (0,2 і більше). Підвищена чутливість до антигенів легень була встановлена як в обох групах УЛНА з ХОЗЛ (середньогрупові показники ППЛ на легеневий антиген були 0,22 та 0,16 відповідно). У пацієнтів з ДЕП та ХГ реакція лейкоцитів на цей антиген була нижчою 0,11±0,03. У хворих на ДЕП, з числа опромінених в інтервалі понад 500 мГр, спостерігалась підвищена чутливість лейкоцитів до антигенів мозку з середньогруповим показником 0,20. У інших пацієнтів з ДЕП груповий показник ППЛ (0,15) був підвищеним за рахунок високих значень у окремих постраждалих.

Аналіз проведених досліджень показав наявність клітинних реакцій підвищеної чутливості в УЛНА, про що свідчать середньогрупові показники ППЛ на тканинні антигени (рис. 16.19–16.21): в УЛНА з ДЕП спостерігалось підвищення чутливості лейкоцитів до антигенів мозку, печінки; з ХГ — підвищена чутливість лейкоцитів до антигенів печінки; з ХОЗЛ — підвищена чутливість лейкоцитів до антигенів легень, печінки. Підвищена чутливість до тканинних антигенів у опромінених в інтервалі до 500 мГр супроводжувалася вірогідним зростанням реакцій на стафілококовий антиген. У пацієнтів з дозами опромінення, вищими за 500 мГр, встановлено переважання реакцій до тканинних антигенів, а вірогідне підвищення чутливості до стафілококового антигену — тільки у хворих на ДЕП, тоді як у хворих з хронічним гепатитом, або хронічними обструктивними захворюваннями легень встановлено відсутність різниці з контролем і вірогідне пригнічення, в порівнянні з пацієнтами, що зазнали впливу менших доз. Розуміючи обмеження застосованого тесту, слід все ж припустити, наявність виснаження резервів реагування після доз понад 500 мГр, що проявляється при патології, пов'язаній з хронічною дією бактеріальної інфекції.

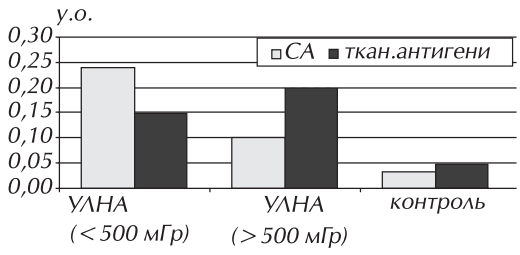


Рисунок 16.19 — Показники ППЛ хворих на ДЕП при культивуванні зі стафілококовим антигеном та тканинним антигеном мозку

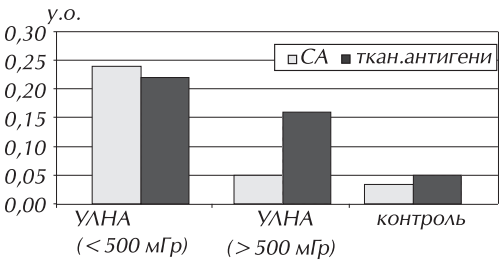


Рисунок 16.20 — Показники ППЛ хворих на ХОЗЛ при культивуванні із СА та тканинним антигеном легень

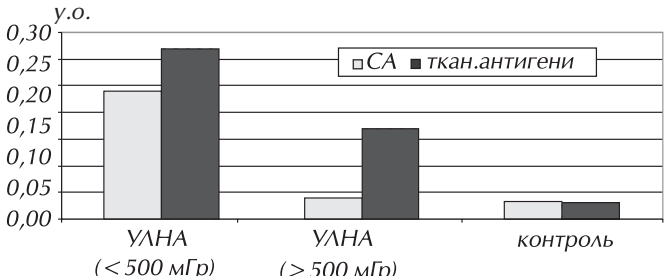


Рисунок 16.21 — Показники ППЛ хворих на хронічний гепатит при культивуванні із СА та тканинним антигеном печінки

Антиген-залежна активність ефекторів гіперчутливості уповільненого типу

Аналіз активності клітин — ефекторів гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) в умовах стимуляції оптимальною дозою стафілококового антигену (СА — 0,6 од/мл) у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень показав, що в обох групах дослідження — групі порівняння та основній, показник ефекторних функцій (ПЕФ) клітин був вищим за контрольні показники. При тому індивідуальні значення ПЕФ не відрізнялися значною варіабельністю (1,06–1,37). В основній групі хворих на ХГ середнє значення ПЕФ було нижчим за контрольне (0,78 і 0,84 відповідно). У хворих на ДЕП з числа УЛНА на ЧАЕС, які отримали дози понад 500 мГр, ПЕФ був значно нижчим ($p<0,05$) (рис. 16.22).

На рис. 16.23–16.25 наведено антиген-специфічну відповідь по показниках оцінки активності клітин-ефекторів ГУТ при культивуванні з тканинними антигенами в групах хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит та дисциркуляторну енцефалопатію.

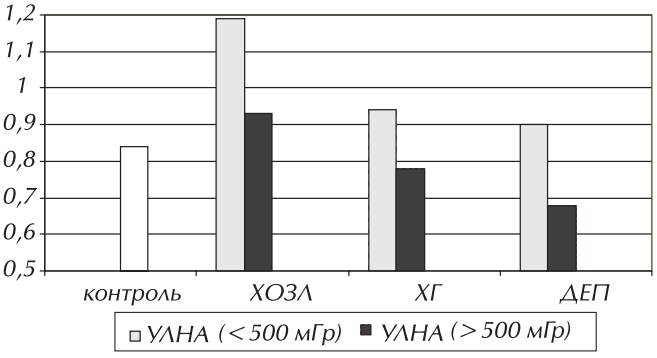


Рисунок 16.22 — Показник ефекторної функції клітин-ефекторів ГУТ (ум.од.) у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит та дисциркуляторну енцефалопатію після in vitro стимуляції СА

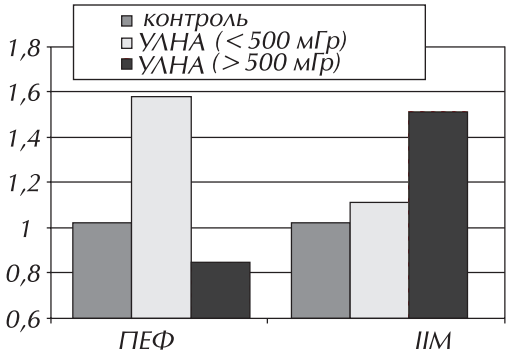


Рисунок 16.23 — Показники оцінки активності клітин-ефекторів ГУТ у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень при культивуванні з тканинним антигеном легень.
ПЕФ — показник ефекторної функції; ІІМ — індекс інгібіції міграції

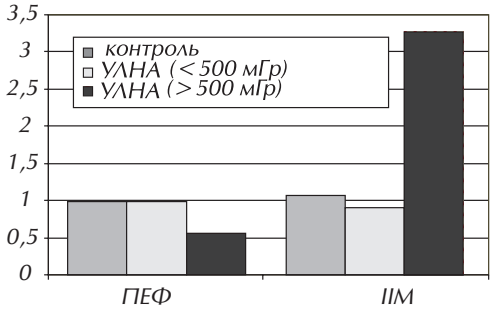


Рисунок 16.24 — Показники оцінки активності клітин-ефекторів ГУТ у хворих на хронічні гепатити при культивуванні з тканинним антигеном печінки

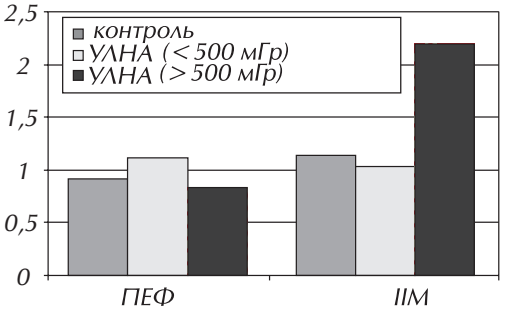


Рисунок 16.25 — Показники оцінки активності клітин-ефекторів ГУТ у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією при культивуванні з тканинним антигеном мозку

При аналізі показників визначено загальні закономірності відхилення ефекторної функції у відповідь на тканинні антигени. Для всіх хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит та дисциркуляторну енцефалопатію з числа УЛНА на ЧАЕС з дозами понад 500 мГр, характерним було зниження ПЕФ на тлі значного підвищення ІІМ ($p<0,05$). При цьому у хворих на хронічні гепатити з дозами опромінення понад 500 мГр, зниження показника ПЕФ було найбільшим та статистично значущим ($p<0,05$). Встановлено також значно індивідуальну варіацію показників.

Антиген-залежна відповідь лімфоцитів в залежності від експресії активаційних антигенів

Мітоген-індукована та стимульована тканинними антигенами експресія активаційних маркерів (CD25, CD71 та HLA-DR) на лімфоцитах периферичної крові донорів та осіб з ДЕП, ХОЗЛ та ХГ, оцінювалася за допомогою двоколірної проточної цитофлюориметрії у прямому імунофлюоресцентному тесті в комбінації з МКАТ до CD3 та CD4 антигенів. Зміни вмісту активованих клітин під впливом конканаваліну А та тканинних антигенів досліджувалися у короткочасній (24 год.) культурі мононуклеарів периферичної крові. Для оцінки інтенсивності відповіді лімфоцитів на стимул, що являє собою характеристику одного з головних компонентів функціонування імунної системи — процесу проліферації, було розраховано індекси активації для кожного активаційного маркеру (рис. 16.26–16.28).

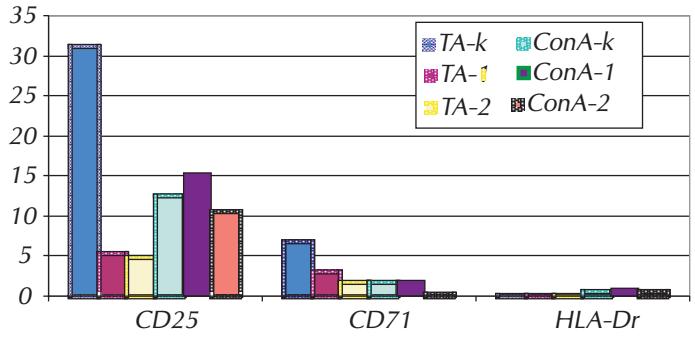


Рисунок 16.26 — Індекси активації у пацієнтів з ХОЗЛ в залежності від стадії активації ConA — при стимуляції конканаваліном А (ConA-k — контроль, ConA-1 — УЛНА з дозами менше 500 мГр; ConA-2 — УЛНА з дозами понад 500 мГр);
ТА — після культивування лімфоцитів з тканинним антигеном легень, (ТА-k — контроль, ТА-1 — УЛНА з дозами менше 500 мГр, ТА-2 — УЛНА з дозами понад 500 мГр).

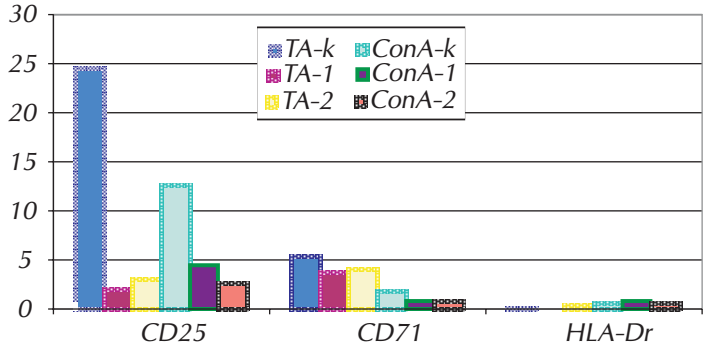


Рисунок 16.27 — Індекси активації у пацієнтів з ХГ в залежності від стадії активації ConA — при стимуляції конканаваліном А (ConA-k — контроль, ConA-1 — УЛНА з дозами менше 500 мГр; ConA-2 — УЛНА з дозами понад 500 мГр);
ТА — після культивування лімфоцитів з тканинним антигеном печінки, (ТА-k — контроль, ТА-1 — УЛНА з дозами менше 500 мГр, ТА-2 — УЛНА з дозами понад 500 мГр).

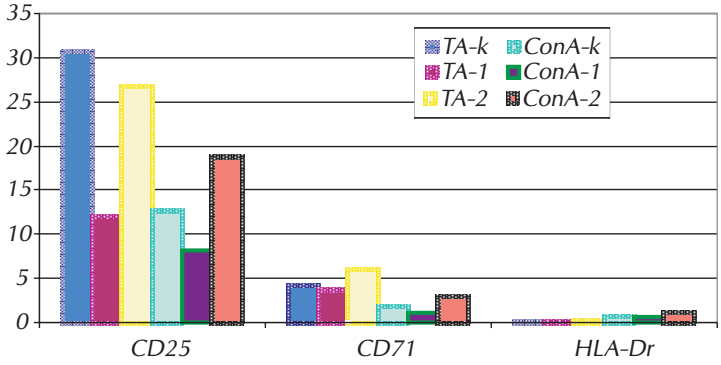


Рисунок 16.28 — Індекси активації у пацієнтів з ДЕП в залежності від стадії активації ConA — при стимуляції конканаваліном А (ConA-k — контроль, ConA-1 — УЛНА з дозами менше 500 мГр; ConA-2 — УЛНА з дозами понад 500 мГр); ТА — після культивування лімфоцитів з тканинним антигеном (загальний антиген мозку), (ТА-k — контроль, ТА-1 — УЛНА з дозами менше 500 мГр, ТА-2 — УЛНА з дозами понад 500 мГр).

Зниження інтенсивності активаційних процесів спостерігалося в групі хворих на хронічні гепатити. Низька відповідь на мітогенний стимул може бути пов'язана з дефіцитом синтезу ІЛ-2 та свідчить про виснаження функціональних резервів Т-клітин. У групі пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією спостерігалося накопичення активованих клітин у фазі G1 клітинного циклу, про що свідчить підвищена порівняно з контролем мітоген-стимульована експресія CD25 та CD71 антигенів. Високі індекси активації у групі пацієнтів з хронічними неспецифічними захворюваннями легень визначалися для всіх активаційних антигенів, зі збереженням стадійності появи рецепторів до активаційних маркерів на мембрані лімфоцитів.

Культивування мононуклеарів периферичної крові з тканинними антигенами у хворих на ХОЗЛ групи порівняння та основної, показало низькі індекси активації антигенів CD25 та CD71 по відношенню до контролю. У хворих на ХГ відмічено пригнічення відповіді на тканинні антигени. У опромінених понад 500 мГр з дисциркуляторною енцефалопатією за індексом антигену CD25 активаційна відповідь досягала контрольного рівня, а за індексом активації по антигену CD71 — перевищувала її.

Проведені дослідження показали, що в УЛНА на ЧАЕС з дозами понад 500 мГр, хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит та дисциркуляторну енцефалопатію, визначаються комбіновані зрушення реактивності, що стосуються як відповіді на мікробні антигени (СА), так і тканинні антигени. Водночас конкретні нозологічні форми відрізняються особливостями змін реактивності.

У хворих на хронічні обструктивні захворювання легень нами не було відзначено порушень СА-стимульованої активності клітин-ефекторів ГУТ (за показником ПЕФ). Однак при оцінці активності клітин-ефекторів ГУТ після культивування з тканинним антигеном легень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень встановлено зниження ПЕФ на тлі значного підвищення ІІМ ($p<0,05$). Проліферативна відповідь після культивування лімфоцитів з тканинними антигенами також була зменшеною, за рахунок зниженого вступу клітин у G1 фазу циклу.

При оцінці СА-стимульованої активності клітин — ефекторів ГУТ у хворих на хронічні гепатити встановлено тенденцію до зниження середніх значень ПЕФ у порівнянні з контролем. Після культивування з антигеном печінки показник ПЕФ знижувався вірогідно ($p<0,05$). Односпрямованими були і зміни експресії активаційних антигенів.

У хворих на ДЕП показник ефекторної функції клітин був значно зниженим ($p<0,05$), а при культивуванні з тканинними антигенами реєструвалася різноспрямованість змін показників зі зниженням ПЕФ та вірогідним підвищенням ІІМ ($p<0,05$). Високі індекси активації для всіх активаційних антигенів, зі збереженням стадійності появи рецепторів до активаційних маркерів на мембрані лімфоцитів у групі пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією свідчили про наявність реакцій гіперчутливості клітинного типу на антигени мозку. Це підтверджується і результатами попередніх досліджень на етапі відновлення імунної системи після опромінення.

Отримані результати свідчать про зміни в відповіді лейкоцитів і, зокрема, лімфоцитів на неспецифічні мітогени, мікробні та тканинні антигени в УЛНА на ЧАЕС з хронічною соматичною патологією віддаленого періоду — хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний гепатит та дисциркуляторну енцефалопатію. В формуванні визначених ефектів встановлена участь змін експресії поверхневих активаційних антигенів лімфоцитів — CD25, CD71, та меншою мірою — HLA-DR. В залежності від наявної патології встановлено як зниження, так і підвищення реактивності. До найбільш вірогідних механізмів таких змін треба віднести збереження нерепарованих радіаційно-обумовлених ушкоджень, а також ланцюжок вторинних ефектів, таких як активаційно-індукований апоптоз антиген-реактивних клеток і неспецифічна імуносупресія. Розвиток останньої пов'язують з супресорною активністю моноцитів та гіперпродукцією інтерлейкіну-10.

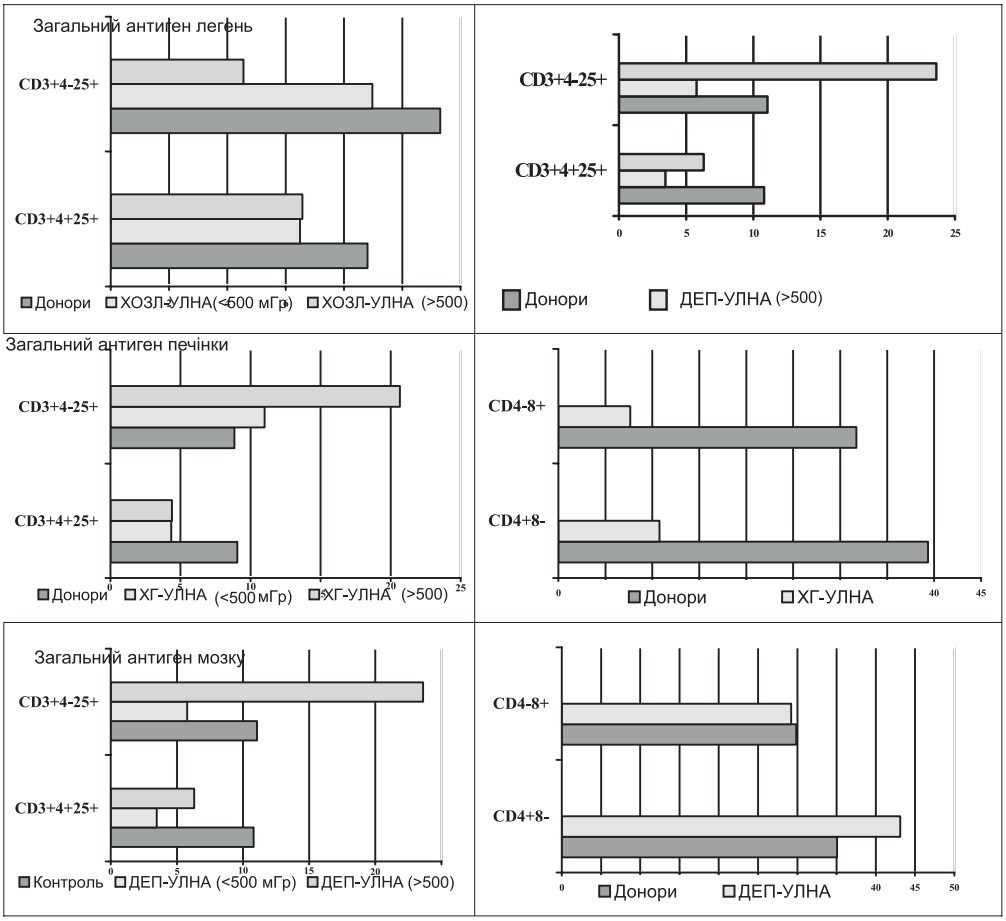


Рисунок 16.29 — Відсотковий вміст субпопуляцій клітин донорів та учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС після інкубації *in vitro* з тканинними антигенами

Наявність у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень та хронічні гепатити явищ зниженої імунологічної реактивності може відображувати виснаження та/або "внутрішній" дефект антигенної відповіді, що, можливо, асоційовано з підвищенням репаративної активності та елімінацією ушкоджених клонів внаслідок апоптозу, а не є наслідком імуносупресії. В УЛНА, хворих на ДЕП підвищення реактивності зареєстровано за більшістю показників і, свідчить про наявність клітинних реакцій гіперчутливості, спрямованих проти тканини мозку при одночасному пригніченні цитотоксичних реакцій.

Результати аналізу експресії поверхневого фенотипу лімфоцитів та відсоткового вмісту основних популяцій клітин периферичної крові по групах обстежених пацієнтів за даними трьохчасткового диференціювання показали, що обстежені групи характеризувалися їх перерозподілом. Враховуючи наявність змін регуляторних субпопуляцій та експресії активаційних антигенів у періоді відновлення імунної системи після опромінення, нами було проведено дослідження спонтанної та мітоген-індукованої експресії цих антигенів при основних видах хронічної патології віддаленого періоду. На рис. 16.29 наведено відносний вміст $CD4^+$ $CD8^-$, $CD4^-$ $CD8^+$ та $CD3^+4^+25^+$, $CD3^+4^-25^+$ субпопуляцій у хворих на хронічні захворювання віддаленого періоду після опромінення.

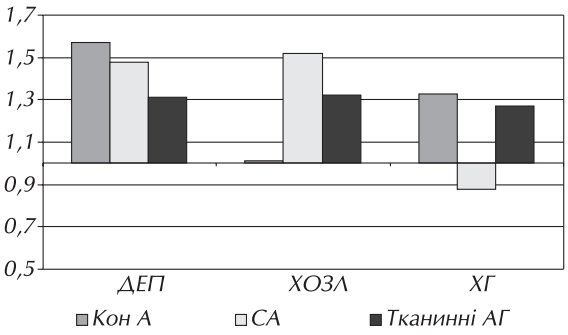


Рисунок 16.30 — Рівень активації $CD3^+CD4^+CD26^+$ хелперів I типу в учасників ЛНА з ДЕП, ХОЗЛ, або ХГ у відповідь на конканавалін А, стафілококовий анатоксин та відповідні тканинні антигени (по відношенню до значень в контролі)

Після культивування з тканинними антигенами у пацієнтів з ХОЗЛ основної групи $CD3^+4^+25^+$-субпопуляція перевищувала за обсягом субпопуляцію $CD3^+4^-25^+$, кількість Т-супресорів без активаційних маркерів була більшою за число Т-хелперів без активаційних маркерів і значно вищою за контрольні цифри. В контролі обсяг Т-супресорів без активаційних маркерів ($CD4^-$ $CD8^+$-клітини) та з експресією активаційного антигену CD25 були більшими за ана логічні показники Т-хелперів ($CD4^+$ $CD8^-$ -клітини).

У пацієнтів з ХГ після культивування з тканинними антигенами як групи порівняння, так і основної групи дослідження зростав об'єм $CD3^+4^-25^+$ -субпопуляції, чого не відмічено в контролі. Об'єм субпопуляції $CD3^+4^+25^+$ був значно меншим. Кількість Т-хелперів та Т-супресорів без активаційних маркерів ($CD4^+$ $CD8^-$,$CD4^-$ $CD8^+$ -клітини) у пацієнтів з ХГ основної групи дослідження після культивування з тканинними антигенами був значно зменшеним у порівнянні з контролем. Культивування мононуклеарів периферичної крові з тканинними антигенами у пацієнтів з ДЕП груп порівняння та основної супроводжувалось вірогідним зменшенням $CD3^+4^+25^+$-субпопуляції, по відношенню до контрольних значень. У хворих на ДЕП основної групи вірогідне збільшення $CD3^+4^-25^+$ -субпопуляції реєстровано на тлі тенденції до збільшення числа Т-хелперів, які не експресували активаційних маркерів ($CD4^+$ $CD8^-$-клітини).

Проведені функціональні дослідження показали зміну співвідношення Th1 та Th2 субпопуляцій з активацією у віддаленому періоді після опромінення хелперів 1 типу.

Розробка методів селективного управління реактивністю субпопуляцій після опромінення

Дослідження проведено в УЛНА 1986 р. В першу підгрупу увійшли УЛНА на ЧАЕС з дозовими навантаженнями менше 500 мГр, у другу — що зазнали впливу опромінення при ліквідації наслідків Чорнобильської аварії у дозі понад 500 мГр. Середній вік пацієнтів складав в 1-й підгрупі дослідження — 50,4±2,38 років, в 2-й — 53,1±2,8 років.

Матеріалом для імунологічного дослідження була гепарінізована периферічна кров вказаних пацієнтів. Методика дослідження включала 4 етапи:

1) отримання суспензії мононуклеарів шляхом розділення клітин периферічної крові центрифугуванням у градієнті щільності фікол-верографіну;

2) приготування клітинної культури in vitro — 3 моделі: 1 — контроль, 2 — з додаванням препарату 1 — N-стеароїлетаноламіну (NAE), 3-я — з додаванням препарату 2 — "Ербісол-ультрафарм";

3) культивування в CO_2-інкубаторі протягом 24 годин при температурі 37°С;

4) фенотипування клітинних клонів.

Th-лімфоцит є центральною регуляторною клітиною. Ефекторні функції здійснюються клонами активованих Th-, В-клітин, на поверхні мембран, які експресують ряд антигенів — HLA-Dr, CD23, CD25, CD26, CD71. Активовані Т-лімфоцити мають риси схожості

з Т-клітинами пам'яті. Активовані Т-клітини-хелпери — Th0 можуть диференціюватися у Т-хелпери I типу — Th1, що, в основному, виробляють ІЛ-2, інтерферон-γ, TNF-α, ІЛ-12, і в Th2 — Т-хелперні клітини II типу, які секретують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13. У табл. 16.15 наведено фенотипічна характеристика ефекторних Th-, В-лімфоцитів периферичної крові пацієнтів після культивування протягом 24 год. без стимуляції інтерлейкінами.

Таблиця 16.15 — Фенотипова характеристика і кількість ефекторних Th-, В-лімфоцитів периферичної крові пацієнтів після культивування протягом 24 годин

Показники	Вміст клітинних субпопуляцій (M ± δ) (%)	
	УЛНА (< 500 мГр)	УЛНА (> 500 мГр)
$CD4^+HLA\text{-}Dr^+$	1,8 ± 0,40	4,8 ± 2,77
$CD4^+CD26^+$	1,17 ± 0,45	5,4 ± 2,53
$CD4^+CD26^-$	23,37 ± 2,8	18,4 ± 3,8
$CD4^+CD45RA^+$	0,86 ± 0,79	4,08 ± 1,07
$CD19^+CD23^+$	0,45 ± 0,2	1,4 ± 0,45

Головною функцією ІЛ-4 є індукція Th0 клітин у клітини — Th2, які самостійно секретують ІЛ-4 для В-клітиної активації з перемиканням на продукцію антитіл класу IgE. ІЛ-10 інгібує розвиток Th1-імунної відповіді. Внесення до культури клітин на початкових етапах їх диференціювання екзогенних рекомбінантних інтерлейкінів — ІЛ-4 та ІЛ-10 проведено для визначення напрямку диференціювання, фенотипових проявів Th-імунної відповіді та клітинні взаємодії при її формуванні. У табл. 16.16 наведено дані фенотипові ознаки та кількість лімфокін-рекрутованих В- та Th-клітин при дослідженні *in vitro.*

Таблиця 16.16 — Вплив екзогених інтерлейкінів на фенотипову характеристику та кількість лімфокін-рекрутованих Th- та В-клітин

Субпопуляції лімфоцитів	Вміст клітин після стимуляції in vitro (M + δ) (%)					
	УЛНА (< 500 мГр)			УЛНА (> 500 мГр)		
	Контроль	ІЛ-4	ІЛ-10	Контроль	ІЛ-4	ІЛ-10
$CD4^+HLA\text{-}Dr^+$	1,8 ± 0,40	2,22 ± 1,19	1,71 ± 1,31	4,8 ± 2,77	5,55 ± 4,06	2,86 ± 1,41
$CD4^+CD26^+$	1,17 ± 0,45	2,28 ± 1,01	1,02 ± 1,1	5,4 ± 2,53	2,75 ± 2,01	2,33 ± 1,5
$CD4^+CD26^-$	23,37 ± 2,8	20,38 ± 1,8	21,51 ± 3,3	18,4 ± 3,8	20,62 ± 4,2	11,87 ± 3,4
$CD4^+CD45RA^+$	0,86 ± 0,79	1,92 ± 0,5	1,94 ± 0,91	4,08 ± 1,07	5,27 ± 2,12	3,1 ± 1,61
$CD19^+CD23^+$	0,45 ± 0,2	2,08 ± 1,4	1,16 ± 0,61	1,4 ± 0,45	2,6 ± 2,2	1,53 ± 1,1

Контрольний рівень Th-, В-лімфоцитів, що експресують активаційні антигени, в культурі периферичних лімфоцитів пацієнтів 2-ї підгрупи після культивування протягом 24 год. був вище порівняно з показниками 1-ї підгрупи дослідження. Після культивування з рекомбінантними інтерлейкінами (ІЛ-4, ІЛ-10) більш значущими були й ефекти за експресією активаційних антигенів, що є свідченням наявності у пацієнтів 2-ї підгрупи підвищеної чутливості. При цьому експресія антигенів HLA-DR на Th-клітинах і рецепторів CD23 на В-лімфоцитах під впливом ІЛ-4 збільшувалась. Експресія CD26-антигену після культивування як з ІЛ-4, так і з ІЛ-10 знижувалась на фоні незмінного рівня порівняно з початковою експресією CD23 на В-лімфоцитах і зниженням презентації HLA-Dr антигену на Th-клітинах. У культурі лімфоцитів периферичної крові пацієнтів 1-ї підгрупи експресія всіх досліджених активаційних антигенів на клітинах-ефекторах після культивування з ІЛ-4 зростала, а під дією ІЛ-10 спостерігалось зниження презентації CD26-антигену на фоні деякого збільшення експресії CD23 на В-клітинах і практично незмінного рівня HLA-Dr антигену на $CD4^+$ клітинах.

Об'єм субпопуляцій $CD4^+CD26^-$ в культурі клітин від УЛНА з дозами менше 500 мГр був стабільним і практично не змінювався при культивуванні з інтерлейкінами. В УЛНА з дозами понад 500 мГр під дією ІЛ-10 вміст $CD4^+CD26^-$ у клітинній культурі суттєво знизився. Відмінності визначені і в кількісному складі Th-клітин індукторів супресорів. Якщо в 1-й підгрупі після культивування з ІЛ-4, ІЛ-10 субпопуляція клітин $CD4^+CD45RA^+$ збільшувалася, то у 2-й відмічалося збільшення цієї субпопуляції при стимуляції ІЛ-4 і протилежний ефект після взаємодії з ІЛ-10.

Експериментальні дослідження дозволили встановити, що у віддаленому періоді після опромінення в дозах понад 500 мГр соматична патологія в УЛНА на ЧАЕС супроводжується комплексом реакцій гіперчутливості клітинного типу: змінами чутливості до мікробних та тканинних антигенів; зміною співвідношення Th1 та Th2 реакцій; активацією $TCR\gamma\delta+$ Т та В-лімфоцитів.

Розробку методів селективної корекції проведено з врахуванням з'ясованих механізмів змін обсягу та функційної активності субпопуляцій при формуванні реакцій підвищеної чутливості в УЛНА. Модуляцію клітинних реакцій пошук модуляторів реактивності вивчали на експериментальних моделях з наступною оцінкою фенотипових проявів клітинних імунних реакцій *in vitro*. В наших попередніх дослідженнях було показано, що наявність змін рецепції опіатів та рецептору мет-енкефаліну призводить до порушень взаємодії нервової та імунної систем після опромінення в дозах, вищих за професійно гранично допустимі.

Біологічно активна речовина NAE — N-ацилстеароїлетаноламін, впливає на функційну активність катехоламін- та серотонінергічних систем мозку, вірогідно знижує рівень допаміну. Субстанцію було розроблено і люб'язно надано для спільних досліджень відділом біохімії ліпідів Інституту біохімії НАН України (керівник — чл.-кор. НАНУ та АМН України Н.М.Гула) [72].

В 1979 р. J. Wybran повідомив про наявність на лімфоцитах людини метенкефаліноподібних та морфіноподібних рецепторів. Пізніше опіоїдні рецептори були виявлені на гранулоцитах та моноцитах людини, описали рецептори для β-ендорфіну на лімфоцитах периферичної крові людини [71]. Наявність на лімфоцитах високоафінного специфічного рецептора для β-ендорфіну є фізіологічно функціональним. Сучасні уявлення свідчать, що ендогенні опіоїдні пептиди (β-ендорфін в першу чергу) синтезуючись одними клітинами імунної системи та діючи на інші, можуть виконувати роль імуномедіаторів, за допомогою яких здійснюється ауторегуляція в імунній системі. β-ендорфін вважають найбільш вірогідним кандидатом на роль регуляторного пептиду, кофактору, модулюючого Th1- Th2 — типи імунної відповіді [67]. *N*-ацілетаноламіни (NAE) являють собою великий клас ліпідних месенджерів, що включає ендогенний канабіноїд — анандамід, протизапальний ліпід N-пальмітоїлетаноламін (PEA), субстанцію, що пригнічує апетит N-олеоїлетаноламін (OEA); їх вивільнення регулюються геном NAPE- фосфоліпази D, генетична, або хімічна блокада NAE-деградуючого ензиму приводить до зниження чутливості до болю, тривожності та запалення [73]. Анандамід та 2-арахідоноїлгліцерол є основними ендогенними лігандами канабіноїдних рецепторів та діють через численні медіатори на центральному та периферичному рівнях: лептин, нейропептид Y, грелін, орексін, ендогенні опіоди, кортикотропін-релізінг гормон, альфа-меланоцит-стимулюючий гормон, кокаїн та амфетамін-пов'язаний транскрипт [74].

Було встановлено, що дослідження біологічно активної речовини — NAE при додаванні у культуру стимулювало експресію HLA-Dr-антигену на $CD4^+$ лімфоцитах у УЛНА з дозами понад 500 мГр як у контролі, так і у присутності екзогенних інтерлейкінів. У контрольній культурі також відмічалось підвищення експресії низькоафінного антигену CD23 на $CD19^+$ В-клітинах. У другій підгрупі дослідження культивування клітин в присутності ІЛ-4 виявило значне підсилення проліферації $CD4^+CD26^-$ клітин. При цьому в контрольній культурі від-

мічалось збільшення експресії В-клітинного CD23-антигену, при комбінації інтерлейкінів та NAE — експресії антигену головного комплексу гістосумісності II класу — HLA-Dr на $CD4^+$ лімфоцитах.

Таблиця 16.17 — Фенотипова характеристика і вміст ефекторних Th-, В-лімфоцитів після культивування протягом 24 години з NAE

Субпопуляції лімфоцитів	Вміст клітин після стимуляції in vitro (M ± δ) (%)			
	УЛНА (< 500 мГр)		УЛНА (> 500 мГр)	
	Контроль	NAE	Контроль	NAE
CD4 ± HLA-Dr ±	1,8 ± 0,40	3,56 ± 2,13	4,8 ± 2,77	2,76 ± 2,64
CD4 ± CD26 ±	1,17 ± 0,45	1,23 ± 0,45	5,4 ± 2,53	3,92 ± 1,54
CD4 ± CD26-	23,37 ± 2,8	19,95 ± 3,0	18,4 ± 3,8	21,42 ± 4,5
CD4 ± CD45RA ±	0,86 ± 0,79	1,36 ± 0,66	4,08 ± 1,07	1,55 ± 1,23
CD19 ± CD23 ±	0,45 ± 0,2	1,65 ± 1,2	1,4 ± 0,45	2,16 ± 0,95

Таблиця 16.18 — Фенотипові проявлення та вміст лімфокін-рекрутованих В-, Th-клітиних субпопуляцій після культивування з NAE в комбінації з інтерлейкінами

Субпопуляції лімфоцитів	Вміст клітин після стимуляції *in vitro* (M ± δ) (%)					
	УЛНА (< 500 мГр)			УЛНА (> 500 мГр)		
	без ІЛ	ІЛ-4	ІЛ-10	без ІЛ	ІЛ-4	ІЛ-10
CD4 ± HLA-Dr ±	3,56 ± 2,13	5,31 ± 1,7	3,86 ± 1,53	2,76 ± 2,64	4,73 ± 2,06	7,24 ± 1,4
CD4 ± CD26 ±	1,23 ± 0,45	1,44 ± 0,63	1,45 ± 0,38	3,92 ± 1,54	5,60 ± 2,0	5,06 ± 1,05
CD4 ± CD26-	19,95 ± 3,0	21,5 ± 4,1	21,87 ± 3,0	21,42 ± 4,5	26,3 ± 4,2	18,85 ± 3,3
CD4 ± CD45RA ±	1,36 ± 0,66	1,33 ± 0,55	1,08 ± 0,7	1,55 ± 1,07	1,68 ± 1,32	1,63 ± 0,61
CD19 ± CD23 ±	1,65 ± 1,2	1,74 ± 1,4	1,61 ± 0,91	2,16 ± 0,95	2,33 ± 2,23	2,31 ± 1,0

Нами також використано біологічно активний препарат — "Ербісол-ультрафарм", що являє собою комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманих із тваринної ембріональної тканини, містить глікопептиди, пептиди, нуклеотиди, амінокислоти. Фармакологічна активність "Ербісолу-ультрафарм" визначається за вмістом низькомолекулярних біологічно активних пептидів, що мають властивість активувати природні, еволюційно сформовані контролюючі системи організму, відповідальні за пошук та видалення патологічних змін, в тому числі імунну систему. Основний імуномодулюючий ефект проявляється дією на макрофагальну ланку, а також NK-клітини та Т-ефектори, що відповідають за клітинну цитотоксичність, нормалізацією змінених показників імунного статусу, з активацією Т-лімфоцитів, індукцією синтезу α-; β-; γ-інтерферонів та фактору некрозу пухлин. В табл. 16.19, 16.20 наведено результати в досліджених групах.

Таблиця 16.19 — Фенотипова характеристика ефекторних Th-, В-лімфоцитів після культивування 24 години з препаратом "Ербісол-ультрафарм"

Субпопуляції лімфоцитів	Вміст клітин після стимуляції *in vitro* (M ± δ) (%)			
	УЛНА (< 500 мГр)		УЛНА (> 500 мГр)	
	Контроль	Препарат	Контроль	Препарат
$CD4^+HLA\text{-}Dr^+$	1,8 ± 0,40	3,87 ± 1,73	4,8 ± 2,77	2,82 ± 1,97
$CD4^+CD26^+$	1,17 ± 0,45	16,01 ± 0,7	5,4 ± 2,53	19,08 ± 1,5
$CD4^+CD26^-$	23,37 ± 2,8	22,45 ± 3,2	18,4 ± 3,8	16,22 ± 4,5
$CD4^+CD45RA^+$	0,86 ± 0,79	6,43 ± 0,9	4,08 ± 1,07	17,03 ± 1,1
$CD19^+CD23^+$	0,45 ± 0,2	3,07 ± 1,12	1,4 ± 0,45	0,56 ± 0,48

Співставлення результатів вмісту ефекторних клонів клітин після культивування виявило односпрямовані зміни в обох підгрупах дослідження в числі $CD4^+CD26^+$ та $CD4^+CD45RA^+$ клітинних субпопуляцій. "Ербісол-ультрафарм" викликав підсилення проліферації даних клітинних клонів. При цьому у 1-й підгрупі дослідження спостерігалось збільшення вмісту активованих В-клонів та Th-ефекторів, що експресують HLA-Dr-антиген.

Таблиця 16.20 — Фенотипові проявлення та вміст лімфокін-рекрутованих В-, Th-клітиних субпопуляцій після культивування з препаратом "Ербісол-ультрафарм" в комбінації з інтерлейкінами

Субпопуляції лімфоцитів	Вміст клітин після стимуляції *in vitro* (M ± δ) (%)					
	УЛНА (< 500 мГр)			УЛНА (500+ мГр)		
	без ІЛ	ІЛ-4	ІЛ-10	без ІЛ	ІЛ-4	ІЛ-10
$CD4^+HLA\text{-}Dr^+$	3,87 ± 1,73	10,35 ± 2,1	5,29 ± 1,83	2,82 ± 1,97	4,09 ± 2,18	4,21 ± 1,58
$CD4^+CD26^+$	16,01 ± 0,7	23,19 ± 1,4	22,99 ± 1,38	19,08 ± 1,5	18,52 ± 1,9	10,82 ± 1,7
$CD4^+CD26^-$	22,45 ± 3,2	26,22 ± 4,4	24,00 ± 2,74	16,22 ± 4,5	19,78 ± 4,3	20,12 ± 3,5
$CD4^+CD45RA^+$	6,43 ± 0,9	8,54 ± 1,55	6,8 ± 1,07	17,03 ± 1,1	15,64 ± 1,6	14,26 ± 0,9
$CD19^+CD23^+$	3,07 ± 1,12	2,77 ± 1,13	2,29 ± 0,95	0,56 ± 0,48	0,99 ± 0,92	0,61 ± 0,37

Результати порівняння дії "Ербісолу-ультрафарм" на культуру, стимульовану екзогенним ІЛ-4, показали наступні односпрямовані зміни по 1-й підгрупі — підвищення експресії активаційних антигенів на Th-субпопуляціях, збільшення їх об'ємів. По 2 підгрупі дослідження — більш суттєво виражена продукція $CD4^+HLA\text{-}Dr^+$, $CD4^+CD26^-$ та $CD19^+CD23^+$.

Вплив екзогенного ІЛ-10 у 2-й підгрупі викликав різноспрямовані зміни $CD4^+CD26^-$ та $CD4^+CD26^+$ клонів на фоні підсилення проліферації активованих Th-ефекторів, що експресують HLA-Dr-антиген. У 1-й підгрупі, стимульованії екзогенним ІЛ-10, відмічались зміни, аналогічні отриманим при додаванні в культуру ІЛ-4.

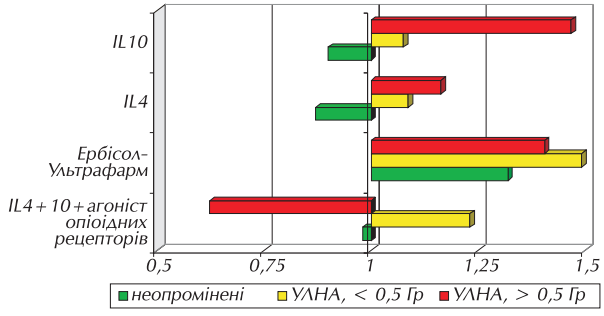


Рисунок 16.31 — Зміни коефіцієнту Th1/Th2 в групах УЛНА на ЧАЕС при культивуванні *in vitro* з інтерлейкінами 4, 10 та біологічно активними препаратами

Таким чином, встановлено, що в УЛНА з ДЕП та з переважанням Th2 реакцій інтерлейкіни 4 та 10 приводять до парадоксальної активації Т1-хелперів. NAE в УЛНА з дозами до 0,5 Гр відміняє дію ІЛ, а при дозах, понад 0,5 Гр — потенціює її. Препарат ембріонального походження "Ербісол-Ультрафарм" стимулює in vitro Th1 відповідь у всіх обстежених.

Наші дані підтверджують думку багатьох авторів про те, що імунна відповідь включає різні типи ефекторних механізмів, кожен з яких є оптимальним у відношенні до визначених антигенів. Субпопуляції Т-лімфоцитів-хелперів — Th1-, Th2-клітини мають вирішальну роль у регуляції ефекторних функцій. Механізм здійснення вибору, яка ж із Th-субпопуляцій буде домінантною поки що до кінця не встановлено. Отримані результати, дозволяють вважати, що активація "Ербісолу-ультрафарм" у 1 підгрупі призводить до формування Th2-імунної відповіді, а у 2-й підгрупі — до формування як Th1, так і Th2. Результати по експериментальній моделі NAE менш виражені, але більш визначені: при активації NAE без і в присутності екзогенних інтерлейкінів відбувається накопичення Th2-клітинних клонів.

Таким чином, отримані результати свідчать про зміни в відповіді лейкоцитів і, зокрема, лімфоцитів на неспецифічні мітогени, мікробні та тканинні антигени в УЛНА на ЧАЕС з хронічною соматичною патологією віддаленого періоду — хронічними обструктивними захворюваннями легень, хронічними гепатитами та дисциркуляторною енцефалопатією. В формуванні визначених ефектів встановлена участь змін експресії поверхневих активаційних антигенів лімфоцитів — CD25, CD71, та, меншою мірою, — HLA-DR. В залежності від наявної патології встановлено як зниження, так і підвищення реактивності. До найбільш вірогідних механізмів таких змін треба віднести збереження нерепарованих радіаційно-обумовлених ушкоджень, а також ланцюжок вторинних ефектів, таких як активаційно-індукований апоптоз антиген-реактивних клетин і неспецифічна імуносупресія. Розвиток останньої пов'язують з супресорною активністю моноцитів та гіперпродукцією інтерлейкіну-10.

Наявність у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень та хронічні гепатити явищ зниженої імунологічної реактивності може відображувати виснаження та "внутрішній" дефект антигенної відповіді, що є можливо асоційованим з підвищенням репаративної активності та елімінацією ушкоджених клонів внаслідок апоптозу, а не наслідком імуносупресії. В УЛНА, хворих на ДЕП, підвищення реактивності зареєстровано за більшістю показників і показує наявність клітинних реакцій гіперчутливості, спрямованих проти тканини мозку при одночасному пригніченні цитотоксичних реакцій.

Формування реакцій зміненої чутливості у хворих на імунозалежну соматичну патологію віддаленого періоду після опромінення проходить на основі комплексу реакцій окремих субпопуляцій імунокомпетентних клітин, що включають як загальні, пов'язані з дією комплексу факторів аварії, так і особливі, пов'язані з органами і тканинами, в яких формуються ці реакції.

Загальні механізми включають наявність реакцій клітинного типу до антигенів мікробного походження та відповідних тканинних антигенів, що включали інгібіцію міграції, експресію активаційних антигенів, пригнічення реакцій активації В-ланки. Визначені відхилення — зростання числа цитотоксичних клітин, експресуючих CD16 та CD56 антигени, що відносяться до $CD8^+$ лімфоцитів, пов'язаність змін рівнів $CD4^+$ клітин та співвідношення $CD4^+/CD8^+$ лімфоцитів з дозовими навантаженнями, пригнічення або дискоординація процесу активації імунокомпетентних клітин зі зміною відсотку клітин, експресуючих ранні антигени активації — CD71, CD25 та HLA-DR можуть бути згруповані, як загальні, спільні для всієї групи осіб, що зазнали впливу іонізуючого опромінення. У хворих з ДЕП та хронічними гепатитами встановлено активацію CD8 субпопуляції; у хворих на ХОЗЛ переважають реакції CD4 хелперно-індукторної ланки.

Порівняльне протічно-цитометричне вивчення експресії поверхневих антигенів лейкоцитів периферичної крові та клітин, що беруть участь в формуванні місцевого імунітету, у хворих на ХОЗЛ показало зниження кількості CD8 клітин та експресії CD25 і молекули інтегрину LFA1. Збільшення числа недозрілих Т-клітин, що експресують поверхневий CD1c антиген кортикальних тимоцитів ($p<0,01$), і вірогідно нижчу кількість активованих $CD3^+HLA\text{-}DR^+$ лімфоцитів, у бронхо-альвеолярного змиві підвищення числа CD8+56+ цитотоксичних клітин з високою інтенсивністю презентації HLA-DR антигену та входженням клітин до S-фази клітинного циклу, з перерозподілом клітинних субпопуляцій та переважанням цитотоксичних механізмів локальної імунологічної реактивності, тропізмом та трафіком Т-лімфоцитів до тканини легень асоціювалось з більшим ступенем розповсюдженості інвазії патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що підтверджує значення локальних імунологічних механізмів в формуванні реакцій зміненої чутливості та, відповідно, демонструє зниження імунологічної реактивності у цих пацієнтів.

Аналіз клітинних диференційних та активаційних маркерів циркулюючих Т-лімфоцитів у УЛНА з дозами опромінення 1986 р., що перевищували 0,5 Гр, хворих на дисциркуляторну

енцефалопатію, хронічні обструктивні захворювання легенів та хронічний гепатит виявив збільшення об'єму субпопуляції цитотоксичних лімфоцитів, низьку експресію активаційних антигенів, що була більшою мірою вираженою у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. У хворих з дозами опромінення понад 0,5 Гр зниження презентації активаційних антигенів (HLA-DR, RIL-2) зниженням числа HLA-DR$^+$, CD23$^+$ В-клітин, що відображує менше значення гуморальних реакцій за рахунок недостатнього відновлення морфо-функційних параметрів В-ланки у віддаленому періоді після опромінення.

Проведений порівняльний аналіз субпопуляційної структури лімфоцитів у УЛНА на ЧАЕС, хворих на ХОЗЛ, ХГ, ДЕП, показав наявність різних дозозалежних клітинних асоціацій.

Мітогенна відповідь на неспецифічний стимул (Con A) та стафілококовий анатоксин показала пригнічення специфічної відповіді CD4$^+$ Т-лімфоцитів, найбільшою мірою виражене у хворих на хронічний гепатіт. Встановлено парадоксальну реакцію Т-хелперів на підвищення концентрації мітогену, що свідчить про виснаження функціональних резервів CD4$^+$ клітин.

Вивчення мітогенної відповіді CD4-3+ Т-клітин показало наявність сенсибілізації до стафілококового антигену в УЛНА з хронічними обструктивними захворюваннями легень та дисциркуляторною енцефалопатією. У хворих з хронічними гепатитами пригнічення специфічної відповіді встановлено для всієї популяції Т-лімфоцитів, як CD3$^+$4$^+$25$^+$, так і CD3$^+$4$^-$25$^+$ клітин.

У УЛНА на ЧАЕС в основі проліферативної відповіді периферичних лімфоцитів лежить взаємодія двох субпопуляцій Т-хелперів (Th1, Th2) та продукція супресуючих факторів. Експресія CD26 антигену після культивування з ІЛ-4 та ІЛ-10 знижувалась при збереженні експресії низько афінних рецепторів IgE (CD23) на В-лімфоцитах; експресія антигенів головного комплексу гістосумісності II класу на Th-клітинах і рецепторів CD23 на В-лімфоцитах під впливом ІЛ-4 збільшувалась. Найбільшої вірогідності зміни сягали в УЛНА, хворих на ХОЗЛ з дозами, більшими за 500 мГр.

Експериментальними доклінічними дослідженнями in vitro встановлено, що при активації клітинних культур екзогенними рекомбінантними інтерлейкінами, біологічно активними речовинами — N-ацилстеароїлетаноламіном та "Ербісолом" можливі різні за фенотипом варіанти відповіді Th1 та/або Th2 субпопуляцій. Відповідь у пацієнтів, що зазнали опромінення в дозах, менших за 500 мГр, включає переважно Th2- реакції, після опромінення в дозах, більших за 500 мГр — формування як Th1, так і Th2 реакцій. N-ацилстеароїлетаноламін викликає менші за амплітудою, але односпрямовану активацію Th2-клітин без залежності від активуючого впливу екзогенних інтерлейкінів 4 та 10, що свідчить про незалежність механізмів модуляції відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Тимофеев-Ресовский Н.В.* Введение в молекулярную радиобиологию. — М.: Медицина. — 1981. — 198 с.
2. *Ritenoir E.R.* In: Health effects of low-level radiation / Ed. W.R.Hendee. Norwalk: Appleton-Century-Crofts. 1984. — p. 13.
3. *Шубик В.М.* Иммунологические исследования в радиационной гигиене. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 147 с.
4. *Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А.* Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. Киев: Наукова думка, 1991. — 243с.
5. *Чухловин А.Б., Жербин Е.А.* Взаимодействие интактных и облученных макрофагов с лимфоидными клетками тимуса // Цитология,1985. — Т. 27. — № 9. — С. 1049–1054.
6. *Fabrikant J.I.* Adaptation of cell renewal systems under continious irradiation // Health Physics. — 1987. — Vol. 52. — N 5. — P. 561–570.

7. *Feinendegen L.E., Bond V.P., Muhlensiepen H.* Biochemical and cellular mechanisms of low dose effects // Int. J. Radiat. Biol., 1988. — Vol. 53. — N 1. — P. 23–27.
8. *Koteles G.J.* Radiation effects on cell membranes //Radiat. Environ. Biophys. — 1982. — Vol. 21. — N 1. — P. 1–18.
9. *Кириллова Е.Н.* Клонирование В- и Т-лимфоцитов мышей in vitro после длительного воздействия окиси трития // Радиобиология, 1986. — Т. 26. — N 6. — С. 783–787.
10. *Alexandrov S.N.* Late radiation pathology of mammals. — Berlin: Akademic — Verlag. 1982. — 156 p.
11. *Кузин А.М.* Радиационный гормезис и адаптивные реакции при хроническом облучении //1 Всесоюзн. симп. Молекулярно-клеточные механизмы хронического (внешнего и внутреннего) действия ионизирующих излучений на биологические системы: Тез. докл. — Пущино, 1990. — С. 70.
12. *Hickey R.J., Bowers E.J., Clelland R.C.* Radiation hormesis, public health and public policy: a comentary // Health Phys. — 1983. — Vol. 44. — P. 207–219.
13. *Bloom E., Akijama M., Kusunoki Y., Makinodan T.* Proliferative activities of lymphocytes of A-bomb survivors exposed to low doses of irradiarion // Health Physics, 1987. — Vol. 52. — N 5. — P. 585–591.
14. *Chaffey J.T., Rosenthal D.S., Moloney W.C., Hellman S.* Total body irradiation as treatment of lymphosarcoma // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. — 1976. — Vol. 1. — N 4. — P. 399–405.
15. *Sakamoto K., Miyamoto M., Watanabe N.* The effect of low-dose total body irradiation on tumor control// Gan to kagaku-Ryoho. — 1987. — Vol. 14. — N 5. — Part II. — P. 247–251.
16. *North R.J.* Down-regulation of the antitumor immune response // Adv. in Cancer Res. — 1985. — Vol. 45. — N1. — P. 1–43.
17. *Anderson R.E., Williams W.L., Tokuda S.* Effect of low-dose irradiation upon T-cell subsets involved in response of primed A/J mice to SaI cells // Int. J. Rad. Biol. — 1988. — Vol. 53. — N 1. — P. 103–118.
18. *Miyamoto M., Sakamoto K.* Antitumor effects of low dose total body irradiation // Gan no Rinsho. — 1987. — Vol. 33. — № 6. — P. 1211–1220.
19. *Beverley P.C.L.*Clinical and biological studies with monoclonal antibodies // Monoclonal antibodies / Ed. *P.C.L. Beverley*. — Edinburgh–London–Melbourne–New York: Churchill Livingstone, 1986. — P. 247–270.
20. *Брондз Б.Д.* Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическим распознавании. М.: Наука, 1987. — 471 с.
21. *Kerr J.F.R.* (1980) cyt. from Kerr J.F.R., Searle J., Harmon B.V., Bishop C.J. Apoptosis // Perspectives on cell death/ Ed. C.S.Potten, Oxford: Oxford Univ. Press, 1987. — P. 93–128.
22. *Ucker D.S.* Cytotoxic T-lymphocytes and glucocorticoids activate an endogenous suicide process in target cells // Nature. — 1987. — Vol. 327. — N 1. — P. 62–63.
23. *Kondo S.* Altruistic cell suicide in relation to radiation hormesis // Int. J. Rad. Biol. — 1988. — Vol. 53. — N 1. — P. 95–102.
24. *Мінченко Ж.М.* Генетичні системи крові // Гостра променева хвороба. — К., 1998. — С. 76–84.
25. *BenDavid Y.* A highly leukemogenic radiation leukemia virus isolate is a thymotropic immunosuppresive retrovirus with unique RNA structure // Int.J. Cancer. — 1987. — Vol. 39. — N 4. — P. 492–497.
26. *Ахмадиева А.Х., Тяжелова В.Г.* Влияние длительного облучения малыми дозами на количество и качество КОЕс // 1 Всесоюзн. радиобиологический съезд. Москва, 21–27 августа 1989 г. Тез. докл. Т 5. — Пущино: 1989. — С. 1061.
27. *Hendry J.H.* Survival of cells in mammalian tissues after low doses of irradiation: a short review // Int. J. Rad. Biol. — 1988. — Vol. 53. — N 1. — P. 89–94.
28. *Мальцев В.Н.* Количественные закономерности радиационной иммунологии. — М.: Энергоатомиздат. — 1983. — 88 с.
29. *Талызина Т.А., Спитковский Д.М.* Адаптивные изменения топологических характеристик ядер лимфоцитов при облучении малыми дозами рентгеновского облучения // 1 Всесоюзн. радиобиологический съезд. Москва, 21–27 августа 1989 г. Тез. докл. — Т. 5. — Пущино, 1989. — С. 1101.
30. *Пинчук Л.Б., Серкиз Я.И., Коваль Г.Н.* и др. Патогенетическое обоснование развития костномозгового синдрома в условиях постоянного воздействия на животных малых доз ионизирующих излучений низкой интенсивности // 1 Всесоюзн. радиобиологический съезд. Москва, 21–27 августа 1989 г. Тез. докл. Т 5. — Пущино, 1989. — С. 1092–1093.
31. *Иванов А.А., Шальнова Г.А., Уланова А.М., Кузьмина Т.Д.* Микробиологические и иммунологические нарушения у больных острой лучевой болезнью, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР. — 1991. — N 8. — С. 20–23.
32. *Александрова С.Е., Кветной И.М., Рябченко Н.И.* Регуляторная роль гормонпродуцирующих клеток тимуса при радиационном воздействии // Радиобиология. — 1990. — Т. 30. — Вып. 4. — С. 541
33. *Малыжев В.А., Губрий И.Б., Сергеева Т.А.* и др. Радиационное повреждение тимуса как причина длительно персистирующего пострадиационного иммунодефицита // Радиобиология. — 1990. — Т. 30. — Вып. 4. — С. 551.
34. *Яковлев Г.М., Смирнов В.С., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.* Коррекция радиационных повреждений иммунной системы пептидными иммуномодуляторами // Радиобиология. — 1990. — Т. 30. — Вып. 4. — С. 556.

35. *Корогодин В.И.* Свойство клеток восстанавливаться от летальных повреждений, вызываемых ионизирующими излучениями. — 1972. — Открытие N 32.
36. *Борисова Е.А., Животовский Б.Д., Хансон К.П.* Исследование деградации белков при интерфазной гибели тимоцитов, индуцированной радиацией и дексаметазоном // Радиобиология. — 1990. — Т. 30. — Вып. 4. — С. 517–519.
37. *Рябченко Н.И., Иванник Б.П.* Анализ повреждаемости, репарации и деградации ДНК в тканях облученных животных// Мед. радиология. — 1982. — Т. 27. — N9. — С. 21–25.
38. *Севанькаев А.В., Деденков А.Н.* Актуальные проблемы современной радиобиологии в свете оценки и прогнозирования последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиобиология. — 1990. — Т. 30. — Вып.5. — С. 579–584.
39. Effects of A-Bomb radiation on the Human Body / *I Shigematsu., Ch. Ito, N. Kamada, M. Akiyama, H. Sasaki* — Harwood academic Publishers, Bunkodo Co., Ltd, Tokyo. — 1995. — 419 p.
40. *Evans H.J.* Cytogenetic and allied studies in population exposed to radiation and chemical agents. // Assesment of risk from low-level exposure to radiation and chemicals. N-Y., London: Plenum Press. — 1985. — 529 pp.
41. *Манько В.М., Хаитов Р.М.* Иммунокомпетентные клетки. — М.: ВИНИТИ, 1987. — 239 с.
42. *Гогин Е.Е.* Сочетанные радиационные воздействия, их непосредственные и отдаленные последствия // Тер. архив. — 1990. — Т. 62. — N 7. — С. 11–14
43. Острые эффекты облучения при аварии на Чернобыльской АЭС: непосредственные исходы и результаты лечения / *А.К. Гуськова, Н.М. Надежина, А.В. Барабанова* и др. // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Матер.науч.конф. Киев: Здоров'я, 1988. — С. 143–154.
44. Гостра променева хвороба / ред. *О.М. Коваленка* — К.: Іван Федорів, 1998. — С. 59–75.
45. Иммунологические эффекты у реконвалесцентов острой лучевой болезни — результаты пятнадцатилетнего мониторинга / *А.А. Чумак, Д.А. Базика, А.Н. Коваленко, Н.В. Бєляєва, М.В. Азарскова* // Укр. журн. гематології та трансфузіології. — 2002. — № 5. — С. 40–41
46. Health effects of Chornobyl accident / *A. Vosianov, V. Bebeshko, D. Bazyka.* — K: DIA, 2003. — 508 p.
47. Monohydroxylated fatty acid content in peripheral blood mononuclear cells and immune status of people at long times after the Chernobyl accident / *A. Chumak, Ch. Thevenon, N. Gulaya* et al. // Radiation Research. — 2001. — Vol. 156. — № 9. — P. 476–487.
48. Why are allergies increasing? / *J. Ring, U. Kramer, T. Schafer, H. Behrendt* // Curr.Opin.Immunol. — 2001. — Vol. 13. — P. 701–708
49. Роль системы иммунитета в радиационном поражении организма. Развитие гипотезы / *А.А. Иванов, В.Н. Мальцев, А.М. Уланова, Г.А. Шальнова* // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2001. — Т. 46. — № 3. — С. 64–78
50. *Iyer R., Lebnert B.E.* Effects of ionizing radiation in targeted and non — targeted cells //Arch. Biochem. Biophys., 2000. — Vol. 376. — P. 14–25
51. *Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А., Мусий М.Я.* Нарушения иммунитета и синдром повышенной утомляемости у жителей г. Киева // Врач. дело. — 1991. — N 11. — С. 14–17.
52. Состояние аутоиммунитета у детей, проживающих в условиях хронического низкодозового облучения / *О.И. Улога, Н.С. Парамонова, С.А. Ляликов* и др. // Мат. 8-й Междунар. научно-практ. Конф. "Экология человека в постчернобыльский период", Минск, 4–6 октября 2000 г. — С. 75–76.
53. *Holm L.E.* Chernobyl effects // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 344.
54. Структура иммунопатологических синдромов и некоторые показатели иммунной системы у жителей Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в результате деятельности Семипалатинского полигона / *Ю.А. Сенникова, Л.В. Гришина, Е.Л. Гельфгат* и др. // Мат. 8-й Междунар.научно-практ. конф. "Экология человека в постчернобыльский период", Минск, 4–6 октября 2000 г. — С. 179–183
55. *Сидорович И.Г., Татаурщикова Н.С.* Некоторые особенности дезадаптационного синдрома, сформированного после неблагоприятного воздействия факторов радиационной катастрофы // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — N 11. — P. 198–203
56. Психонейроиммунные нарушения при социально-стрессовых воздействиях / В.С. Ширинский, О.А. Малышева, С.В. Труфакин и др. // Мед.иммунология. — 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 89–94
57. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. — М.: "БИНОМ", 1999. — 512 с.
58. Імунологічні порушення при гострому панкреатиті в сучасних екологічних умовах України / *О.Ф. Сенюк, Є.А. Крючина, І.А. Ковальська* та інш. // Збірник наук.праць "Проблеми радіаційної медицини". — 2000. — Вип. 7. — С. 122–123.
59. *Maurice T.* The carcinogenic effect of low doses: the validity of the linear no-threshold relationship // Int. J. of Low Radiation. — 2003. — Vol. 1. — N 1. — P. 1–33.

60. Сравнительная оценка различных аспектов течения аллергических заболеваний до и после аварии на ЧАЭС. Клинические особенности / *Н.М. Бережная, А.М. Пілецкий, Т.А. Евсеева* и др. // Иммунология. — 1995. — №1. — С. 55–58.
61. Прогнозирование развития типов иммунопатологических реакций под действием малых доз ионизирующей радиации на основании HLA-фенотипа / *Т.Н. Поповская, Т.В. Козырева, Н.А. Никифорова, И.Я. Калмыкова* // "Віддалені наслідки опромінення в імунній та гемопоетичній системах": Тези науково-практ. конференції, Київ, 7–10 жовтня 1996 р. — С. 21–22.
62. *Зозуля Ю.П.* Сучасне уявлення про хронічний вплив малих доз радіонуклідів на центральну нервову систему // Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. *Ю.П. Зозулі* — К., 1998. — С. 398–415.
63. Исследование клеточных и гуморальных реакций у больных с пострадиационной энцефалопатией / *Н.И. Лисяный, О.В. Маркова, И.В. Степаненко* и др. // Бюллетень Украинской Ассоциации нейрохирургов, 1998. — Вып. 6. — С. 122–128.
64. Prospective study of the incidence, etiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community / *J. Macfarlane, W. Holmes, P. Gard* et al. // Thorax. — 2001. — Vol.56. — P. 109–114.
65. Simultaneous analysis of radio-induced membrane alteration and cell viability by flow cytometry / *M. Benderitter, L. Vincent-Genod, A. Berroud* et al. // Cytometry. — 2000. — Vol. 39. — P. 151–157.
66. *Robinson D.S.* Immunological mechanisms in asthma and allergic diseases. — Karger, 2000. — 214 p.
67. Control of T-cell activation by $CD4^+CD25^+$ suppressor T cells / *E.M. Shevach, R.S. McHugh, C.A. Piccirillo* et al. // Immunol.Rev. — 2001. — Vol. 182. — P. 58–67.
68. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4+ T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells / *H. Jonuleit, E. Schuler* et al. // J. Exper.Med. — 2000. — Vol. 192. — P. 1213–1222.
69. Cellular and molecular immunology / *A.K. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober.* — W.B. Saunders Company, 2000. — 553 pp.
70. *Шальнов М.И.* Радиобиологические эффекты, связанные с повреждениями нуклеиновых кислот. В: Первичные радиобиологические процессы / под ред. *Н.В. Тимофеева-Ресовского*. Изд. 2. М.: Энергоатомиздат, 1973. — С. 275–331.
71. *Wybran J., Applebaum T., Famey J.P., Govaraets A.* Neuropeptides block E-receptor of lymphocytes // J. Immunol. — 1979. — Vol. 123. — N 3. — P. 1068–1071.
72. Нейропротективний ефект N-ацілетаноламінів при хронічній залежності до морфіну. III. Вплив на вміст нейротрансмітерів в мозку щурів / *Н.М. Гула, М.Ф. Гулий, Н.К. Харченко та ін.* // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 47–51.
73. Inactivation of N-Acyl Phosphatidylethanolamine Phospholipase D Reveals Multiple Mechanisms for the Biosynthesis of Endocannabinoids / *D. Leung, A. Saghatelian, G.M. Simon, B.F. Cravatt* // Biochemistry. — 2006. — Vol. 45, N 15. — P. 4720–4726.
74. *Lambert D.M., Muccioli G.G.* Endocannabinoids and related N-acylethanolamines in the control of appetite and energy metabolism: emergence of new molecular players // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2007. — Vol. 10, N 6. — p. 735–744.

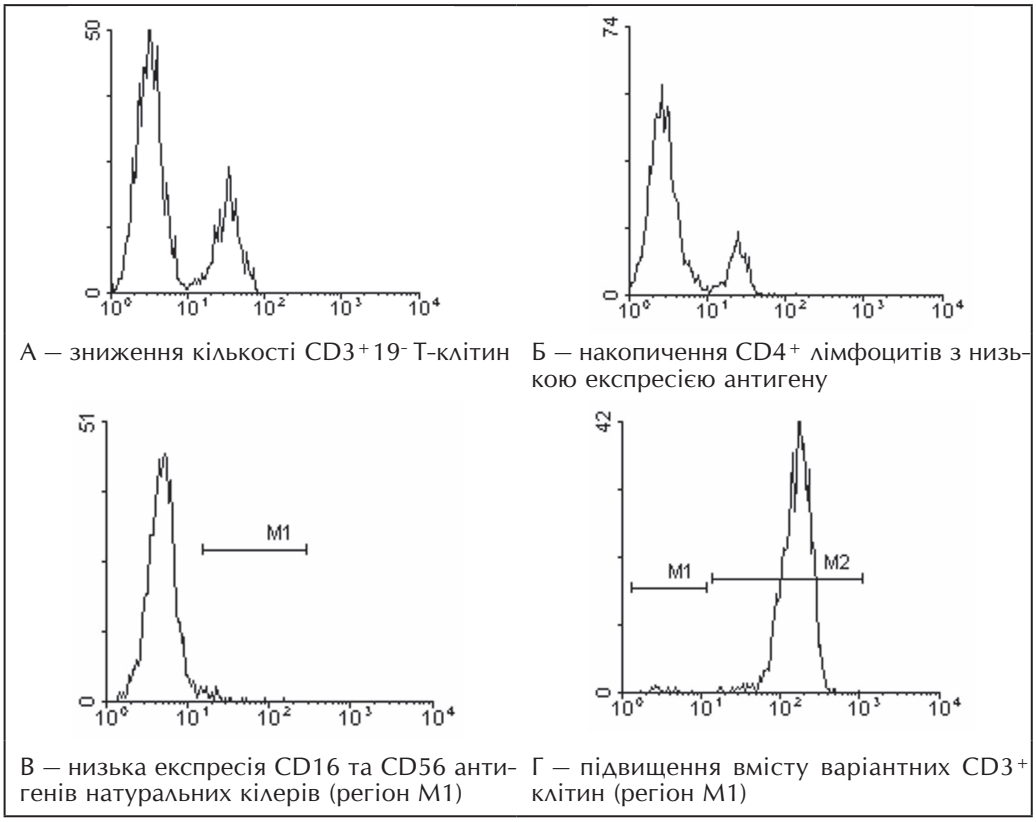
(Д.А. Базика, Н.В. Бєлявва, А.А.Чумак, І.М. Ільєнко, Н.А. Голярник)

Розділ 17

ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ В ДІАГНОСТИЦІ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Після аварії на ЧАЕС виник інтерес до епідеміологічних досліджень впливу малих доз іонізуючого випромінення на систему кровотворення. Моніторинг стану гемопоетичної системи показав ряд змін гематологічних та імунологічних параметрів в УЛНА та населення [1]. Сьогодні основними в практичній роботі цитологічних, гематологічних підрозділів та лабораторій клінічної імунології є модифікації імунофлюоресцентних та імуноферментних цитохімічних методів. Підвищення рівня та популяризація імунофенотипування дозволило в ході фундаментальних та клінічних досліджень проводити визначення різних параметрів клітинного імунітету, аналіз функціонального стану клітин імунної системи, визначення субпопуляцій клітин крові, моніторинг імунокомпетентних клітин, імунофенотипування клітин при різних формах лейкемій та злоякісних лімфом, визначення вмісту $CD34^+$-клітин при трансплантації аутологічних стовбурових кровотворних клітин, виділених з периферичної крові, типування клітин, виділених із солідних пухлин різного генезу, визначення вмісту ДНК в ядрах клітин, аналіз клітинного циклу та плоїдності клітин, визначення апоптозу [2]. Реалізація найближчих та віддалених наслідків впливу екологічних факторів, в тому числі й іонізуючої радіації відбувається за активної участі системи імунітету (рис. 17.1). Дослідження імунологічного фенотипу та функціональної активності імунокомпетентних клітин показали дестабілізацію клітинних мембран та зниження експресії диференційних антигенів Т-лімфоцитів, зміну активації при стимуляції мітогенами. Дослідження Т-лімфоцитів свідчать, що до найбільш характерних змін відноситься зниження експресії панмітогенного рецептора CD3. Серед Т-клітин переважають лімфоцити зі зміненою презентацією антигенів CD3, CD5, CD45RA. Це може відображати, як стабільні зміни клітин-попередників, так і ефекти на тимічних та посттимічних рівнях диференціювання. Поштовхом для першого припущення є зниження експресії Т-клітинного рецептору на Т-лімфоцитах 2-го покоління, які отримані при культивуванні варіантних по TCR опромінених клітин [3].

Метою імунофенотипування в гематології є встановлення нозологічної форми захворювання для призначення відповідного лікування хворого, а також виявлення прогностичних ризиків. Ідентифікація пухлинних клітин методом проточної флюориметрії проводиться в результаті аналізу експресії панелі антигенів. У випадку гострого процесу основний пошук спрямований на аналіз світлорозсіювання, виявлення ранніх диференційних антигенів, а також на характеристику популяції проліферуючих клітин. При хронічних захворюваннях імунофенотип аналізується для виявлення клональності клітин, встановлення їх походження, рівня активації та проліферації [4].



А — зниження кількості $CD3^+19^-$ Т-клітин

Б — накопичення $CD4^+$ лімфоцитів з низькою експресією антигену

В — низька експресія CD16 та CD56 антигенів натуральних кілерів (регіон М1)

Г — підвищення вмісту варіантних $CD3^+$ клітин (регіон М1)

Рисунок 17.1 — Депресія клітинного імунітету у віддаленому періоді після опромінення

Клітини-попередники (КП) є ключовим елементом гемопоезу в нормі, патології та при його модифікації факторами зовнішнього середовища. КП характеризуються високими можливостями самовідновлення, проліферації у всіх клітинних лініях. Антиген CD34 є поверхневим фенотиповим маркером ранніх гемопоетичних клітин, кількісне виявлення та оцінка інтенсивності флюоресценції якого стали можливими завдяки використанню проточної цитометрії. Проведено дослідження субпопуляційного складу $CD34^+$ клітин кісткового мозку та периферичної крові у хворих з гематологічними захворюваннями (стійкі лейкопенії, гіпопластична анемія, мієлодисплазія, лейкемія). Групу складали УЛНА на ЧАЕС та пацієнти, які зазнали дії опромінення в межах фонових рівнів. Виявлено стійкі лейкопенії через 8-14 років після опромінення. Відмічалось зменшенням об'єму $CD34^+$ популяції у кістковому мозку, за рахунок кількості лінійно некомітованих попередників з фенотипом $CD34^+CD38^-$. При гіпопластичних анеміях кількість ранніх $CD34^+CD38^-$ — КП були дещо збільшені у порівнянні з контрольними показниками. Вміст лінійно комітованих лімфоїдних $CD34^+HLA\text{-}DR^+$ та $CD34^+CD19^+$ не змінювалось, кількість мієломоноцитарних $CD34^+CD33^+$-попередників було зниженим. При мієлодисплазіях та лейкемії відмічено збільшення кількості найменш диференційованих попередників, здебільшого у хворих з низькодиференційованою гострою лейкемією, тоді як при гострій лімфобластній лейкемії число $CD34^+$ було меншим, однак перевищувало результати контрольних досліджень. Отримані дані вказують на наявність декількох субпопуляцій $CD34^+$ клітин — починаючи від найбільш примітивних $CD34^+33^-38^-$, до мієлоїдних $CD34^+HLA\text{-}DR^+33^+$ та лімфоїдних попередників $CD34^+HLA\text{-}DR^+19^+10^{+/-}$. Порів-

няльний аналіз $CD34^+$ клітин кісткового мозку та периферичної крові дозволяє припустити велику ступінь диференціювання останніх [5].

Радіаційний лейкемогенез, на думку багатьох дослідників, є складним та багатостадійним процесом. За модель можемо взяти хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ), при якій виділяють хронічну прелейкемічну фазу та фазу бластної кризи. В 1/3 випадків бластної кризи при ХМЛ відмічають експресію ранніх В-лінійних — TdT, CD10, HLA-DR, CD19, CD20 та реаранжировку імуноглобулінових генів. Це є однією з особливостей бластної кризи з ранніх попередників і підставою для сумнівів у концепції лінійної специфічності [3].

В-клітинна хронічна лімфолейкемія (ХЛЛ) традиційно вважається єдиним гемобластозом, котрий не є радіаційно-індукованим. Однак, тривалий моніторинг хворих на ХЛЛ, котрі зазнали несприятливого впливу факторів Чорнобильської аварії, дозволив визначити деякі клініко-гематологічні особливості захворювання, які свідчать про можливий вплив іонізуючої радіації на підвищення ризику виникнення ХЛЛ [6]. Дослідження фенотипу ХЛЛ в УЛНА показали проліферацію зрілих лімфоїдних клітин з характерним для В-ХЛЛ поверхневим фенотипом: $CD19^+$, $CD20^+5^+$, $CD22^-$, $HLA\text{-}DR^+$, що свідчило про клоновий характер лімфоцитозу та підтвердило саме В-клітинний варіант ХЛЛ. На лейкемічних клітинах обстежених хворих не було виявлено аберантної експресії Т-клітинних антигенів, не виявлено також підвищення експресії рецептора трансферину (CD71) та інтерлейкіна-2 (CD25). Демонстративним є не тільки значне зниження експресії антигенів $CD4^+$ та $CD8^+$ на основних субпопуляціях Т-лімфоцитів, але і порушення їх співвідношення, що свідчить про зміни у клітинній ланці імунітету хворих на В-ХЛЛ [7]. Не дивлячись на той факт, що ХЛЛ вважається невиліковним захворюванням, успіхи останніх десятиріч є дуже значними. Впровадження в терапію В-ХЛЛ аналогів пуринових нуклеотидів, а саме, препарату флударабін, призвело до істотних змін перебігу захворювання. Проведений аналіз ряду клініко-гематологічних факторів та імунофенотипових особливостей субстратних клітин на тривалість повної та часткової ремісії у хворих на В-ХЛЛ, які отримали лікування флударабіном. Отримані результати свідчать про те, що фенотипові характеристики субстратних клітин багато в чому визначають протікання захворювання після досягнення позитивної відповіді на терапію флударабіном. Гірші результати відмічались у хворих з девіацією експресії окремих антигенів — CD5, CD23, CD22. Це дозволяє виділити подібних хворих, як групу ризику, для якої доцільним є розробка нових режимів терапії для подовження тривалості безрецидивного періоду [8].

Спостереження за станом гемопоетичної системи в осіб, які приймали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та зазнали впливу комплексу несприятливих факторів Чорнобильської катастрофи, у віддалений поставарійний період, дозволило виділити групу пацієнтів зі стабільними відхиленнями в аналізах периферичної крові. У 47 пацієнтів з цієї групи у подальшому розвинувся мієлодиспластичний синдром (МДС) [9]. Поряд з тим, що проточна цитометрія є дуже цінним інструментом у діагностиці онкогематологічних захворювань, технології імунофенотипування відводиться останнє місце у діагностиці МДС. Суперечність літературних даних, тому є підтвердженням. В зв'язку з необхідністю розробки загального діагностичного алгоритму та диференційованого підходу для кожної з мієлодисплазій, особливий інтерес представляють дані імунофенотипування з використанням панелі моноклональних антитіл до диференційних антигенів. Аналіз популяційного складу лейкоцитів периферичної крові показав зниження експресії CD45 на клітинах гранулоцитарного ряду, що в зв'язку з участю CD45 антигену у процесах імунологічної пам'яті та активації клітин, може розцінюватись, як виявлення недостатності. Однак у кістковому мозку гранулоцитарна популяція була домінуючою. Зафіксоване підвищення експресії $CD8^+$ антигену, що у сукупності зі зниженням $CD4^+$ клітин обумовлює більш низькі показники імунорегуляторного індексу.

У кістковому мозку показники експресії та інтенсивності флюоресценції Т-клітинних диференційних антигенів лімфоцитів відображають функціональну недостатність лімфоїдного ряду. Кількість В-клітин в групах дослідження була рівномірно зниженою. За літературними даними Т- та В-лімфоцити можуть бути частиною аномального клону. Дослідження експресії диференційних антигенів гранулоцитарної популяції показало збільшення процентного вмісту $CD33^+$ клітин, а також експресії DR-антигену. Відмічалось також зниження рівня $CD13^+$ клітин. Виявлені зміни вказують на омолодження гранулоцитарного ряду (рис. 17.2). Підвищення вмісту $CD33^+$ клітин спостерігалось також і в кістковому мозку. У моноцитарній популяції виявлено збільшення експресії $CD33^+$ клітин, що дає підстави припустити наявність недозрілих клітинних елементів мієлопоезу. Очевидна необхідність виявлення специфічних маркерів МДС, як додаткового діагностичного фактору, а також імунофенотипова характеристика окремих варіантів цього захворювання, у тому числі некласифікованого МДС, з використанням кількісних параметрів експресії антигенів [10].

Цікавими є дослідження ПК та КМ хворих з некласифікованим варіантом МДС, який було діагностовано через 13–15 років після контакту з радіаційним фактором. Діагноз МДС-Н був встановлений згідно з критеріями ВООЗ-класифікації. Популяційний склад лейкоцитів ПК не виявив змін експресії панлейкоцитарного антигену CD45 на гранулоцитах. При дослідженні Т-лімфоцитів спостерігалось підвищення експресії CD3, CD5, CD7 антигенів. Мало місце збільшення числа "наївних" В–лімфоцитів. У кістковому мозку спостерігалось зменшення об'єму загальної Т-клітинної популяції при кількісному перерозподілі субпопуляційного складу Т-лімфоцитів (зменшення $CD4^+CD8^-$ хелперів / індукторів та збільшення $CD4^-8^+$ супресорів / цитотоксичних клітин). Кількість В-лімфоцитів у всіх осіб з МДС-Н було зниженим. Зміни імунофенотипових характеристик Т- і В-ланцюга імунної системи свідчить про наявність комбінованого імунодефіцитного стану у пацієнтів з вторинним МДС-Н, опромінених у малих дозах [11].

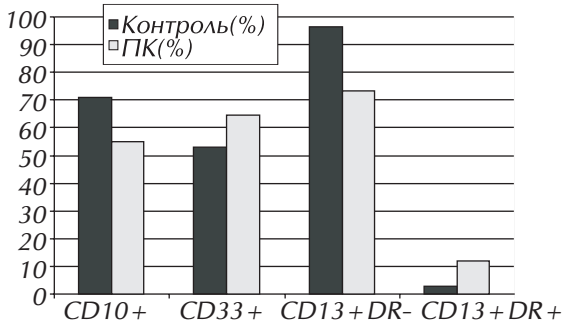


Рисунок 17.2 — Експресія деяких антигенів гранулоцитів периферичної крові у хворих на МДС

Важливим завданням є характеристика діагностичних маркерів та корисних індикаторів прогнозу радіаційно-індукованого лейкемічного процесу. Фундаментальні знання апоптозу дозволять в кінцевому підсумку визначити терапевтичні цілі та стратегії лікування. Дослідження, яке було присвячене вивченню експресії Fas та Bcl-2 при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ) в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, показав, що лейкемічні клітини у пацієнтів з радіаційно-асоційованими ГМЛ, в порівнянні з хворими на спонтанні ГМЛ, частіше експресували антиапоптозний онкопротеїн Bcl-2 і рідше — проапоптозний рецептор Fas. Особливості експресії про- і антиапоптозних молекул при ГМЛ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, суттєво відрізняють радіаційно-асоційовані лейкемічні процеси від спонтанних. Bcl-2 позитивність, яка захищає клітини від апоптозу, та Fas негативність, яка унеможливлює реалізацію запрограмованої клітинної загибелі у відповідь на дію цитостатичних препаратів, здатні формувати при радіаційно-асоційованих ГМЛ стан медикаментозної резистентності [12]. Для розробки моделі багатоетапного патогенезу радіаційно-асоційованих ГМЛ, розуміння подій, які регулюють баланс між клітинною проліферацією та загибеллю, призводять до трансформації МДС у ГМЛ необхідні подальші дослідження. На

користь того факту, що радіаційно-асоційовані ГМЛ відрізняються від спонтанних, є також проведені дослідження, щодо експресії Р–глікопротеїну. Лейкемічні клітини у хворих на ГМЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання при аварії на ЧАЕС, частіше є Р-глікопротеїн позитивними. Гіперекспресія Р-глікопротеїну асоціюється з резистентністю лейкемічного клону до цитостатичної терапії [13].

Імунофенотипування забезпечило гематологів важливими додатковими методами аналізу лімфатичних пухлин та пухлин системи крові. Висока чутливість та продуктивність сучасних протічних флюорометрів та можливість аналізу коекспресії 2-3 маркерів роблять цей метод більш чутливим та інформативним. Моноклональні антитіла та цитометрична технологія надають прогностично корисну інформацію, а також дають змогу вирішити ряд проблем, які постали перед гематологією та імунологією в результаті тиску екологічного тягаря на кровотворну та імунну системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иммунологические эффекты у реконвалесцентов острой лучевой болезни — результаты тринадцатилетнего мониторинга / *А.А. Чумак, Д.А. Базыка, Н.В. Беляева* и др. // Междунар. ж. радиац. медицины. — 2000. — № 1(5). — С. 65–83.
2. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / *Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная, И.А. Крячок*. — К.: Морион, 2003. — 156 с.
3. Acute and Remote Immunohematological Effects After the Chernobyl Accident / *V. Bebeshko, D. Bazyka, A. Chumak* et.al. // Environ. Sci. Pollut. Res. — 2003. — Special Issue 1. — V. 1A. — P. 85–94.
4. Иммунофенотипирование опухолей системы крови и лимфатических опухолей / *И.А. Воробьев, О.А. Худолеева, Е.М. Рощупкина, Е.М. Грецов* // Гематол. и трансфузиол. — 2005. — №1. — С. 7–12.
5. Стволовые клетки при воздействии ионизирующей радиации / *Д.А. Базыка, Н.В. Беляева, В.Г. Бебешко* и др. // Междунар. ж. радиац. медицины. — 2001. — Т. 3, №1-2. — С. 115–116.
6. *Крячок І.А., Клименко В.І., Базика Д.А.* Клінічна та гематологічна характеристика перебігу хронічного лімфолейкозу у осіб, котрі постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий збірник. — Київ: Нора-прінт, 2001. — Вип. 30. — С. 215.
7. Клинические особенности течения хронического В-клеточного лимфолейкоза у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЕС в отдаленный период / *В.И. Клименко, Д.А. Базыка, О.Н. Полищук, В.В. Шолойко* // "Проблеми радіаційної медицини". — 2004. — Вип. 10. — С. 147–151.
8. Факторы, влияющие на длительность достигнутой ремиссии больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом после терапии флударабином / *И.А. Крячок, И.В. Абраменко, В.Г. Бебешко* и др. // Онкология. — 2005. — № 2. — С. 164–167.
9. Миелодиспластический синдром у лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС / *В.Г. Бебешко, В.И. Клименко, Т.Ф. Любарец* и др. // Збірник наук. праць "Проблеми радіаційної медицини", 2004. — Вип.10. — С. 255–266.
10. *Ильенко И.Н., Базыка Д.А.* Иммунофенотипирование субпопуляций лейкоцитов при миелодиспластическом синдроме // Мат. наук.-практ. конф. "Гематологія і трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання". — К.: "Логос", 2005. — С. 43–44.
11. Immunophenotypic analysis of secondary myelodysplasia in patients exposed to low-dose irradiation after Chernobyl accident / *D.A. Bazyka, V.I. Klymenko, T.F. Lubarets* et al. // The Hematology J. Abstr. of the 8th Annual Meeting of EHA Assotiation (12–15 June, 2003): Lion, France. — 2003. — Vol. 4, suppl. 2. — № 0711.
12. Експресія молекул апоптозу Fas та Bcl–2 при радіаційно–асоційованих гострих мієлоїдних лейкеміях / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, С.В. Клименко* та ін. // Укр. ж. гематол. та трансфузіол. — 2005. — № 1. — С. 28–33.
13. Експресія Р–глікопротеїну при радіаційно–асоційованих гострих мієлоїдних лейкеміях / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, С.В. Клименко* та ін. // Лікарська справа. — 2005. — №3. — С. 29–32.

(Д.А. Базика, Н.В. Беляєва, І.М. Ільєнко)

Розділ 18

ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ В МЕХАНІЗМАХ РАДІОЧУТЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ І РИЗИКУ РЕАЛІЗАЦІЇ ПОСТРАДІАЦІЙНИХ ЕФЕКТІВ НА РІВНІ ДИСФУНКЦІЙ В ІМУНОПОЕЗІ ТА ФОРМУВАННІ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ОСІБ, ОПРОМІНЕНИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Формування клінічного статусу індивіду в умовах впливу несприятливих екологічних чинників визначається кількома взаємодіючими механізмами, серед яких певне місце посідають генетично детерміновані процеси, пов'язані з рівнем імунореактивності та генетичною схильністю організму до патологічного процесу. На фоні несприятливих екзогенних чинників одна й та ж комбінація генетичних факторів може виступати як в ролі ініціаторів, так і протекторів розвитку патології.

Оскільки серед комплексу факторів Чорнобильської катастрофи переважаючим є радіаційний, то велике значення набуває можливість реалізації захворювань, які можуть бути причинно пов'язані з іонізуючим опроміненням. До таких насамперед відносять тироїдну та онкогематологічну патології, патогенетичним субстратом формування яких є порушення в імунному гомеостазі, а серед генетичних чинників схильності до патологічного процесу, безумовно, провідне місце посідає головний комплекс гістосумісності людини [1].

В умовах радіаційного опромінення важливим є аспект досліджень імовірності індукуючого впливу радіаційного чинника на реалізацію спадкової схильності до формування патологічного процесу, який може бути причинно пов'язаний з опроміненням. При цьому треба враховувати, що по радіаційному чиннику в дозах, що провокують розвиток гострої променевої хвороби, а також хронічне опромінення, якого зазнали мешканці забруднених територій, українська популяція в процесі еволюції не мала відбору. Будь-який алель, що раніше був розповсюджений у популяції внаслідок селективних переваг або дрейфу, в умовах зміненої екологічної обстановки може стати індуктором реалізації генетичної схильності до певних патологічних процесів. Індивідуальна чутливість до впливу радіації при цьому має провідне значення [2, 3]. Її причиною може бути генетична детермінованість радіочутливості біологічних систем. Переважна більшість досліджень в цьому напрямку мала на меті вивчення прямої дії опромінення на генетичну інформацію на рівні цитогенетичних і молекулярно-генетичних порушень в клітині і, як наслідок, реалізацію пострадіаційних ефектів на рівні систем та організму в цілому. Не менш цікавим є протилежний підхід, зокрема, вплив генетичної інформації на ступінь реагування різних систем організму у відповідь на дію радіаційного опромінення з урахуванням законів класичної імуногенетики, згідно з якими кожний індивід отримує при народженні разом з генетичними системами крові схильність до формування, або толерантність до певних захворювань [4].

Дану наукову розробку ми присвятили саме імуногенетичному аспекту радіочутливості організму і ризику реалізації пострадіаційних ефектів на рівні дисфункцій в імунопоезі і соматичної патології на основі дослідження поліморфізму імуногенетичних чинників, як субстрату формування радіобіологічних ефектів.

Імуногенетичні маркери радіочутливості організму

Нами досліджені реконвалесценти гострої променевої хвороби (ГПХ) I ступеню (доза опромінення 1 Гр і вище) в порівнянні з опозитною групою досліджених з аналогічним радіаційним анамнезом, але у яких верифікація 1989 р. не підтвердила діагнозу ГПХ.

Порівняно з популяцією Центрально-Української геногеографічної зони у рекновалесцентів ГПХ спостерігалось вірогідне підвищення частоти антигених специфічностей HLA-A10; HLA-A28; HLA-B16; HLA-B38; HLA-B35; HLA-DR3; HLA-DR4 (рис. 18.1) і вірогідна асоціація з ризиком реалізації даної радіаційної патології, що дозволяє віднести їх до імуногенетичних маркерів підвищеної радіочутливості організму. За концентрацією і коефіцієнтом асоціації в обстежених групах, антигенні серотипи HLA-B15; HLA-DR2 віднесені до маркерів з протективною функцією.

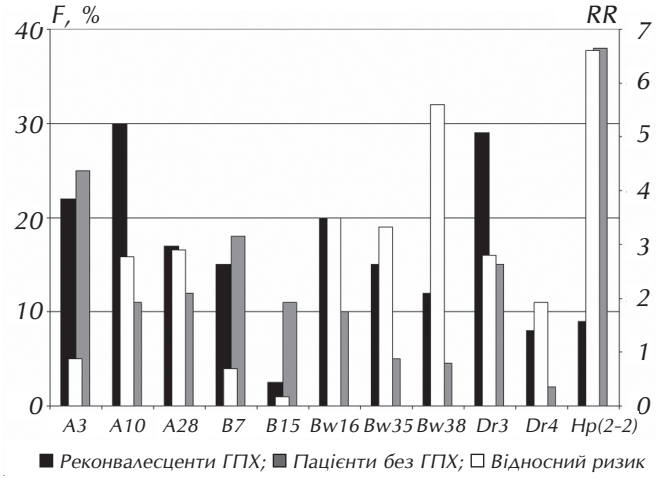


Рисунок 18.1 — Вірогідні HLA-асоціації з ризиком розвитку радіаційної патології (ГПХ)

Аналіз асоціативного зв'язку гострої променевої хвороби з носійством певних гаплотипів і фенотипів (HLA-A/A; HLA-A/B; HLA-A/DR; HLA-B/DR; HLA-B/DQ) свідчить про високу поширеність саме антигенних композицій, до складу яких входять ізольовані специфічності — маркери радіочутливості. Разом з тим, спостерігається перерозподіл значень коефіцієнта асоціації RR в залежності від сполучень антигенів.

Даний факт свідчить про складні взаємовідносини між антигенними детермінантами в межах локуса і системи в цілому за наявності синергізму і антагонізму між певними антигенами в реалізації механізмів асоціації з розвитком патологічного процесу.

Найбільш виражені синергічні взаємовідносини характерні для сполучень антигенів HLA-A1,28; HLA-A10,28; HLA-A1,1; HLA-B8,w16; HLA-A10,B13; HLA-A10,B38; HLA-DR3,4, коли значно підвищується коефіцієнт асоціації RR; — антагоністичні — для сполучень антигенів HLA-A10,Bw16; HLA-A1,Bw16; HLA-A1,Bw16; HLA-Bw16,21; HLA-B13,DQ1; HLA-Bw16,DR3, коли або значно знижуються чисельні значення коефіцієнта, або, при достатньо високому RR, губиться ступінь вірогідності (рис. 18.2).

При цьому в синергічні та антогоністичні взаємовідносини можуть вступати антигени, які ізольовано вірогідно асоційовані з підвищеною радіочутливістю організму.

При співставленні отриманих результатів зі світовими даними відносно HLA асоціацій з захворюваннями ми визначили в фенотипах переважної більшості (88%) опромінених

осіб антигени, які є відповідальними за схильність до гематологічних захворювань [5]. До таких належать антиген HLA-A2, який вірогідно частіше ідентифікований у хворих на гіпопластичну анемію, антигени HLA-B5 і HLA-B35, асоційовані з хронічною лімфоцитарною лейкемією, антиген B8, — з мієлобластною формою гострої лейкемії [6].

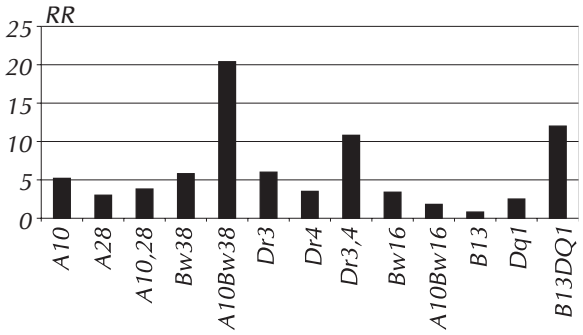


Рисунок 18.2 — Деякі синергічні та антогоністичні взаємозв'язки антигенів гістосумісності

Вивчення антигенного поліморфізму інших генетичних систем крові, зокрема генетичних систем білків Hp, свідчить про вірогідне підвищення серед реконвалесцентів ГПХ концентрації фенотипу Hp2-2 (37,34% проти 8,33%, RR — 6,67), що, відповідно до світових даних популяційно-генетичних досліджень, свідчить про асоціацію з підвищеною чутливістю організму до впливу будь-якого шкідливого екологічного фактору [7, 8]. Отримані нами дані підтверджують це положення.

Розподіл генетичних систем еритроцитів у реконвалесцентів ГПХ в співставленні з опозитною групою не виявив вірогідних відмінностей в системі АВО, хоча в групі хворих ГПХ II–III ступеню в 2–3 рази вищою була частота фенотипу 0 на тлі зниження концентрації антигену В.

Для ізольованого АВО фенотипу не виявлено вірогідної асоціації з розвитком гострої променевої хвороби. Але в сполученні з алелями системи HLA коефіцієнт RR підвищувався виключно для фенотипу А, тоді як для фенотипів 0 і В характерні антогоністичні взаємовідносини, і, як наслідок, зниження коефіцієнту асоціативного зв'язку.

Аналіз розподілу антигенів систем Rh-Hr, MNS, Kell, Duffy, Kidd у реконвалесцентів ГПХ не виявив вірогідних відмінностей у співставлені з опозитною і контрольною групами. Вірогідних асоціацій для цих систем з розвитком радіаційної патології не визначено. Але і в даному випадку, співвідношення з антигенами головного компоексу гістосумісності вносить свої корективи відносно оцінки імуногенетично опосередкованої реалізації пострадіаційних ефектів на рівні організму людини.

Найбільш виражені полісистемні асоціативні зв'язки з променевою хворобою встановлені для HLA-алелей в сукупності з с фенотипами Hp і MN (табл. 18.1)

Таблиця 18.1 — Фенотипові композиції антигенів різних генетичних ситем крові в асоціаціях з гострою променевою хворобою

Композиція	Частота зустрічаємості (%)		Відносний ризик	χ^2
	Контроль	ГПХ		
0(I);Rh+	30	18,87	0,54	1,564
B(III);Rh+	12,50	24,53	2,28	2,113
0(I);Hp1-1	16,67	5,66	0,30	1,669
0(I);Hp2-2	1,20	7,55	1,36	4,926*
A10;Hp2-2	1,12	6,60	4,30	4,675*
B15;MN	4,17	1,08	0,85	4,450*
A10;MN	0,64	4,72	1,21	2,177
A28;MN	0,08	3,77	1,16	2,934
Bw16;Hp2-2	0,80	2,83	1,12	3,695*
DR2;Rh+	10,00	2,00	0,67	4,74*
DR3;MN	0,20	10,87	1,56	2,35

Примітка. * — $p < 0,05$ у співставлені з контрольною групою.

Таким чином, ступінь внеску ізольованих генетичних систем крові в формування радіочутливості організму людини неоднозначний. За значимістю вони розташовані наступному порядку: HLA (DR, DQ, B, A, C), Hp, MN, ABO, Rh-Hr. Для систем Kell, Daffy, Kidd асоціативі зв'язки не вірогідні.

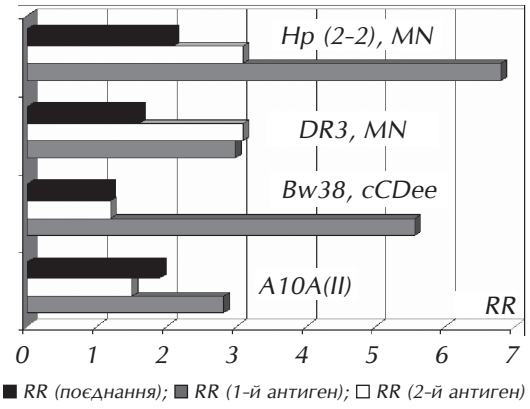


Рисунок 18.3 — Характер взаємовідносин різних генетичних систем крові при радіаційному опроміненні

Аналіз взаємодії між алогенними системами лейкоцитів і еритроцитів свідчить про наявність конкурентних взаємовідносин в реалізації схильності до патологічного процесу в умовах впливу радіаційного чинника.

Складність функціональних взаємовідносин генетичних систем крові свідчить про недостатність обчислення коефіцієнтів асоціації ізольованих антигенів з захворюванням, яке не віддзеркалює реального місця індивіду в групі ризику реалізації генетичної схильності до патології. Розробка методу обчислення сумарного коефіцієнта ризику значно підвищила ступінь вірогідності імуногенетичного аналізу [9].

Приклад 1: пацієнт П., діагноз ГПХ не підтверджений в 1989 році, фенотип алелів: HLA-A2, 10; B15, 35; Cw1; DR2; 0(I); CcDee;

Фенотип хворого містить специфічності, які вірогідно асоційовані з ГПХ (HLA-A10; HLA-B35) та специфічності, асоційовані з протективною функцією (HLA-B15; HLA-DR2), крім того, в фенотипі є антигени, які не пов'язані саме з захворюванням. Згідно з традиційними методами імуногенетичного аналізу по ізольованих маркерах асоціації індивід має бути віднесеним до групи ризику. Однак за клінічними даними діагноз ГПХ не підтверджений. За сукупністю фенотипових маркерів сумарний коефіцієнт ризику незначний (рис. 18.4).

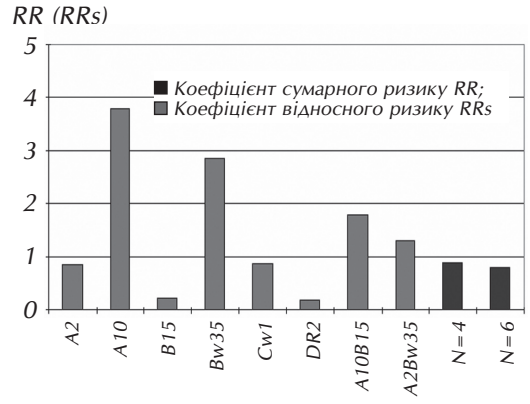


Рисунок 18.4 — Незначний сумарний коефіцієнт ризику розвитку гострої променевої хвороби

Приклад 2. Пацієнт Р., діагноз ГПХ, фенотип алелів: HLA-A9,19; B7,13; C1,4; DR4, DQ1; B(III); CcDee; (рис. 18.5). В даному випадку, навпаки, ізольовані специфічності мають мінорні асоціації з захворюванням, але за фенотиповим комплексом індивід має бути віднесеним до групи ризику, що повністю співпало з клінічним діагнозом.

Таким чином, на об'єктивну оцінку ступеня генетичної схильності суттєво впливає як кількісний, так і якісний склад фенотипових характеристик індивіда, сукупність яких по суті й визначає місце індивіда в групі ризику реалізації патологічного процесу.

Отримані дані свідчать про складність і різноманітність взаємовідносин між генетичними алелями на рівні специфічності та про

необхідність врахування цих взаємовідносин при прогнозуванні ризику реалізації генетичної схильності до патологічного процесу.

Імуногенетичний аналіз за ізольованими антигенами є недостатнім, оскільки має широкий діапазон коефіцієнтів схильності RR (від 1,0 до безкрайності) і, по суті, визначає тільки факт наявності генетичної схильності. Визначення "сумарного коефіцієнта ризику" RRs, нормування значень, дає можливість включити в поняття асоціативного зв'язку з патологічним процесом оцінку ризику реалізації генетичної схильності.

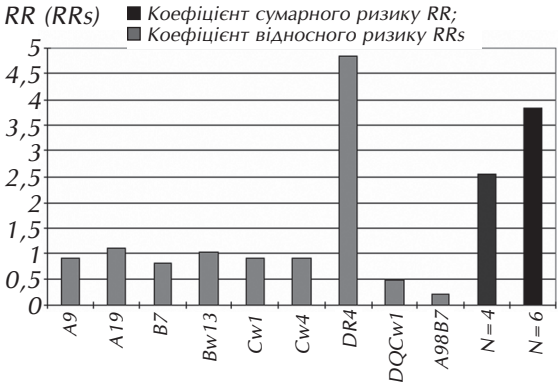


Рисунок 18.5 — Значний сумарний коефіцієнт ризику розвитку гострої променевої хвороби

В якості величини сумарного відносного ризику прийнято чисельне значення нормованої величини "відношення правдоподібності" [9]: для не схильних в інтервалі від 0 до 1,0 і для генетично схильних в інтервалі від 1,0 до 10,0. Згідно з принципами класичної імуногенетики, чим вище коефіцієнт асоціативного зв'язку, тим вірогідніша можливість реалізації генетичної схильності. Встановлені нами закономірності відносно HLA-детермінованості радіочутливості організму поставили ряд нових питань, зокрема, чи є радіаційний чинник індукуючим в реалізації генетичної схильності та чи зберігається в умовах опромінення основне правило класичної імуногенетики відносно чисельних значень коефіцієнту асоціації і ризику реалізації генетичної схильності до захворювання?

Аналіз розподілу опромінених індивідів співставлених груп за коефіцієнтами сумарного ризику в залежності від числових значень свідчить, що в групі пацієнтів з непідтвердженим діагнозом ГПХ більший відсоток осіб знаходиться в діапазоні RRs — 0,5–1,0, менший — 1,0–5,0 (рис. 18.6).

В групі реконвалесцентів ГПХ більший відсоток осіб розміщується в діапазоні значень RRs — 1,0–5,0, менший — в діапазоні RRs — 5,0–10,0.

Дане положення було перевірено і підтверджено при порівнянні неопроміненої популяції і популяції реконвалесцентів ГПХ з однаковими імунологічними дисфункціями в імуноглобуліновому спектрі — вірогідним зниженням концентрації IgA.

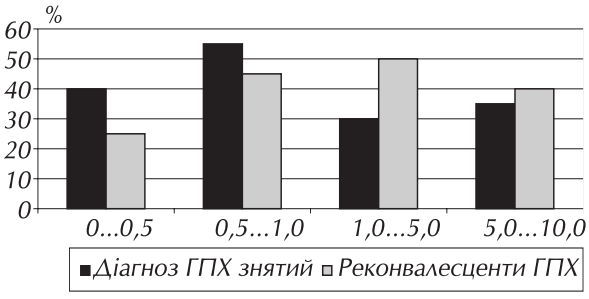


Рисунок 18.6 — Розподіл осіб, неопромінених та опромінених в дозі понад 0,75 Гр за коефіцієнтами сумарного ризику (RRs) генетичної схильності до ГПХ

В неопроміненій популяції більшість осіб з IgA-гіпоімуноглобулінемією розподілені за коефіцієнтами RRs в діапазоні значень 5,0–10,0 (78,0%), а серед пацієнтів з ГПХ — в діапазоні RRs — 1,0–5,0.

Тобто має місце факт підвищення порогу чутливості імуногенетичних параметрів при радіаційному опроміненні, що сприяє реалізації генетичної схильності при більш низьких коефіцієнтах ризику. Таким чином, в умовах дії шкідливих екологічних чинників, зокрема

радіаційного, змінюється традиційна залежність генетичних асоціацій, що свідчить про наявність певної індукції з боку радіаційного чинника в реалізації генетичної схильності.

Імуногенетичні чинники і ризик реалізації пострадіаційних ефектів на рівні імунопоезу і соматичної патології в опромінених осіб

Дослідження ризику реалізації радіоіндукованої соматичної патології у опромінених контингентів внаслідок аварії на ЧАЕС у віддаленому періоді після опромінення свідчать про певні закономірності формування патологічного процесу на рівні окремих ланок імунопоезу і гемопоезу. Разом з тим, в певних випадках реалізація патології відбувається поза встановленими закономірностями, що свідчить про можливість інших механизмів формування пострадіаційних ефектів.

В даному випадку ми розглядаємо окремо можливість внеску імуногенетичної компоненти в реалізацію радіоіндукованої тироїдної і онкогематологічної патологій.

Ретроспективний аналіз ризику формування тироїдної патології, зокрема, хронічного тироїдиту у реконвалесцентів ГПХ I ступеню показав, що в 1988 році захворювання було верифіковано у 13,59% осіб, в 1993 р. — у 27,76% досліджених, із яких 68,2% мали в фенотипі маркери генетичної схильності до тироїдної патології (HLA-A19; HLA-A1; HLA-B22; HLA-DR5). Це свідчить про наявність механізму реалізації генетичної схильності до захворювання в умовах радіаційного опромінення.

Встановлено також, що генетичні маркери радіочутливості суттєво підвищують ризик реалізації пострадіаційних ефектів як на рівні соматичної патології, яка причинно пов'язана з опроміненням, так і на рівні імунного гомеостазу (табл. 18.2).

Таблиця 18.2 — Вірогідні асоціації HLA-маркерів з хронічним тироїдитом і порушеннями в імунному статусі при опроміненні

Імунологічні параметри	Антигени та їх сполучення	Коефіцієнт відносного ризику (RR)	
		реконвалесценти ГПХ	неопромінені
CD4⁺ знижена кількість клітин	HLA-B8	0,29	0,56
	HLA-B21	7,54*	2,46
	HLA-DR2	5,44	5,00
	HLA-DR7	2,86	1,50
	HLA-A2,B7	3,58	2,85
	HLA-A9,10	4,28	2,50
	HLA-B7,DR2	3,85	3,00
	HLA-DR7,0(l)	3,28*	1,34
CD8⁺ підвищена кількість клітин	HLA-A1;B21	2,86	1,50
	HLA-A1,B21,B38	6,55*	2,00
	HLA-B21,O(l)	4,85	2,85
	HLA-B21, CCDee	7,20*	
CD8⁺ підвищена кількість клітин	HLA-DR3	2,30	1,50
	HLA-A28	3,24	1,90
	HLA-A1,B21	2,86	2,00
	HLA-B21,0(l)	6,55*	3,44
	HLA-B21,DR3	7.20*	5,64
	HLA-B21,cCDee	4,20*	
CD4/8 знижений коефіцієнт	HLA-A10	3,54	2,86
	HLA-B7	4,28*	2,86
CD3+ знижена кількість клітин	HLA-DR3	3,54	3,54
	HLA-DR3,7	7,23*	3,54
	HLA-B8	0,53	0,41
	HLA-A2	0,42	0,38
	HLA-A10	0,61	0,52

Закінчення табл. 18.2

Імунологічні параметри	Антигени та їх сполучення	Коефіцієнт відносного ризику (RR)	
		реконвалесценти ГПХ	неопромінені
CD19⁺ підвищена кількість клітин	HLA-B8,DR3	3,46*	1,34
	HLA-B8, DR7	7,20*	3,16
	HLA-B35,DR3	2,96*	0,56
Хронічний тироїдит	HLA-A19	5,59	4,18
	HLA-A19;B38	7,06	3,24
	HLA-DR5	3,60	3,60

Примітка. * — $p < 0,05$ у співставлені з групою неопромінених осіб, які мають у фенотипі маркери схильності до тироїдної патології.

Розподіл індивидів за коефіцієнтами "сумарного ризику" реалізації генетичної схильності (RRs) до хронічного тироїдиту серед реконвалесцентів ГПХ також вказує на підвищення порогу чутливості при опроміненні (рис. 18.7), аналогічно наведеним вище прикладам відносно радіаційної патології і дисімуноглобулінемії.

Ретроспективний аналіз реалізації віддалених пострадіаційних ефектів, обумовлених впливом аварії на ЧАЕС, свідчить також про маніфестуючий прояв вторинних імунологічних дисфункцій, підвищення частоти аутоімунних ендокринних захворювань і зростання кількості радіаційно обумовлених злоякісних пухлин щитоподібної залози серед опромінених контингентів [10, 11]. При цьому групу підвищеного ризику складають діти та підлітки, оскільки невеликі розміри та вища, ніж у дорослих функціональна активність щитоподібної залози у дітей, робить її більш схильною до розвитку радіоіндукованої патології [12]. При цьому саме фізіологічний стан щитоподібної залози привертає увагу в зв'язку з наявністю переконливих доказів щодо недостатньої компенсації функції залози на початкових стадіях збільшення і в зв'язку з цим, можливості подальшого формування стійкої тироїдної патології. Генетичну схильність до розвитку порушень в ендокринній системі, можна розглядати як конкретний патогенетичний субстрат формування автоімунних ендокринних захворювань у дітей з нетоксичним дифузним зобом (НДЗ) ІА–ІВ ступеня, пов'язаний з ризиком переходу НДЗ у тяжкі клінічні форми.

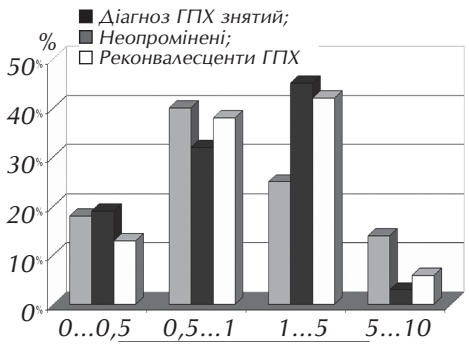


Рисунок 18.7 — Розподіл осіб, неопромінених і опромінених в дозі вище 0,75 Гр за коефіцієнтами сумарного ризику (RRs) генетичної схильності до тироїдної патології

Результати досліджень показали у дітей з НДЗ, незалежно від характеру опромінення, значніше поширення антигенів HLA-A19, HLA-B8, HLA-B22, HLA-B35, HLA-DR5, які є маркерами тироїдної патології, у співставленні з опроміненими дітьми без НДЗ. Наявність у фенотипі дітей з НДЗ, які мешкають на контрольованих територіях, маркерів підвищеної радіочутливості організму (HLA-A10; HLA-B38; HLA-DR4) підсилює ступінь ризику реалізації схильності до тироїдної патології, доказом цього є діагностована через п'ять років патологія щитоподібної залози в 65% у порівнянні з 15% в контрольній популяції.

Проспективний аналіз клінічних проявів тироїдної патології в опромінених дітей з НДЗ, фенотип яких включав маркери тироїдної патології і підвищеної радіочутливості, у співставленні з неопроміненими однолітками виявив вірогідні відмінності: частка дітей з НДЗ, у яких

мали місце клінічні прояви тироїдної патології, склала в групі евакуйованих дітей (перша група) 42,9%, у групі мешканців забруднених радіонуклідами територій (друга група) — 54,2%, в контролі — 12,4%. При цьому, як і у випадку розподілу індивидів по коефіцієнтах "сумарного ризику" реалізації генетичної схильності (RRs) до хронічного тиреоїдиту у реконвалесцентів ГПХ, встановлено підвищення порогу чутливості при опроміненні (рис. 18.8).

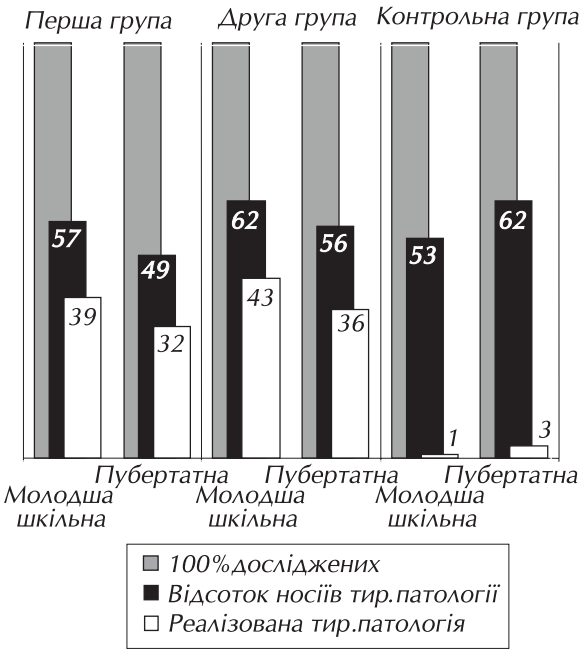


Рисунок 18.8 — Відсоткова характеристика носійства маркерів тироїдної патології та реалізації спадкової генетичної схильності до захворювань щитоподібної залози у обстежених групах дітей з НДЗ

Перша група — діти, евакуйовані з 30-кілометрової зони ЧАЕС, які зазнали короткочасного опромінення та значного променевого навантаження на щитоподібну залозу. Друга група — діти, які постійно проживали на забруднених радіонуклідами територіях і зазнали пролонгованого опромінення від поєднаного впливу радіоактивного йоду та цезію. Контрольна група — діти, які мешкали в умовно "чистому" районі.

До групи захворювань, які можуть бути причинно пов'язані з опроміненням, належать лімфопроліферативні захворювання. Це обумовлено тим, що радіаційні ефекти реалізуються, насамперед, на рівні критичних систем організму — гемопоетичної і імунологічної, патологічні зміни в яких, в свою чергу, складають патогенетичний субстрат розвитку онкогематологічної патології.

Аналіз носійства ізольованих антигенів та гаплотипових сполучень антигенів HLA у реконвалесцентів ГПХ, у яких діагностована онкогематологічна патологія, свідчить про те, що в усіх випадках у фенотипі хворих водночас з антигенами, асоційованими саме з захворюванням, ідентифіковані маркери підвищеної радіочутливості організму.

Наприклад, хворий Ш. Фенотип за системою HLA –A3, 11; B17, 38; Cw3; DR4. У фенотипі присутнє гаплотипове сполучення антигенів радіочутливості B38;Cw3;DR4. Ізольовані антигени B38 та Cw3 також мають позитивні асоціативні звязки з підвищеною активністю КФ і вмістом лімфоцитів (RR=2,8; RR=3,0 відповідно), що свідчить про певний внесок імуногенетичної компоненти ще на рівні розладів в гемо- та імунопоезі при опроміненні.

Імуногенетичний моніторинг пацієнтів ГПХ-0 з виразними розладами в гемопоезі свідчить про наявність у 45% індивідів ізольованих анигенів та їх сполучень, асоційованих з онкогематологічними захворюваннями (HLA-A2; HLA-B35; HLA-B5; HLA-A1; HLA-11) та зі зниженою імунореактивністю організму (HLA-A24; HLA-A9; HLA-B7). Тобто, простежуються аналогічні асоціативні закономірності взаємозв'язку між імуногенетичною компонентою і розладами в імуно- та гемопоезі у опромінених осіб незалежно від ступеню опромінення. Це також свідчить про певний ризик у подальшому реалізації онкогематологічної патології у даних осіб і складає основу віднесення їх до групи ризику формування онкогематологічної патології.

Аналіз вкладу імуногенетичних маркерів радіочутливості в формування онкогематологічної патології в умовах опромінення свідчить про підсилення ступеню ризику формування патологічного процесу. Так, асоціативний коефіцієнт відносного ризику RR при носійстві в фенотипі антигенів хворого на гостру лейкемію алелей HLA-A24; HLA-A2; DR 7; B 52 доріванював 3,84. При генотиповому сполученні HLA-A24; HLA-A2; B 35; B38; Cw 3; DR 4; асоціативний коефіцієнт RR = 7,03. Тобто носійство даних алелей є імуногенетичним чинником ризику розладів в конкретних ланках гемопоезу, реалізації кістковомозкового синдрому і онкогематологічної патології при опроміненні.

Таким чином, результати двадцятирічного дослідження радіаційних аспектів імуногенетики переконливо свідчать про наявність генетично детермінованої радіочутливості організму людини, субстратом якої є генетичні системи крові. Реалізація механізмів асоціації тканинних імуногенетичних факторів з розвитком патологічного процесу обумовлена типом взаємовідносин (синергізм, антогонізм) між антигенними детермінантами.

Одним із механизмів реалізації пострадіаційних ефектів на рівні імунного гомеостазу і соматичної патології, причинно повязаної з радіаційним опроміненням, є реалізація генетичної схильності до патологічного процесу в умовах опромінення.

Радіаційний фактор є індукуючим в реалізації генетичної схильності до патологічного процесу, що дозволяє розглядати його як можливий селективно-екологічний фактор, індуктор віддалених наслідків опромінення на індивідуальному і популяційному рівнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. HLA and disease associations with special reference to mechanisms / *A. Svejgaard, N. Morling, P. Platz et al.* // Transplant. Proc. — 1996. — Vol. 28. — P. 913–917.
2. *Kovalchuk L., Mishchuk V.* Genetic characteristics of lymphocytes of peripheral blood of the Chernobyl accident consequences // Int. J. Radiat. Med. — 2001. Vol. 3. — № 1–2. — P. 67.
3. *Поспишил М., Ваха И.* Индивидуальная радиочувствительнсть, ее механизмы и проявления. — М.: Энергоатомиздат, — 1986. — 112 с.
4. *Прокоп О., Гёлер В.* Группы крови человека: Пер. с немецкого. — М.: Медицина, 1991. — 512 с.
5. *Pilinskaya M.A.* Cytogenetic effects in somatic cells of Chernobyl accident survivorrs as biomarker of low radiation doses exposure // Int. J. Rad. Med. — 1999. — № 2. — P. 60–66.
6. *Минченко Ж.Н., Лефтер А.В., Калиниченко С.Б.* Математические аспекты исследований ассоциативных связей генетических систем крови с заболеваниями// Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — № 3-4. — С. 106–117.
7. *Тельнов В.И.* Оценка распределения генотипов гаптоглобина у людей, подвергшихся хроническому профессиональному облучению в значительных дозах // Генетика. — 2003. — Т. 30, № 9. — С. 1274–1277.
8. *Раутиан Г.С., Мироненко В.Р., Калабушкин Б.А.* Изучение распределения генотипов гаптоглобина в популяциях человека. // Генетика. — 1999. — Т.24, № 12. — 1988. — С. 2226–2232.
9. *Минченко Ж.Н., Лефтер А.В., Калиниченко С.Б.* Интегрированная среда для статистической обработки экспериментальных данных методами популяционной статистики MEDSTAT // Програмные продукты Украины: Каталог. — 1994. — Вып. 2. — С. 34–35.
10. *Чебан А.К.* Нестахостические тиреоидные эффекты Чернобыльской катастрофы // Междунар. ж. радиац. мед. — 1999. — № 3–4. — С. 76–93.
11. Гипофизарно-тиреоидная система у детей, эвакуированных из тридцатикилометровой зоны аварии на Чернобыльской АЭС / *Е.В. Эпштейн, В.А. Олейник, Н.Д. Тронько и др.* // Мед. радиология. — 2001. — № 6. — С. 25–27.
12. *Паршков Е.М.* Патогенез радиационно-индуцированного рака щитовидной железы у детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Междунар. ж. радиац. мед. — 2000. — № 3–4. — С. 67 — 75.

(Ж.М. Мінченко, О.О. Дмитренко, Д.А. Базика, І.С. Дягіль, А.А. Чумак, В.Г. Бебешко)

Розділ 19

АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА, ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ І ЛІПІДІВ В РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

Прогресуюче наростання соматичної захворюваності серед осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської катастрофи, потребує вивчення біохімічного підгрунтя розвитку патологічних змін. Сукупність накопичених експериментальних і клінічних даних свідчить, що патогенетичним фактором різноманітних патологічних процесів є утворення значної кількості активних форм кисню (АФК) та ініціація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і окисної модифікації білків (ОМБ) [1, 2].

В нормі будь-яка реакція організму за дії факторів, які викликають стрес, може супроводжуватися короткочасним збільшенням кількості АФК [3, 4]. Це обумовлено розвитком адаптивних реакцій організму до екстремальних умов, за яких АФК відіграють роль вторинних месенджерів при передачі сигналу через клітинну мембрану [5, 6].

Як відомо, в клітині існують АФК двох різних типів. До першого належать надзвичайно активні низькомолекулярні радикали з відносно коротким періодом існування — проміжні продукти неповного одно-, дво- та трьохелектронного відновлення молекули кисню (супероксидний аніон-радикал, пероксид водню, гідроксильний радикал), а також молекули кисню в синглетному стані, оксид азоту, пероксинітрит, гіпогалогеніти та ін. (рис. 19.1).

До другого типу АФК відносять менш деструктивні та більш крупні радикали, що утворюються при взаємодії радикалів першого типу з біомолекулами клітин і мають порівняно більший термін існування [11, 12]. Найбільш важливими реактантами в аеробних клітинах є кисень і його деривати (супероксидний та гідроксильний радикали), пероксид водню.

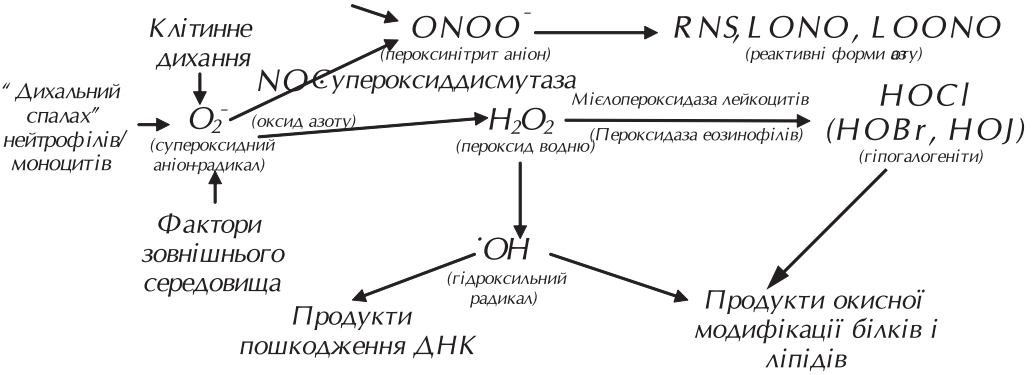


Рисунок 19.1 — Схема утворення активних форм кисню за [7, 8, 9, 10]

Встановлено, що патологічні наслідки виникають при надмірному накопиченні АФК, пероксидів та їх вторинних продуктів, тобто при стані, який називають окисним стресом. При цьому відбувається пошкодження найбільш важливих полімерів — нуклеїнових кислот, білків та ліпідів [13, 14].

При накопиченні гідропероксидів, ненасичених альдегідів, малонового диальдегіду та інших токсичних продуктів ПОЛ спостерігаються порушення метаболічних процесів: пригнічення активності гліколізу та окисного фосфорилування, синтезу білка та нуклеїнових кислот, порушення різних ферментативних процесів.

Основа дії продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) щодо інактивації білків полягає у взаємодії з SH-, NH_2-, CH_3-групами їх молекул, що може призводити до змін структури білка, утворення білок-білкових зшивань та фрагментації білків [15, 16]. Як наслідок, при цьому знижується або втрачається багатогранна функціональна активність білків (ферментативна, регуляторна, участь в матричних синтезах та транспорті іонів), а деякі з них сприяють мутаціям чи стають аутоантигенами [17]. Слід зазначити, що хоч окиснення білків має складний та вибірковий характер, проте у результаті дії АФК утворюються загальні продукти — карбонільні похідні [18]. Саме за рівнем цих продуктів найчастіше судять про ступінь пошкодження білків у тканинах [19].

На клітинному рівні пошкоджуюча дія АФК полягає переважно в порушенні організації мембранних структур, що визначають фазові переходи (гель-рідкий кристал) та їх функціональну активність. Зміни структури бішару під впливом АФК впливають на в'язкість мембран, інактивують мембранозв'язані рецептори й ферменти, збільшують неспецифічну проникність іонів кальцію, сприяють вивільненню лізосомальних ферментів (протеаз і нуклеаз). У подальшому це веде до активації протеолізу та порушення цілісності клітинних і субклітинних мембран, наслідком чого є зміни проникності мембран, бар'єрної функції для багатьох молекул, зниження здатності щодо зв'язування ферментів [20, 21].

На сучасному рівні наукових знань не активація ВРО, а дисбаланс між концентрацією АФК та рівнем антиоксидантного захисту розглядається як одна із основних причин ушкодження клітин і тканин на молекулярному рівні [22, 23].

Антиоксидантна система (АОС) здійснює контроль за активованими кисневими метаболітами, вільними радикалами, продуктами ліпопероксидації, субстратами і каталізаторами пероксидазних реакцій, регулює збалансованість прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, а також забезпечує активацію фізіологічних і біохімічних механізмів, які попереджують зростання надмірної продукції АФК [24].

Найважливішу роль відіграють антиоксидантні ферменти, насамперед, перших трьох ліній захисту: 1) супероксиддисмутаза (СОД), 2) селенова глутатіонпероксидаза (ГПО) та каталаза (КАТ), 3) ГПО та глутатіонтрансфераза, фосфоліпідгідропероксид-ГПО.

Як це видно з рис. 19.2, СОД відновлює супероксидні аніон-радикали, КАТ руйнує гідропероксиди, ГПО — гідропероксиди та органічні гідропероксиди вільних жирних кислот, нуклеотидів, нуклеїнових кислот.

Слід зазначити, що в сучасній науковій літературі накопичуються дані стосовно високої біологічної активності сполук, які утворюються в реакціях ВРО та ПОЛ, при формуванні адаптаційної відповіді в рамках фізіологічного реагування організму. Ці мінорні, проте обов'язкові біологічні процеси, пов'язані з реалізацією низки важливих функцій: синтез ейкозаноїдних гормонів (простаноїдів і лейкотриєнів) та йодтиронінів, забезпечення реакцій запалення, імунітету та апоптозу. Маючи високу реакційну здатність та вибірковість біологічної дії, продукти ПОЛ можуть бути тією ланкою, що лімітує стійкість організму до впливу різних зовнішніх пошкоджуючих факторів. Це реалізується шляхом змін фізико-хімічних властивостей клітинних мембран, активності мембранозв'язаних та ліпідзалежних ферментів, реактивності нейроендокринної та імунної систем.

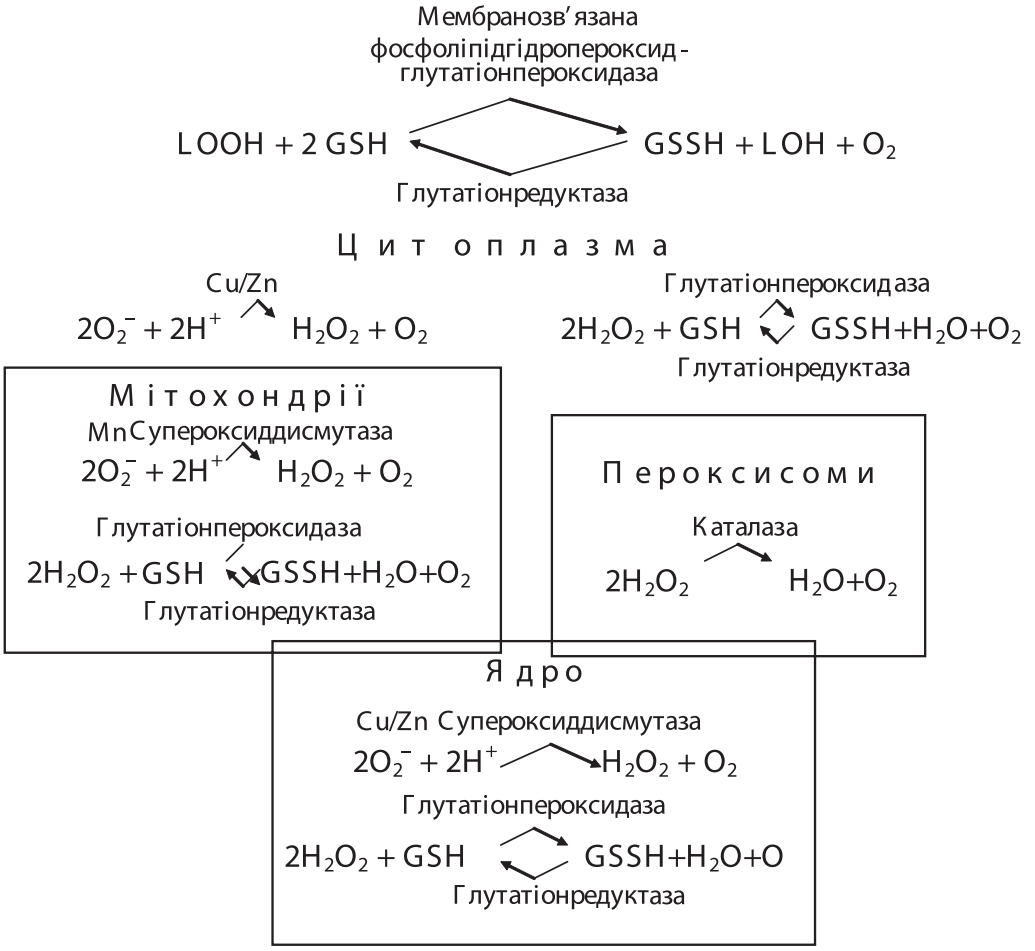


Рисунок 19.2 — Найважливіші антиоксидантні ферменти, які беруть участь у захисті клітини від вільнорадикального пошкодження (за [7]).

Як відомо, активні продукти, що утворилися внаслідок опромінення, ініціюють і прискорюють в тканинах вільнорадикальні реакції ПОЛ, посилюючи спонтанно перебігаючі процеси. З перших хвилин променевого впливу на живу систему відбувається процес втрати антиоксидантних резервів, в процесі нейтралізації активних продуктів опромінення витрачаються, руйнуються, інактивуються антиоксиданти, втрачають активність антиоксидантні ферменти [25, 26, 27].

Патогенетичні механізми, ініційовані безпосередньо в гострий період прямого контакту з іонізуючим випромінюванням, продовжують функціонувати, підтримані комплексом негативних факторів (екологічних, економічних, психоемоційних) і зниженням резервних можливостей регуляторних систем. Обумовлена станом хронічного стресу активація ПОЛ, виснаження резервів АОС призводять до збільшення тяжкості патологічних процесів, спричинених безпосередньо радіаційним фактором.

Представлений розділ є узагальненням багаторічних досліджень порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської катастрофи.

Для оцінки стану систем забезпечення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги проводилося визначення показників ОМБ (2,4-динітрофенілгідразонів основного або нейтрального характеру), ПОЛ — дієнові (ДК) та оксодієнові (ОДК) кон'югати, ТБК-активні продукти (ТБК-АП) й основи Шифа — та АОС: активність ферментів СОД еритроцитів, КАТ еритроцитів (Е-КАТ) і плазми крові (П-КАТ), глутатіонредуктази, ГПО, вміст глутатіону відновленого. Розраховувався інтегральний показник стану антиоксидантного захисту — фактор АОС ($Ф_{АОС}$). Також визначали вміст в плазмі крові реакційноздатних сульфгідрильних груп (SH-груп), середньомолекулярних пептидів (СМП) та активність лізосомальних ферментів β-галактозидази та β-глюкозидази. В якості контролю використовували показники груп практично здорових осіб відповідної статі та віку, які не зазнали додаткового радіаційного впливу (контрольна група).

Протягом 1992–2004 років були обстежені наступні контингенти: 1) реконвалесценти гострої променевої хвороби (ГПХ) різного ступеня тяжкості, соматичний статус яких за післяаварійний період характеризувався збільшенням частоти та хронізацією захворювань органів травлення, кровообігу, зниженням фізичної та розумової працездатності, трансформацією нейровегетативних і психоневрологічних порушень в органічну нейро-судинну патологію; 2) учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) з захворюваннями серцево-судинної, травної, бронхолегеневої систем з дозовим навантаженням 0,2–1,0 Гр, що було сформовано в 1986–1987 роках; 3) працівники ЧАЕС; 4) особи, які мешкають і працюють в зоні відчуження; 5) діти, які мешкають на територіях, забруднених радіонуклідами.

При обстеженні пацієнтів, які перенесли ГПХ різного ступеня тяжкості, в післяаварійний період (1992–1996 роки) спостерігалося стійке підвищення рівнів ДК і ОДК за відсутності змін вмісту ТБК-АП (табл. 19.1). При цьому найбільш значні зміни рівнів продуктів ПОЛ були зареєстровані у 1994–1995 роках.

Таблиця 19.1 — Показники перекисного окиснення ліпідів у рековалесцентів гострої променевої хвороби різних ступенів тяжкості (M±m)

Роки обстеження	Кількість обстежених	Сполуки з ізольованими подвійними зв'язками (E_{220}/мл)	Дієнові кон'югати (E_{232}/мл)	Оксодієнові кон'югати (E_{278}/мл)	ТБК-активні продукти (нмоль/мл)
		Контрольна група			
	30	1,69±0,18	0,79±0,11	0,38±0,05	3,65±0,11
		ГПХ непідтверджена			
1992-1993	20	3,38±0,25*	1,44±0,12*	0,68±0,10*	3,20±0,60
1994-1995	33	3,39±0,40*	1,66±0,11*	0,75±0,07*	3,58±0,43
		ГПХ I ступеня			
1992-1993	13	3,65±0,51*	1,54±0,18*	0,62±0,05*	3,10±0,41
1994-1995	13	3,69±0,13*	1,56±0,10*	0,89±0,05*	3,01±0,19*
1996	23	2,85±0,31*	1,26±0,11*	0,60±0,04*	3,91±0,46
		ГПХ II, III ступеня			
1992-1993	14	3,64±0,27*	1,39±0,15*	0,50±0,06*	3,28±0,32
1994-1995	14	3,97±0,17*	2,06±0,12*	0,91±0,06*	3,43±0,21
1996	11	2,78±0,35*	1,04±0,10*	0,49±0,04	4,59±0,78

Примітка. * — різниця між зазначеною та контрольною групами достовірна ($p<0,05$).

Як відомо, найбільшу діагностичну цінність при тривалій активації процесів ВРО має оцінка стану ферментної ланки АОС, ефективність якої має вирішальне значення в підтриманні прооксидантно-антиоксидантного балансу за цих умов. Проведений аналіз показників системи антиоксидантного захисту в реконвалесцентів ГПХ свідчить про зниження активності основних ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів СОД і Е-КАТ (табл. 19.2).

Таблиця 19.2 — Показники системи антиоксидантного захисту у рековалесцентів гострої променевої хвороби різних ступенів тяжкості (M±m)

Роки обстеження	Кількість обстежених	Супероксид-дисмутаза (ум.од./мг Hb)	Каталаза (мкмоль/хв×мг Hb)	Глутатіон-пероксидаза (ммоль/хв×л)	Глутатіон-редуктаза (мкмоль/хв×л)
		Контрольна група			
	30	4,37±0,37	1820,0±60,0	746,0±40,0	605,0±32,0
		ГПХ непідтверджена			
1992-1993	20	2,60±0,50*	1002,0±78,0*	845,0±75,0	550,0±50,0
1994-1995	33	3,80±0,34*	1736,0±60,0	901,0±37,0	570,0±30,0
		ГПХ I ступеня			
1992-1993	13	3,24±0,43	1141,0±85,0*	858,0±72,0	450,0±51,0
1994-1995	13	3,60±0,42*	1099,0±70,0*	849,0±45,0	440,0±45,0
1996	23	3,21±0,46*	1242,0±108,0*	743,0±53,0	542,9±62,4
		ГПХ II, III ступеня			
1992-1993	14	3,50±0,74	1093,0±77,0*	745,0±30,0	449,0±45,0
1994-1995	14	5,47±0,38	1382,0±60,0*	711,0±38,0	427,0±38,0
1996	11	3,01±0,37*	1183,0±85,0*	853,0±115,0	638,6±58,2

Примітка. * — різниця між зазначеною та контрольною групами достовірна ($p<0,05$).

В 1993–1995 роках стан систем підтримання прооксидантно-антиоксидантної рівноваги було досліджено у 576 працівників ЧАЕС віком 30–58 років. Аналіз результатів показав, що за наявної тенденції до підвищення вмісту ТБК-АП, у 34% обстежених підвищення рівня ТБК-АП становило майже 100% (табл. 19.3).

Таблиця 19.3 — Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у працівників Чорнобильської АЕС (M±m)

Роки обстеження	Кількість обстежених	ТБК-активні продукти (нмоль/мл)	Супероксид-дисмутаза (ум.од./мг Hb)	Каталаза (мкмоль/хв×мг Hb)	Фактор антиоксидантного стану (ум. од.)
		Контрольна група			
	30	3,65±0,11	4,37±0,37	1820,0±60,0	2426,0±90,0
		Працівники АЕС			
1993	215	4,49±0,54	4,06±0,20	1443,0±21,3*	1693,1±74,8*
1994	313	5,09±0,54	4,72±0,12	798,6±22,7*	964,5±62,1*
1995	48	4,89±0,34	4,65±0,22	780,0±32,0*	741,7±75,0*

Примітка. * — різниця між зазначеною та контрольною групами достовірна ($p<0,05$).

При оцінці стану АОС у 82% обстежених визначалось зниження активності Е-КАТ на 21–57%, що мало суттєвий вплив на пригнічення антиоксидантного захисту. Найбільш значне зниження значень $Ф_{АОС}$ (у 2 рази) реєструвалося у 65% обстежених.

Також було проаналізовано показники ПОЛ і АОС у працівників ЧАЕС в залежності від професійного стажу. Обстежені були поділені на 3 групи: першу склали професіонали, які почали працювати на станції до аварії та продовжували працювати на час обстеження, в другу групу увійшли ті, які працювали з 1986–1987 років і в третю — робітники, які працюють з 1990 року. Як це видно з табл. 19.4, найбільш виражені зміни (підвищення вмісту ТБК-АП, пригнічення активності каталази і СОД, зменшення величини $Ф_{АОС}$) спостерігалося в першій групі професіоналів, працюючих на станції до і після аварії.

Таблиця 19.4 — Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у працівників Чорнобильської АЕС в залежності від професійного стажу (M±m)

Показники	Контрольна група	Працівники АЕС		
		I група# (n = 34)	II група# (n = 34)	III група# (n = 18)
ТБК-активні продукти (нмоль/мл)	3,65±0,11	5,87±0,42*	6,26±0,77*	4,40±0,54
Супероксид-дисмутаза (ум.од./мг Hb)	4,37±0,37	3,08±0,31*	3,33±0,35*	3,52±0,50*
Каталаза (мкмоль/хв.×мг Hb)	1820,0±60,0	686,7±67,2*	1035,5±100,9*	1034,4±140,5*
Фактор антиоксидантного стану (ум. од.)	2426,0±90,0	387,7±48,0*	566,9±87,6*	701,5±117,2*

Примітки: # Початок трудового стажу до 1986 р. (I група), в 1986-1987 рр. (II група) та з 1990 р. (III група); * — різниця між зазначеною та контрольною групами достовірна (p<0,05).

Отримані дані свідчать про порушення в обстежених осіб прооксидантно-антиоксидантної рівноваги з переважанням окисних процесів із витрачанням ферментативних компонентів АОС, що призводить до збільшення вмісту більш агресивних вторинних продуктів ПОЛ. Треба відмітити, що у порівнянні з групою пацієнтів, які перенесли ГПХ I–II ступенів тяжкості, більш виражені прояви окисного стресу спостерігалися в групі професіоналів, які працювали на ЧАЕС в до- і післяаварійний період, що може бути пов'язаним з ефективністю регулярних лікувально-профілактичних заходів, що проводилися в першому випадку. Виявлені метаболічні зрушення можуть призвести до значних деструктивних змін, пошкодження клітинних і внутрішньоклітинних мембран, вільнорадикальних модифікацій важливих біополімерів і бути патогенетичним підгрунтям розвитку різноманітних захворювань.

У обстежених в 1995–1996 роках УЛНА (дозове навантаження 0,5–0,8 Гр) з хворобами серцево-судинної, нервової та гепатобіліарної систем також відмічалося вірогідне відносно контрольної групи збільшення рівня СІПЗ на 78%, ДК — на 120% та ОДК — на 71%.

Із ферментів антиоксидантного захисту була достовірно зниженою активність Е-КАТ (на 20%), в той час як активність СОД лишалася в межах контрольних величин (табл. 19.5).

Таблиця 19.5 — Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, дослідження 1995–1996 років (M±m)

Показник	Контрольна група (n = 30)	УЛНА (n = 121)
Показники ПОЛ		
Сполуки з ізольованими подвійними зв'язками (E_{220}/мл)	1,69±0,8	3,01±0,26*
Дієнові кон'югати (E_{232}/мл)	0,79±0,11	1,76±0,19*
Оксодієнові кон'югати (E_{278}/мл)	0,38±0,05	0,65±0,09
ТБК-активні продукти (нмоль/мл)	3,65±0,11	3,49±0,27
Показники АОС		
Супероксиддисмутаза (ум.од./мг Hb)	4,37±0,37	4,23±0,37
Каталаза (мкмоль/хв×мг Hb)	1820,0±60,0	1446,5±70,2*
Фактор антиоксидантного стану (ум. од.)	2426,0±90,0	2001,0±31,0*

Примітка. * - різниця відносно контрольної групи достовірна (p<0,05).

Оцінка індивідуальних значень цих показників показала, що зниження активності Е-КАТ спостерігалося у 40% обстежених, СОД — у 31%. Зменшення $Ф_{АОС}$ виявлено у 55% обстежених, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей організму.

Протягом 2000–2002 років обстежено 104 УЛНА віком в межах 34–59 років (46,7±2,1 років), які хворіли на хронічний холецистит (К 81.1 за МКХ 10; група УЛНА), і 22 практично здорові особи, які не брали участь в ліквідації наслідків цієї аварії (контрольна група). Документована доза зовнішнього опромінення у більшості хворих не перевищувала 0,35 Гр.

Встановлено, що у другому десятиріччі після аварії на ЧАЕС у осіб, які брали участь в ліквідації її наслідків, під час нестійкої клінічної ремісії хронічного холециститу спостерігається активація вільнорадикальних процесів з накопиченням ДК (1,207±0,046 і 0,883±0,092 $Е_{232}$/мл, тут і далі відповідно для групи хворих і контрольної групи, $p<0,05$) та ОДК (0,739±0,032 і 0,536±0,044 $Е_{278}$/мл, $p<0,05$) на фоні підвищеного вмісту СІПЗ (2,495±0,074 і 1,843±0,113 $Е_{220}$/мл, $p<0,01$). Збільшення індивідуальних показників вмісту цих продуктів зареєстровано відповідно у 27% і 34% обстежених, що є віддзеркаленням неоднорідності змін перебігу процесів ПОЛ.

При цьому у 27% УЛНА порушення співвідношення між утворенням і утилізацією ліпідних пероксидів призводило до накопичення кінцевих продуктів ліпопероксидації - сполук типу основ Шифа. На нашу думку, це є ознакою несприятливого перебігу процесів вільнорадикального окиснення, оскільки такі сполуки є структурною основою ліпофусцинів - маркерів дистрофічних процесів в клітині [28]. Це підтверджується наявністю у більшості УЛНА змін вмісту продуктів окисної модифікації білків — 2,4-динітрофенілгідразонів основного або нейтрального характеру.

Встановлено, що при активації вільнорадикальних процесів зміни співвідношення між процесами окисної модифікації ліпідів і білків проявляються у порушенні кореляційних зв'язків між вмістом ТБК-АП і 2,4-динітрофенілгідразонів нейтрального характеру: $r_s= -0,025$ ($p>0,8$) і $r_s=0,699$ ($p<0,03$) відповідно для групи УЛНА і контрольної групи та ТБК-АП і 2,4-динітрофенілгідразонів основного характеру ($r_s= -0,129$, $p>0,3$ і $r_s=0,711$, $p<0,03$, відповідно). Зазначене може бути проявом тривалості активації вільнорадикальних процесів та пов'язане зі змінами вмісту окремих прооксидантів на різних етапах розвитку окисного стресу.

Відомо, що визначальну роль в підтриманні прооксидантно-антиоксидантної рівноваги відіграє стан АОС. В попередженні негативних наслідків хронічного окисного стресу вирішальне значення мають функціональні можливості ферментної ланки АОС, складові якої повільно набувають активності за активації процесів ВРО, але мають порівняно більші резерви за рахунок безперервної регенерації компонентів. Як встановлено, відсоток змінених значень показників окремих складових ферментної ланки АОС коливався в межах 8–44%: активність СОД знижена у 35% УЛНА, Е-КАТ — знижена у 3% і підвищена у 5%, церулоплазміну — підвищена у 17%, П-КАТ — підвищена у 44%. Вміст SH-груп знижений у 83% осбтежених.

В цілому в групі УЛНА активність антиоксидантних ферментів еритроцитів СОД і КАТ знижена відповідно на 31% ($p<0,001$) і 16% (табл. 19.6).

При цьому спостерігалося порушення координованості дії цих ферментів - в групі хворих відсутня кореляція між активністю СОД і Е-КАТ, яка наявна в контрольній групі: $r_s=0,137$ ($p>0,08$) і $r_s=0,735$ ($p<0,02$) відповідно.

Також зареєстровані зміни функціонального стану АОС у хворих за зниженим показником $Ф_{АОС}$ (706,3±60,6 і 1284,5±220,7 ум.од. відповідно для групи УЛНА і контрольної групи, $p<0,05$). Це може бути наслідком ферментної дезорганізації клітинних мембран при прооксидантному зсуві, що підтверджують зміни співвідношення між активністю Е-КАТ і П-КАТ (1,753±0,139 і 3,036±0,338 ум. од. відповідно, $p<0,05$).

Таблиця 19.6 — Показники стану антиоксидантної системи в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії, які хворіють на хронічний холецистит (дослідження 2000–2002 років)

Показник	Контрольна група		Група УЛНА	
	n	M±m	n	M±m
В еритроцитах				
Супероксиддисмутаза (ум.од./мг Hb)	22	4,471±0,294	98	3,097±0,148 ***
Каталаза (мкмоль/хв×мг Hb)	22	1038,2±76,5	98	873,7±30,4
В плазмі				
Церулоплазмін (мг/л)	22	210,9±13,5	63	242,7±9,7
Каталаза (нмоль/хв×мл)	22	401,1±43,8	59	645,9±50,4 **
Сульфгідрильні групи (мкмоль/л)	22	405,2±7,33	59	267,1±11,2 ***

Примітка. **, *** — різниця відносно контрольної групи достовірна ($p<0,01$ і $p<0,001$ відповідно).

Слід зазначити, що в період нестійкої клінічної ремісії хронічного холециститу при змінах функціонування ферментної ланки АОС прояви прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу реєструвалися у 64% обстежених УЛНА. На підставі аналізу результатів дослідження описані два варіанти прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу.

При першому варіанті (дисфункція системи антиоксидантного захисту з парціальною гіперліпопероксидемією) підвищення вмісту ОДК (на 33%, p<0,03) і ТБК-АП (на 36%, p<0,001) відбувалося при зниженні активності СОД (на 35%, p<0,001) та вмісту SH-груп (на 37%, p<0,001), підвищенні активності П-КАТ (на 102%, p<0,02). Знижувався також $Ф_{АОС}$ (на 64%, p<0,01). Спряженість дії СОД і Е-КАТ не порушувалася (r_s=0,516, q<0,02), а підвищення на 30% співвідношення між активністю Е-КАТ і СОД не досягало достовірних значень. Відносна активність антиоксидантних ферментів еритроцитів та рівень церулоплазміну не мали достовірних відмінностей від показників контрольної групи. Більша кількість спостережень (43%) з таким варіантом змін спостерігалася у тих хворих, у яких частота загострень захворювання становила 3–4 рази на рік (рис. 19.3).

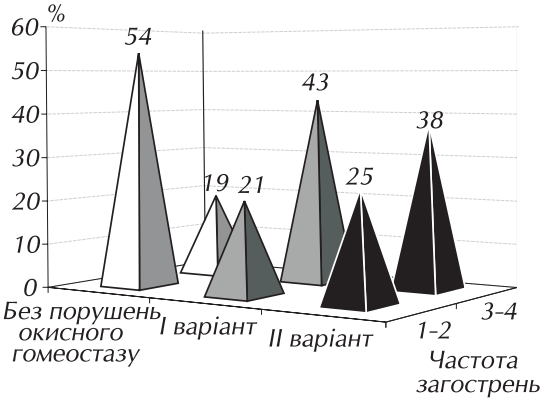


Рисунок 19.3 — Зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в УЛНА, які хворіють на хронічний холецистит, в залежності від частоти загострень захворювання
I варіант — дисфункція системи антиоксидантного захисту з парціальною гіперліпопероксидемією; II варіант — недостатність системи антиоксидантного захисту з накопиченням продуктів окисної модифікації білків і ліпідів

При другому варіанті (недостатність системи антиоксидантного захисту з накопиченням продуктів окисної модифікації білків і ліпідів) підвищення рівня 2,4-динітрофенілгідразонів нейтрального характеру (на 15%, p<0,05), ДК (на 82%, p<0,001), ОДК (на 91%, p<0,001) і основ Шифа (на 43%, p=0,001) відбувалося при зниженні абсолютних (на 25%, p<0,05) і відносних (СОД / ДК — на 41%, p<0,02) показників активності СОД, відносного показника активності Е-КАТ (Е-КАТ / ДК - на 49%, p=0,002), зниженні вмісту SH-груп (на 31%, p<0,001), підвищенні рівня церулоплазміну (на 38%, p<0,01) та активності П-КАТ (на 45%, p<0,05). Такі зміни активності антиоксидантних ферментів плазми не запобігали зниженню значень $Ф_{АОС}$ (на 49%, p<0,05).

В 1995–1996 роках були вивчені показники окисного гомеостазу у 173 чоловіків (віком 38–55 років), які протягом тривалого часу пряцювали в умовах Чорнобильської зони відчуження. Як було встановлено, у обстежених в 1995 році спостерігалося збільшення на 78% вмісту СІП3, на 123% — вмісту ДК і на 71% ОДК, при цьому вміст ТБК-АП був у межах контрольних значень в цілому по всій групі обстежених (табл. 19.7).

Таблиця 19.7 — Показники перекисного окиснення ліпідів у осіб, які працюють в зоні відчуження протягом тривалого часу, (M±m)

Показники	Контрольна група	Працівники зони відчуження	
Рік обстеження		1995	1996
Кількість обстежених	30	104	69
Сполуки з ізольованими подвійними зв'язками (E_{220}/мл)	1,69±0,18	3,01±0,26*	3,20±0,12*
Дієнові кон'югати (E_{232}/мл)	0,79±0,11	1,76±0,19*	1,44±0,08*
Оксодієнові кон'югати (E_{278}/мл)	0,38±0,05	0,65±0,09*	0,68±0,04*
ТБК-активні продукти (нмоль/мл)	3,65±0,11	3,49±0,27	4,46±0,28

Примітка. * — різниця відносно контрольної групи достовірна (p<0,05).

Такі ж тенденції змін вмісту продуктів спостерігалися в обстежених у 1996 році, при цьому у 80% встановлено збільшення вмісту ДК і ОДК; у 40% - збільшення рівня ТБК-АП.

При такому рівні активації процесів ВРО, ферментна ланка АОС не забезпечує належного антиоксидантного захисту, що проявляється падінням значень $Ф_{АОС}$ та свідчить про зниження адаптаційних можливостей організму (табл. 19.8).

Таблиця 19.8 — Показники стану антиоксидантної системи у осіб, які працюють в зоні відчуження протягом тривалого часу, (M±m)

Показники	Контрольна група	Працівники зони відчуження	
Рік обстеження		1995	1996
Кількість обстежених	30	104	69
Супероксид-дисмутаза (ум.од./мг Hb)	4,37±0,37	4,35±0,33	3,29±0,18*
Каталаза (мкмоль/хв.×мг Hb)	1820,0±60,0	1455,4±82,0*	1321,0±60,0*
Фактор антиоксидантного стану (ум. од.)	2426,0±90,0	2012,0±28,0*	1193,0±69,0*

Примітка. * —різниця відносно контрольної групи достовірна (p<0,05).

Зниження значень $Ф_{АОС}$ спостерігалося у 55% обстежених у 1995 році. Серед обстежених у 1996 році у 43% виявлена знижена активність СОД, у 65% — Е-КАТ та у 82% — $Ф_{АОС}$.

Дослідження в 1996 році системи глутатіону показало, що активність глутатіонредуктази (812,0±37,0 і 746,0±40,0 мкмоль/хв×л, тут і далі відповідно для групи працівників зони відчуження і контрольної групи; p>0,05) і кількість глутатіону відновленого (607,0±35,0 і 605,0±32,0 мкмоль/×л відповідно; p>0,9) були в межах контрольних значень. У 90% обстежених відмічено збільшення активності ГПО (239,0±10,0 і 152,0±16,0 мкмоль/хв×л відповідно; p<0,05), що, можливо, пов'язане зі зниженням активності Е-КАТ та перемиканням функцій антиоксидантного захисту на глутатіонову систему, так як саме ГПО виконує подібну КАТ функцію при розкладі перекису водню.

На наступному етапі досліджень була проведена оцінка стану лізосомальних мембран шляхом визначення активності лізосомальних ферментів β-глюкозидази та β-галактозидази. Ці два ферменти є маркерами субклітинних структур: β-глюкозидаза тісно пов'язана з мембранами лізосом, β-галактозидаза — з їх матриксом. Функціональне призначення лізосом як клітинних органел, що беруть активну участь у ліквідації аварійних станів, визначає універсальність вкладу лізосомального апарату в патогенез різних патологічних процесів.

У обстежених осіб спостерігалося значне підвищення активності лізосомальних ферментів β-глюкозидази (36,0±7,1 і 13,9±0,6 мкмоль/хв×л відповідно; $p<0,05$) та β-галактозидази (60,9±5,1 і 17,6±1,0 мкмоль/хв×л відповідно; $p<0,05$), що є свідченням збільшення проникненості лізосомальних мембран.

Загальновизнано, що вміст СМП в сироватці крові є критерієм рівня ендогенної інтоксикації організму. У всіх обстежених осіб (n=100) концентрація СМП була підвищеною (0,51±0,12 і 0,28±0,10 відповідно; $p<0,05$). Як було раніше показано, при концентрації СМП на 25–30% понад норму, вони можуть специфічно взаємодіяти з ядерним геномом та інгібувати процеси репарації та транскрипції [29]. У зв'язку з цим СМП в такій концентрації, можливо, можуть викликати неспецифічні зміни біохімічних прцесів. Не виключено, що зниження активності СОД і КАТ, обумовлене низькою їх концентрацією внаслідок інгібування процесів синтезу під дією СМП.

При обстеженні в 1997 році 27 осіб цієї групи в сироватці крові виявлено підвищення вмісту продуктів ОМБ — 2,4-динітрофенілгідразонів основного характеру (1,87±0,04 і 0,91±0,28 E_{430}/мл відповідно; $p<0,05$).

Таким чином, проведені дослідження виявили значні зрушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в осіб, які працювали в зоні відчуження протягом тривалого часу: активацію процесів ОМБ і ПОЛ зі значним накопиченням проміжних продуктів ліпопероксидації, пригнічення антиоксидантної захисної системи з помітним зменшенням активності її ферментної ланки, дестабілізацією внутрішньоклітинних мембран, наявністю ознак ендогенного токсикозу. Зазначене може слугувати патогенетичним підгрунтям розвитку порушень життєдіяльності у віддаленому періоді після Чорнобильської аварії.

На сьогодні вже є достатньо даних, що свідчать про стійке порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у дітей різного віку, які зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС. Так, при обстеженні у 1996 році дітей, які мешкали у Житомирській і Київській областях та мали хронічні соматичні захворювання у фазі ремісії (хронічні гастродуоденіт, холецистоангіохоліт, тонзиліт, множинний карієс), виявлено підвищення вмісту проміжних продуктів ПОЛ і зниження активності СОД (табл. 19.9).

Таблиця 19.9 — Показники перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи у дітей віком 12-14 років, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України, обстеження 1996 року (M±m)

Показники	Практично здорові діти		Діти з соматичною патологією	
	Київська область (n=35)	Житомирська область (n=20)	Київська область (n=45)	Житомирська область (n=25)
Показники ПОЛ				
Дієнові кон'югати, E_{232}/мл	1,22±0,08	0,98±0,14	1,58±0,11	1,54±0,12*
Оксодієнові кон'югати, E_{278}/мл	0,62±0,09	0,57±0,09	0,70±0,07	0,62±0,08
ТБК-АП, нмоль/мл	2,84±0,14	2,88±0,13	4,66±0,13*	4,60±0,15*
Показники АОС				
СОД, ум.од./мг Hb	3,83±0,30	3,00±0,37	2,80±0,34*	2,68±0,30
Каталаза, мкмоль/хв×мг Hb	1400,31±98,90	1345,80±98,50	1407,80±5,80	1439,4±92,90

Примітка. * — різниця відносно відповідної групи практично здорових дітей достовірна ($p<0,05$).

Одним із найбільш значущих медичних наслідків аварії на ЧАЕС є зростання радіоіндукованої патології тиреоїдної системи, що спостерігається серед дитячого населення радіаційно забруднених територій. У 2001–2003 роках було проведене комплексне обстеження дітей

віком 10–17 років, які мешкають які мешкають в Рокитнівському районі Рівненської області (с. Старе Село). Було відібрано дві групи дітей для поглибленого обстеження.

До першої включено 30 дітей 1986–1987 р.н., які зазнали опромінення в пренатальному або в ранньому постнатальному віці та постійно мешкають у вищеозначеному регіоні. Ці діти зазнали впливу радіоактивного йоду на щитоподібну залозу (діапазон доз 0,75–2,5 Гр) та мешкають в умовах постійного йодного дефіциту в поєднанні з несприятливою, внаслідок Чорнобильської катастрофи радіоекологією (накопичення радіоізотопів в оточуючому середовищі).

До другої увійшли 30 дітей, які народилися після аварії на ЧАЕС та постійно мешкають в тому ж регіоні в умовах постійного йодного дефіциту та накопичення радіоізотопів в оточуючому середовищі, але не зазнали впливу радіоактивного йоду на щитоподібну залозу.

Також проведене обстеження дітей групи порівняння, до якої входили особи 1987–1991 р.н., які не зазнали дії радіоактивного йоду на щитоподібну залозу та постійно мешкають у місцевості зі значним дефіцитом йоду (Львівська область), але без накопичення радіоізотопів в оточуючому середовищі.

Аналіз результатів дослідження стану процесів ліпопероксидації у хворих з хронічним тироїдитом показав, що у дітей, які у 1986 році зазнали "йодного удару", підвищений на 48% вміст ОДК на фоні зниження на 22% вмісту СІПЗ порівняно з дітьми зі Львівської області (табл. 19.10).

Таблиця 19.10 - Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів в крові дітей, які мешкали у Рівненській та Львівській областях, дослідження 2001–2003 років (M ± m)

Місце проживання (рік народження)	Кількість обстежених	Сполуки з ізольованими подвійними зв'язками (E_{220}/мл)	Дієнові кон'югати (E_{232}/мл)	Оксодієнові кон'югати (E_{278}/мл)	ТБК-активні продукти (нмоль/мл)
Хворі на хронічний тироїдит					
Рівненська область (1984-1986)	9	1,738 ± 0,147*	0,874 ± 0,132	0,663 ± 0,061*	2,508 ± 0,167
Рівненська область (1987-1989)	10	1,904 ± 0,161	1,154 ± 0,135	0,643 ± 0,087	2,180 ± 0,301
Львівська область (1988-1990)	10	2,239 ± 0,160	1,158 ± 0,088	0,449 ± 0,046	3,226 ± 0,464
Хворі з ризиком розвитку хронічного тироїдиту					
Рівненська область (1984-1986)	9	1,892 ± 0,152	1,085 ± 0,133	0,611 ± 0,101	2,599 ± 0,351
Рівненська область (1987-1989)	11	2,001 ± 0,114	1,300 ± 0,130**	0,682 ± 0,085**	2,574 ± 0,272
Львівська область (1988-1990)	10	1,956 ± 0,099	0,875 ± 0,102	0,387 ± 0,040	3,000 ± 0,473
Хворі з дифузним нетоксичним зобом I-A – I-B ст.					
Рівненська область (1984-1986)	8	1,775 ± 0,159*	0,979 ± 0,129	0,589 ± 0,109	2,689 ± 0,648
Рівненська область (1987-1989)	11	1,811 ± 0,129*	1,007 ± 0,101	0,489 ± 0,098	3,262 ± 0,423
Львівська область (1988-1990)	12	2,233 ± 0,161	0,991 ± 0,083	0,490 ± 0,047	3,587 ± 0,364

Примітка. *, ** – різниця відносно групи дітей зі Львівської області достовірна ($p<0,05$ і $p\leq0,01$).

Зміни стану процесів ПОЛ у цієї групи дітей з Рівненської області також проявлялися порушенням співвідношень між вмістом первинних і проміжних продуктів ліпопероксидації з відносним переважанням рівня ОДК: ОДК/СІПЗ — 0,397±0,050 і 0,202±0,018 відн. од. (p<0,001), ОДК/ДК — 0,950±0,249 і 0,391±0,036 відн.од. (p<0,001), ТБК-АП/ОДК — 4,376±0,787 і 8,620±2,129 відн.од. (p<0,05) відповідно для дітей 1984–1986 р.н. з Рівненської та Львівської областей).

Як це видно з табл. 19.10, з ризиком розвитку хронічного тироїдиту виявлено достовірне підвищення вмісту ДК та ОДК у дітей з Рівненської області, які не зазнали "йодного удару" порівняно з дітьми зі Львівської області. У дітей, які зазнали "йодного удару", підвищення рівня ДК (на 24%) та ОДК (на 58%) не досягало достовірних значень.

У обстежених з Рівненської області був підвищеним вміст вторинних продуктів ПОЛ відносно рівня СІПЗ: як у дітей, які зазнали "йодного удару" так і у тих, які народилися пізніше (ОДК/СІПЗ — 0,324±0,047, p<0,05; 0,339±0,036, p=0,001 і 0,196±0,020 відн.од. відповідно для дітей 1984–1986 і 1987–1989 р.н. з Рівненської області та 1988–1990 р.н з Львівської області).

У дітей 1984–1986 і 1987–1989 р.н. з дифузним нетоксичним зобом I-A–I-B ст., які мешкали в Рівненській області, вміст СІПЗ був знижений (p<0,05 для обох груп) порівняно з дітьми зі Львівської області. У останніх був збільшений вміст ДК та ОДК відносно рівня наявного субстрату для окиснення — СІПЗ.

Як показали результати досліджень, у дітей з Рівненської області був підвищений рівень продуктів ОМБ основного характеру в усіх групах незалежно від нозологічної форми відносно показників груп нозологічного контролю зі Львівської області (табл. 19.11).

Таблиця 19.11 — Вміст продуктів окисної модифікації білків в крові дітей, які мешкали у Рівненській та Львівській областях, дослідження 2001-2003 років (M ± m)

Місце проживання (рік народження)	Кількість обстежених	Продукти окисної модифікації білків			
		Нейтрального характеру		Основного характеру	
		E_{356}/мл	E_{370}/мл	E_{430}/мл	E_{530}/мл
Хворі на хронічний тироїдит					
Рівненська область (1984-1986)	6	1,709 ± 0,550	1,731 ± 0,522	0,876 ± 0,301	0,564 ± 0,105***
Рівненська область (1987-1989)	7	1,770 ± 0,669	1,803 ± 0,617	1,686 ± 0,600	0,770 ± 0,308**
Львівська область (1988-1990)	9	1,673 ± 0,401	1,487 ± 0,171	0,532 ± 0,075	0,108 ± 0,024
Хворі з ризиком розвитку хронічного тироїдиту					
Рівненська область (1984-1986)	3	1,360 ± 0,312	1,410 ± 0,272	0,450 ± 0,300	0,677 ± 0,115*
Рівненська область (1987-1989)	9	1,172 ± 0,300	1,250 ± 0,296	0,999 ± 0,291	0,804 ± 0,152***
Львівська область (1988-1990)	10	1,788 ± 0,244	1,921 ± 0,291	0,767 ± 0,153	0,103 ± 0,035
Хворі з дифузним нетоксичним зобом I-A – I-B ст.					
Рівненська область (1984-1986)	4	1,915 ± 0,643	2,145 ± 0,636	1,290 ± 0,308	0,595 ± 0,166**
Рівненська область (1987-1989)	12	1,890 ± 0,472	2,373 ± 0,631	1,677 ± 0,314	0,610 ± 0,146 **
Львівська область (1988-1990)	10	2,164 ± 0,356	2,530 ± 0,410	1,154 ± 0,208	0,173 ± 0,028

Примітка. *, **, *** — різниця відносно групи дітей зі Львівської області достовірна (p<0,05, p<0,01 і p<0,001 відповідно).

Таблиця 19.12 - Стан антиоксидантної системи у дітей, які мешкали у Рівненській та Львівській областях, дослідження 2001–2003 років (M ± m)

Місце проживання (рік народження), кількість обстежених	Супероксиддисмутаза од./мг Hb	Каталаза мкмоль/хв×мг Hb	Фактор антиоксидантного стану ум. од	Церуло-плазмін мг/л	Тіолові групи мкмоль/л	Глутатіон відновлений ммоль/л
Хворі на хронічний тироїдит						
Рівненська область (1984-1986) n=9	2,113±0,259***	1110,0±189,3	910,7±168,3*	237,3±20,7**	441,5±28,7*	385,3±54,8
Рівненська область (1987-1989) n=10	2,354±0,276 ***	1013,6±109,2	1298,8±239,0	256,1±23,7*	418,8±7,52**	256,4±45,9
Львівська область (1988-1990) n=10	5,229±0,579	1244,5±219,2	2576,5±712,0	348,9±13,9	669,4±57,5	355,4±28,2
Хворі з ризиком розвитку хронічного тироїдиту						
Рівненська область (1984-1986) n=10	2,051±0,127*** ■	864,3±96,2	838,2±177,7* ■	249,3±12,0*	529,0±108,4	283,7±39,6
Рівненська область (1987-1989) n=11	3,103±0,396**	1058,5±107,6	1337,7±163,1	280,3±21,1	447,0±17,6**	345,9±36,6
Львівська область (1988-1990) n=10	4,693±0,207	1101,0±150,6	2469,8±669,6	314,5±20,2	638,3±44,3	390,0±35,6
Хворі з дифузним нетоксичним зобом I-A – I-B ст.						
Рівненська область (1984-1986) n=8	3,264±0,359	1085,0±139,9	1672,0±356,7	261,2±26,4**	433,0±27,3*	255,3±5,33*
Рівненська область (1987-1989) n=11	2,878±0,235**	920,3±53,7*	976,7±123,5*	273,1±18,7***	452,4±85,1*	298,7±34,1*
Львівська область (1988-1990) n=12	4,047±0,266	1351,0±172,2	1686,5±304,4	371,3±16,4	623,4±32,4	484,1±47,4

Примітки: *, **, *** – різниця відносно групи дітей зі Львівської області достовірна ($p<0,05$, $p<0,01$ і $p<0,001$ відповідно); ■ – різниця між групами дітей з Рівненської області достовірна ($p<0,05$).

Хоч обидві групи не різнилися між собою за цим показником, а зниження активності Е-КАТ не набувало вірогідних значень, проте інтегральний показник — $Ф_{АОС}$ був зниженим в групі дітей, які зазнали "йодного удару".

При цьому спостерігалося також порушення антиоксидантних властивостей плазми крові. Так, вміст основного антиоксидантного ферменту плазми — церулоплазміну, який, завдяки наявності іонів міді, здійснює чотирьохелектронне відновлення O^{-}_{2} безпосередньо до води, був знижений в обох групах: в групі дітей, які зазнали "йодного удару" — на 32% ($p<0,01$), в групі дітей, які не зазнали "йодного удару" — на 27% ($p<0,05$). Це відбувалося при зниженні вмісту реакційноздатних SH-груп плазми крові.

Активність СОД також була зниженою у дітей з Рівненської області з ризиком розвитку хронічного тиреїдиту, а у хворих, які зазнали "йодного удару" зниження активності було вірогідним навіть відносно хворих, які не зазнали "йодного удару".

При цьому також спостерігалося зниження активності Е-КАТ (на 22%), що призводило до порушення антиоксидантних властивостей крові в дітей з Рівненської області 1987–1989 р.н., у яких $Ф_{АОС}$ був знижений як відносно групи дітей зі Львівської області (на 66%), так і відносно групи дітей з Рівненської області, які не зазнали "йодного удару" (на 37%).

В цій групі дітей також був знижений вміст церулоплазміну (на 21%) та спостерігалася тенденція до зниження вмісту SH-груп (на 17%) і рівня відновленого глутатіону (на 27%).

У дітей з Рівненської області, які не зазнали "йодного удару", вміст SH-груп був на 30% нижчим порівняно з групою дітей зі Львівської області.

При дифузному нетоксичному зобі I-A — I-B ст. у дітей з Рівненської області спостерігалося зниження вмісту церулоплазміну, SH-груп та відновленого глутатіону.

Встановлені зміни показників окисної модифікації білків і ліпідів та антиоксидантного захисту, виявлені прояви окисної деструкції на тлі напруження гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдної системи та існуючого дефіциту йоду є реальними компонентами запуску механізму розвитку тиреїдної патології.

Підсумовуючи результати багаторічних досліджень слід зазначити, що профілактичні огляди осіб, які зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС, повинні бути спрямовані на виділення серед обстежуваних осіб з початковими проявами порушень метаболічних процесів з метою формування груп для подальшого динамічного спостереження та проведення додаткових діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболічні процеси при хронічному холециститі у хворих з віддаленими наслідками радіаційного впливу / *Т.В. Мітіна, Е.Л. Гофман, Н.І. Скороход та ін. / За ред. Т.В. Мітіної.* — Львів: Світ, 1998. — 166 с.
2. *Nose K.* Role of reactive oxygen species in the regulation of physiological functions // Biol. Pharm. Bull. — 2000. — Vol. 36, № 7. — P. 897–903.
3. *Дубинина Е.Е.* Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Сб. науч. тр. — С-Пб., 1998. — Вып. 2. — С. 386–398.
4. *Тимочко М.Ф., Кобилінська Л.І.* Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль // Мед. хімія. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 19–25.
5. *Finkel T.* Oxygen radicals and signaling // Curr. Opin. Cell Biol. — 1998. — Vol. 10, № 2. — P. 248-253.
6. *Moran L.K., Gutteridge J.M., Quinlan G.J.* Thiols in cellular redox signalling and control // Curr. Med. Chem. — 2001. — Vol. 8, № 7. — P. 763–772.
7. *Rubbo H.* Nitric oxide and peroxynitrite in lipid peroxidation // Medicina (B. Aires). — 1998. — Vol. 58, № 4. — P. 361–366.
8. *Carr A.C., McCall M.R., Frei B.* Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20, № 7. — P. 1716–1723.

9. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress / *R.J. Reiter, D.X. Tan, C. Osuna, E. Gitto* // J. Biomed. Sci. — 2000. — Vol. 7, № 6. — P. 444–458.
10. Formation of active oxygen species and lipid peroxidation induced by hypochlorite / *N. Noguchi, A. Nakada, Y. Itoh et al.* // Arch. Biochem. Biophys. — 2002. — Vol. 397, № 2. — P. 440–447.
11. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. Рос. АМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
12. *Калуев А.В.* Выполняют ли регуляторную роль в клетке взаимодействия активных форм кислорода с ДНК? // Укр. біохім. ж. — 1999. — Т. 71, № 2. — С. 104–108.
13. *Hogg N.* Free radicals in disease // Semin. Reprod. Endocrinol. — 1998. — Vol. 16, № 4. — P. 241–248.
14. *Voitkun V., Zhitkovich A.* Analysis of DNA-protein crosslinking activity of malondialdehyde in vitro // Mutat. Res. — 1999. — Vol. 424, № 1-2. — P. 97–106.
15. *Stadtman E.R., Berlett B.S.* Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease // Drug Metab. Rev. — 1998. — Vol. 30, № 2. — P. 225–243.
16. *Refsgaard H.H, Tsai L., Stadtman E.R.* Modifications of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97, № 2. — P. 611–616.
17. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / *R.T. Dean, S. Fu, R. Stocker, M.J. Davies* // Biochem. J. — 1997. — Vol. 324, Pt. 1. — P. 1–18.
18. *Stadtman E.R., Levine R.L.* Protein oxidation // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 899. — P. 191–208.
19. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in study of human disease / *M.J. Davies, S. Fu, H. Wang, R.T. Dean* // Free Radic. Biol. Med. – 1999. — Vol. 27, № 11–12. — P. 1151–1163.
20. *Papa S., Skulachev V.P.* Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging // Mol. Cell. Biochem. — 1997. — Vol. 174, № 1–2. — P. 305–319.
21. *Барабой В.А.* Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. 3, Вып. 6. — С. 3–16.
22. *Moskovitz J., Yim M.B., Chock P.B.* Free radicals and disease // Arch. Biochem. Biophys. — 2002. — Vol. 397, № 2. — P. 354–359.
23. *Gutteridge J.M., Halliwell B.* Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 899. — P. 136–147.
24. *Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Окислительно-антиокислительный гомеостаз в норме и патологии. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — Ч. 1. — 202 с.
25. *Кожемякин Л.А., Краевой С.А.* Молекулярные механизмы воздействия ионизирующих излучений // Военно-мед. журн. — 1993. — № 4. — С. 33–37.
26. Метаболічні процеси / *Л.М. Овсяннікова, П.П. Чаяло, О.М. Коваленко та ін.* // Гостра променева хвороба / *За ред. О.М. Коваленка.* — К.: Іван Федорів, 1998. — С. 110–120.
27. *Новоженов В.Т., Лысенко А.Е., Подвилин А.В.* Изменения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных острой лучевой болезнью // Военно-мед. журн. — 1993. — № 4. — С. 38–40.
28. Immunochemical detection of a lipofuscin-like fluorophore derived from malondialdehyde and lysine / *S. Yamada, S. Kumazawa, T. Ishii et al.* // J. Lipid Res. — 2001. — Vol. 42, № 8. — P. 1187–1196.
29. *Cochrane Charles G.* Cellular injury by oxidants // American J. Med. — 1991. — Vol. 91 (suppl. 3C). — P. 23–30.

(Л.М. Овсяннікова, А.А. Чумак, О.М. Коваленко, О.В. Носач, С.М. Альохіна, О.Я. Боярська)

Розділ 20

ПЕРСИСТУЮЧІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗУ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Віддалений період Чорнобильської катастрофи, на жаль, не зменшує кількості проблем, пов'язаних з її медичними наслідками. Окрім стохастичних ефектів серед постраждалих, найбільш доведеними є збільшення кількості раків щитоподібної залози і деяких солідних пухлин [1, 2], відмічено зростання непухлинної захворюваності [3, 4]. Клінічні дослідження свідчать про патоморфоз захворювань бронхолегеневої системи [5–7], шлунково-кишкового тракту [8], сечостатевої системи [9, 10].

Порушення функцій імунної системи як у ранній, так і у віддалений період після аварії сприяло зниженню противірусного захисту, що призвело до зростання поширеності хронічних вірусних інфекцій. Щорічний моніторинг, що проводиться у відділі клінічної імунології Інституту клінічної радіології НЦРМ АМН України, дозволив детально охарактеризувати спектр виявлених нестохастичних ефектів і динаміку відновлення імунологічних показників. Так, було знайдено значне підвищення частоти виявлення антитіл проти цитомегаловірусу (ЦМВ) в групі УЛНА на ЧАЕС, що є своєрідним індикатором порушень у Т-клітинній ланці імунної системи [11–13]. ЦМВ-серопозитивність осіб, опромінених у дозах 0,5 Гр та вище, досягає 92% [14, 15], що привернуло нашу увагу саме до цієї персистуючої інфекції TORCH-групи.

Цитомегаловірус - широко розповсюджений бета-герпесвірус людини [16, 17]. Первинне інфікування ЦМВ відбувається безсимптомно або викликає розвиток мононуклеозоподібного синдрому, що супроводжується тривалою лихоманкою, шкірними висипками і появою атипових мононуклеарів у периферичній крові [18, 19]. В подальшому інфекція переходить у латентну форму і персистує в організмі протягом життя [20, 21]. Частота носійства ЦМВ в популяції зростає з віком [22, 23]. Більш ніж половина дорослого населення розвинених європейських країн належить до носіїв ЦМВ. Особливо висока (до 100%) частота ЦМВ-серопозитивності спостерігається в групах ризику: серед гомосексуалістів, ВІЛ-інфікованих, хворих на гемофілію, осіб, що перенесли трансплантацію кісткового мозку, нирок та інших солідних органів, причому у 25–40% з них розвиваються ЦМВ-асоційовані захворювання — ретиніт, пневмонія, коліт, гепатит, енцефаліт [24–26].

ЦМВ уражує клітини різного походження — ендотелій судин, дендритні клітини шкіри, епітелій протоків слинних залоз, підшлункової залози, товстого кишківника, бронхів, дистальних відділів нефронів, клітини кори надниркників, гіпофізу, нейрони головного мозоку [27]. В останні роки з'явились дані щодо здатності ЦМВ потенціювати розвиток окремих соматичних захворювань.

Передусім, це стосується захворювань аутоімунного походження. Встановлено, що окремі антигени ЦМВ подібні до антигенів людини, а їх презентація дендритними клітинами може порушувати толерантність до аутоантигенів та ініціювати розвиток аутоімунних реак-

цій. Так, клони цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ), спрямованих проти пептидів основного ДНК-зв'язуючого білка ЦМВ, також реагують з декарбоксилазою глутамінової кислоти — основним аутоантигеном для розвитку цукрового діабету I типу [28]. Антитіла, що реагують з U1 малим ядерним рибонуклеопротеїновим комплексом ЦМВ, відіграють важливу роль у патогенезі системного червоного вовчака [29]. Антитіла, що розпізнають сульфатований глюкуроніл параглобозид, який з'являється на мембранах ЦМВ-інфікованих клітин, вважаються важливим фактором розвитку полінейропатії і деяких неврологічних захворювань [30]. Знайдена асоціація між захворюваністю на розсіяний склероз і активацією ЦМВ та інших герпесвірусів [31]. Описана поява антиядерних, антитромбоцитарних антитіл, кріоглобулінемія при ЦМВ-інфекції, які інколи виступають пусковим механізмом для розвитку аутоімунної гемолітичної анемії і тромбоцитопенії [32]. З іншого боку, реактивація ЦМВ в дендритних клітинах за певних умов викликає їх функціональний параліч за рахунок підвищення секреції трансформуючого фактору β1 і зниження експресії костимуляторної молекули CD86 [33]. Це призводить до порушення активації Т-лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію, що модифікує перебіг інфекційних захворювань та сприяє їх хронізації [34]. Крім того, деякі білки ЦМВ активують програму апоптозу в лімфоїдних клітинах [35]. За допомогою цих та інших механізмів ЦМВ потенціює розвиток СНІДу, сприяє реплікації вірусу гепатиту С, виступає як кофактор вірусу Епштейна-Бар [36–38]. З підвищенням синтезу інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і гамма інтерферону (γ-IFN) лімфоцитами в умовах активації ЦМВ пов'язують патогенетичне значення ЦМВ у розвитку бронхіальної астми [39].

Персистенція ЦМВ безпосередньо в клітинах різних тканин і органів — прямий механізм участі ЦМВ в патогенезі захворювань людини. Так, інтенсивно дискутується питання щодо ролі ЦМВ у розвитку атеросклерозу, оскільки в ендотелії судин при цьому захворюванні знайдено не тільки геном ЦМВ, але й експресію його найважливіших генів [40, 41]. Активація ЦМВ в стромальних клітинах кісткового мозку хворих, але не здорових донорів, свідчить на користь ЦМВ як одного з етіологічних чинників розвитку мієлодиспластичного синдрому [42]. Накопичуються дані щодо розвитку специфічного ЦМВ-індукованого гепатиту в осіб з імуносупресією [43].

Серед реконвалесцентів гострої променевої хвороби (ГПХ) і постраждалих контингентів, що мають більш низькі дози опромінення, більшість дослідників і лікарів-клініцистів констатують збільшення частоти й важкості соматичних захворювань у віддалений період після аварії на ЧАЕС [12]. Наші дослідження свідчать на користь того, що ЦМВ може виступати як один з кофакторів розвитку соматичної патології у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 2162 особи, серед яких 1280 (59,2%) належали до різних категорій постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Безпосередню участь в ліквідації наслідків аварії брали 795 людей, серед них 118 реконвалесцентів ГПХ і 677 УЛНА, опромінених меншими дозами.

Доза зовнішнього опромінення була встановлена для 118 реконвалесцентів ГПХ (від 1,14 до 7,1 Гр; в середньому 2,01±0,13 Гр) та 677 УЛНА, що не зазнали ГПХ (39,4±2,41 сГр). При ретроспективній верифікації діагнозу ГПХ у 1989 р. встановлено, що у 35 реконвалесцентів була ГПХ I ступеня, у 33 — ГПХ II-III ступеня і у 50 — ГПХ без типового кістковомозкового синдрому (ГПХ-0) [44]. Серед УЛНА в ліквідаційних роботах 1986–1987 рр. брали участь 226 осіб. Серед обстежених мешканців контамінованих територій 98 осіб постійно проживали в населених пунктах 3-ї зони (розрахована ефективна еквівалентна доза опромінення на 1,0–5,0 мЗв на рік вища за дозу доаварійного періоду), а 219 — у населених пунктах 4-ї зони (розрахована ефективна еквівалентна доза опромінення на 0,5–1,0 мЗв на рік перевищує дозу доаварійного періоду).

Визначення анти-ЦМВ антитіл та їх авідності проводили імуноферментним методом з використання тест-систем фірм "DSL", США, та НПО "Вектор", РФ. Присутність анти-ЦМВ антитіл класу IgG розцінювали як інфікування обстеженого ЦМВ. Позитивний результат при виявленні анти-ЦМВ антитіл класу IgM свідчив про активну форму інфекції: реактивацію вірусу (при одночасній наявності високоавідних антитіл класу IgG) або первинне інфікування (за відсутності або наявності низькоавідних антитіл класу IgG). Наявність ЦМВ у сироватці крові визначали ПЛР за допомогою тест-систем фірми "ДНК-технологія", РФ. Для оцінки клітинного імунітету проводили визначення субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові за допомогою прямого імунофлуоресцентного тесту з використанням моноклональних антитіл (мкАТ) серії Leu ("Becton Dickinson", США), кон'югованих з флюоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ) або фікоеритрином, на протоковому цитофлуориметрі FACScan ("Becton Dickinson", США) в програмі Lysis II. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакету прикладних програм SPSS-11 (США). Параметри розцінювались як вірогідні при значенні $p<0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені дослідження виявили високу частоту серологічних ознак ЦМВ-інфекції серед реконвалесцентів ГПХ, учасників ЛНА, працівників атомної енергетики порівняно з контрольною групою (табл. 20.1).

Таблиця 20.1 — Частота виявлення анти-ЦМВ антитіл класу IgG у сироватці крові

Група (середній вік, роки)	Склад обстеженої групи*		
	Вся група	Чоловіки	Жінки
Контрольна група (44,83 ± 1,17)	254/367 (69,20%)	114/162 (70,37%)	140/205 (68,29%)
Евакуйовані з 30-км зони (39,26 ± 2,21)	62/90 (68,89%)	25/34 (73,54%)	37/56 (66,07%)
Мешканці контамінованих територій (45,87 ± 1,85)	89/115 (77,39%)	48/61 (78,68%)	41/54 (75,92%)
Працівники атомної енергетики (42,29 ± 1,32)	75/96 (78,12%)	57/72 (79,16%)	18/24 (75%)
Учасники ЛНА, мешканці неконтамінованих територій (47,65 ± 0,57)	363/461 (78,74%)	304/384 (79,16%)	59/77 (76,62%)
Реконвалесценти ГПХ (45,12 ± 1,46)	101/118 (85,59%)	96/113 (84,95%)	5/5 (100%)
Учасники ЛНА, мешканці контамінованих територій (46,48 ± 1,48)	38/44 (86,36%)	38/44 (86,36%)	–
Учасники ЛНА, працівники атомної енергетики (42,17 ± 1,02)	23/26 (88,46%)	23/26 (88,46%)	–
Всього	1005/1317 (76,30%)	705/896 (78,68%)	300/421 (71,25%)

Примітка. *В чисельнику — кількість ЦМВ-серопозитивних, в знаменнику — загальна кількість обстежених, в дужках — відсоток серопозитивних.

Достовірні розбіжності були виявлені між УЛНА і контрольною групою ($\chi^2 = 9,77$; $p<0,01$); реконвалесцентами ГПХ і контрольною групою ($\chi^2 = 12,21$; $p<0,001$); працівниками атомної промисловості і контрольною групою ($\chi^2 = 5,61$; $p<0,05$). Крім підвищення частоти виявлення анти-ЦМВ антитіл серед постраждалих контингентів знайдено збільшення кількості обстежених з високими титрами антитіл порівняно з контролем: в групі УЛНА (47,36% і 35,06%, відповідно, $\chi^2 = 5,07$; $p<0,05$), в групі працівників атомної промисловості (56,12%; $\chi^2 = 23,69$; $p<0,001$), серед реконвалесцентів ГПХ (48,4%; $\chi^2 = 4,88$; $p<0,05$) [45, 46].

Частота виявлення анти-ЦМВ антитіл в групі УЛНА, які мешкають на незабруднених територіях, суттєво розрізнялась між чоловіками, УЛНА 1986-1987 рр. та більш пізнього періоду (85,2% і 74,42%, відповідно, p<0,01), а також в групі жінок, учасниць ЛНА 1986–1987 рр., порівняно з учасницями ЛНА більш пізнього періоду (86,6% і 70,21%, відповідно, p<0,05). Однак достовірної залежності між величиною дози отриманого зовнішнього опромінення та частотою виявлення анти-ЦМВ антитіл не знайдено (рис. 20.1).

В групі УЛНА, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях України, залежність між дозою зовнішнього опромінення і титрами анти-ЦМВ антитіл мала тенденцію до значущості (r = 0,4852; p = 0,079). У реконвалесцентів ГПХ виявлена залежність між титрами анти-ЦМВ антитіл і ступенем перенесеної ГПХ (r = 0,4043; p = 0,005), а також дозою зовнішнього опромінення (r = 0,3244; p = 0,028) (рис. 20.2).

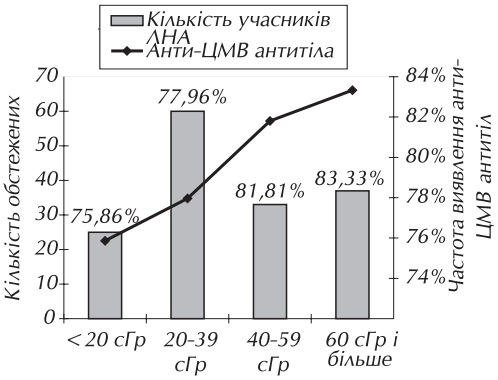


Рисунок 20.1. — Залежність частоти виявлення анти-ЦМВ антитіл класу IgG в групі учасників ЛНА, мешканців незабруднених територій від отриманої дози зовнішнього опромінення

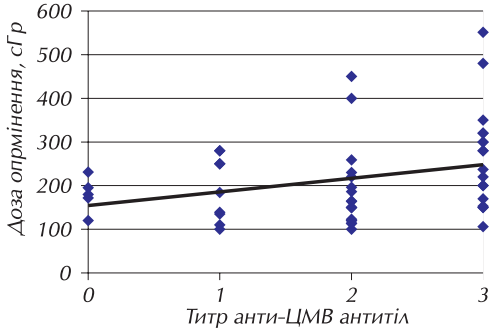


Рисунок 20.2. — Дозозалежність титрів анти-ЦМВ антитіл в групі реконваленцентів ГПХ
0 — анти-ЦМВ антитіла не виявлені; 1 — виявлені в низькому титрі; 2 — титр антитіл середній; 3 — виявлені у високому титрі

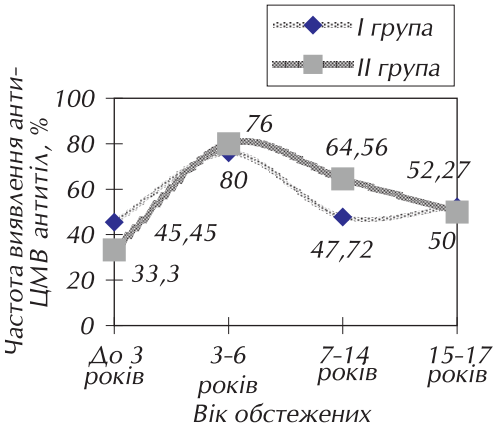


Рисунок 20.3 — Частота виявлення анти-ЦМВ антитіл класу IgG у дітей різного віку, які проживають на незабруднених (158 дітей, I група) і на забруднених радіонуклідами територіях (195 дітей, II група)

ЦМВ-серопозитивність евакуйованого населення, мешканців територій, контамінованих радіонуклідами, що не брали участі в ЛНА, достовірно не відрізнялась від контрольної групи, а також не залежала від зони проживання.

Дослідження динаміки наявності анти-ЦМВ антитіл у різних вікових категоріях - з цією метою додатково обстежено 379 дітей і підлітків [47] — виявило, що 70–80% дітей у віці 3–6 років мають серологічні ознаки контакту з ЦМВ (рис. 20.3), тобто первинне інфікування основної частини населення відбувається у ранньому дитячому віці.

Серед підлітків анти-ЦМВ антитіла зустрічаються у 50% обстежених, що свідчить про перехід вірусу в латентну форму, яка супроводжується зниженням інтенсивності

імунної противірусної відповіді і поступовою елімінацією антитіл з організму. Наступний підйом ЦМВ-серопозитивності у дорослих, особливо тих, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання, ми розцінили як реакцію імунної системи на епізоди реактивації вірусу, що часто мають безсимптомний перебіг.

Підвищення частоти реактивації ЦМВ (лабораторні характеристики — наявність анти-ЦМВ антитіл класу IgM та високоавідних анти-ЦМВ антитіл класу IgG) було підтверджено нами при комплексному обстеженні 91 УЛНА. Вона становила 14,28%, що було вище, ніж в контрольній групі 127 осіб відповідного віку та статі (5,51%, $\chi^2 = 4,89$; $p<0,05$), які були обстежені в той же період часу, та відповідала показнику в групі з 85 обстежених вагітних жінок (11,76%). Відомо що вагітні є групою ризику реактивації ЦМВ [32]. Інформативність ПЛР в діагностиці реактивації ЦМВ була низькою — тільки у 7,4% випадків реактивація ЦМВ супроводжувалась появою вірусу в сироватці крові пацієнтів. З метою підтвердження цих даних ми провели обстеження 51 дитини з діагнозом вродженої ЦМВ-інфекції. Позитивний результат ПЛР в цій групі був отриманий у 47,05% хворих. Це відповідає даним літератури, що реактивація ЦМВ супроводжується появою ДНК вірусу в сироватці крові переважно в осіб з грубими порушеннями клітинного імунітету [48].

Клінічними проявами реактивації ЦМВ в УЛНА були: синдром, подібний до гострого респіраторного захворювання, тривалий субфебрилітет, збільшення розмірів печінки, підвищення активності амінотрансфераз сироватки крові за відсутності лабораторних даних щодо наявності вірусних гепатитів В і С, лімфоцитоз, папульозний висип неясного генезу, лімфаденопатія, слабкість, дратівливість, порушення сну, невідповідність скарг і клінічних проявів спектру наявної соматичної патології [49].

Подальший аналіз, проведений в групах учасників ЛНА, реконвалесцентів ГПХ та в контролі, виявив асоціацію між ЦМВ-серопозитивністю та наявністю певних нозологічних форм соматичних захворювань. Частота виявлення анти-ЦМВ антитіл у соматичних хворих була вищою (76,86%; антитіла виявлені у 608 з 791 хворих), ніж у практично здорових донорів (49,11%; антитіла виявлені у 111 з 226 осіб; $p<0,0001$).

В контрольній групі наявність анти-ЦМВ антитіл асоціювалась з захворюваннями на хронічні гастрити (15,78% серед ЦМВ-позитивних і 4,16% серед ЦМВ-негативних; $p<0,05$), інші захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (39,47% і 16,67%, відповідно; $p<0,01$), артрити (16,67% і 4,16%; $p<0,05$), хронічні бронхіти (18,42% і 6,25%; $p<0,05$), цукровий діабет (12,28% і 2,08%; $p<0,05$). Крім того, для ЦМВ-позитивних осіб було характерним поєднання патології ШКТ і бронхолегеневої системи порівняно з ЦМВ-негативними. Хвороби цих систем одночасно визначались у 4,16% обстежених без наявності анти-ЦМВ антитіл та в 13,19% осіб з виявленими анти-ЦМВ антитілами ($\chi^2 = 4,67$; $p<0,05$). Серед негематологічних хворих, незалежно від виду соматичної патології, прослідковувався негативний кореляційний зв'язок між присутністю анти-ЦМВ антитіл і рівнем гемоглобіну ($r = -0,5130$; $p<0,05$) та вмістом еритроцитів в периферичній крові ($r = -0,3853$; $p<0,05$).

Серед УЛНА, що мали сироваткові анти-ЦМВ антитіла, достовірно частіше, ніж серед ЦМВ-негативних, були відмічені захворювання ШКТ (84,86% і 42,5%; $p<0,0001$), зокрема хронічні гастрити (31,25% і 12,5%; $p<0,01$) і хронічні холецистити (15,78% і 5,0%; $p<0,05$); артеріальна гіпертензія (34,53% і 16,25%; $p<0,01$), хронічні бронхіти (36,84% і 16,25%; $p<0,01$), артрити (12,5% і 3,75%; $p<0,05$). Крім того, для ЦМВ-серопозитивних УЛНА було характерним поєднання захворювань ШКТ та хронічних бронхітів: всі хворі на хронічні бронхіти мали захворювання ШКТ. В УЛНА, що не мали анти-ЦМВ антитіл, поєднання захворювань цих двох систем зустрічалось лише у 69,23% ($\chi^2 = 38,06$; $p<0,0001$).

В групі реконвалесцентів ГПХ серед ЦМВ-позитивних хворих порівняно з ЦМВ-негативними частіше зустрічались хронічні гастрити (54,45% і 23,53%; $p<0,05$) та хронічні

бронхіти (32,67% і 17,64%; p<0,1). Ці захворювання були діагностовані у 66,34% ЦМВ-позитивних реконвалесцентів ГПХ, тоді як 70,59% ЦМВ-негативних реконвалесцентів ГПХ їх не мали (χ^2 = 8,34; p<0,01). Наявність хронічного гастриту корелювала з титром анти-ЦМВ антитіл (r = 0,3120; p = 0,009). Серед хворих з негематологічними захворюваннями знайдена негативна залежність між титрами анти-ЦМВ антитіл і вмістом еритроцитів (r = –0,5473; p = 0,0001), гемоглобіну (r = –0,5016; p = 0,0001), а також лейкоцитів в периферичній крові (r = –0,3076; p = 0,018). Оскільки в групі реконвалесцентів ГПХ існує залежність титрів анти-ЦМВ антитіл від отриманої дози зовнішнього опромінення, ми провели розрахунок часткових коефіцієнтів кореляції титрів анти-ЦМВ антитіл і дози опромінення при постійних значеннях змінних захворюваності. Наявність соматичної патології не впливала на взаємозв'язок титрів ЦМВ та величини отриманої дози. Для прикладу наведемо зміни коефіцієнта кореляції титрів анти-ЦМВ антитіл і дози опромінення (r = 0,3244; p = 0,028) при контролі захворюваності на хронічні гастрити (r = 0,3142; p = 0,036); хронічні гастрити і хронічні бронхіти (r = 0,3106; p = 0,04). Водночас залежність від двох вказаних факторів, що визначається множинним коефіцієнтом кореляції, була значно вища $r_{1.23}$ = 0,4769. Це свідчить на користь асоціації ЦМВ-позитивності в групі реконвалесцентів ГПХ як з наявністю соматичної патології, так і отриманою дозою зовнішнього опромінення.

Інфікування ЦМВ мало негативний вплив на перебіг соматичних захворювань. Наведемо декілька прикладів.

Аспект взаємодії ЦМВ з іншими вірусними інфекціями був проаналізований при обстеженні 105 УЛНА, у яких водночас були виявлені антитіла до вірусу гепатиту С (HCV) [50, 51]. Порівняння проведено з контрольною групою 263 УЛНА, які не мали анти-HCV антитіл. З комплексу клініко-лабораторних симпомів (підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові, пальпаторні та УЗД-ознаки збільшення печінки, диспептичні скарги, сверблячка шкіри, субфебрилітет, лімфаденопатія та деякі інші) достовірно частіше у осіб, носіїв анти-HCV антитіл, зустрічалось підвищення активності амінотрансфераз (37,41% в основній і 15,59% в контрольній групі; χ^2 = 14,64, p<0,01). Підвищення активності амінотрансфераз ми розглядали як об'єктивний критерій порушення функцій печінки, що відповідає загальновизнаному алгоритму діагностики вірусного гепатиту С і розцінюється як один з основних показників активності процесу [52]. При проведенні множинного регресійного аналізу до значущих факторів, які впливали на цей параметр, входили: наявність анти-ЦМВ антитіл класу IgG в комплексі з антитілами до T. gondii (r = 0,3418, p<0,0001); чоловіча стать (r = 0,3553, p<0,0001); серологічні ознаки перенесеного вірусного гепатиту В в анамнезі (r = 0,2896, p = 0,003), тільки у ЦМВ-позитивних хворих — підвищення абсолютного вмісту $CD8^+$ Т-лімфоцитів (r = 0,5745, p = 0,005). Побудоване з урахуванням цих параметрів рівняння логістичної регресії дозволило вірно передбачити вірогідність підвищення активності амінотрансфераз у 89,52% пацієнтів. Висловлено припущення, що ЦМВ може потенціювати гепатотропну дію HCV шляхом впливу на паренхіму печінки або через підвищення активності цитотоксичних Т-лімфоцитів. Слід відзначити, що при високих та середніх титрах анти-HCV антитіл на частоту підвищення амінотрансфераз у обстежених осіб не впливає наявність анти-ЦМВ антитіл, але при низьких титрах анти-HCV антитіл підвищення активності ферментів спостерігалось майже виключно у ЦМВ-позитивних хворих (табл. 20.2). Зі зростанням титрів анти-ЦМВ антитіл у хворих також асоціювалось збільшення розмірів печінки (r = 0,3365, p = 0,005).

Вплив ЦМВ-серопозитивності на імунологічну реактивність організму прослідковувався у хворих на хронічні захворювання ШКТ та бронхолегеневої системи.

В групі обстежених 115 УЛНА, хворих на хронічні гастрити, виявлена висока частота анти-ЦМВ антитіл (84,34%), незалежно від форми захворювання, та асоціація між титрами анти-ЦМВ антитіл і концентрацією IgA у сироватці крові (r = –0,4107; p<0,05) [53].

Таблиця 20.2 — Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові учасників ліквідації наслідків аварії, носіїв анти-HCV антитіл

Титр антитіл до HCV	Високий, n = 11		Середній, n = 28		Низький, n = 66	
Наявність антитіл до ЦМВ	ЦМВ$^+$, n=5	ЦМВ$^-$, n=6	ЦМВ$^+$, n=18	ЦМВ$^-$, n=10	ЦМВ$^+$, n=49	ЦМВ$^-$, n=17
Кількість осіб (%) з підвищеною активністю АлАТ	2 (40%)	2 (33,3%)	7 (38,8%)	3 (30%)	22 (44,8%)	3 (17,6%)
Вірогідність	> 0,05		> 0,05		< 0,05	

Низька концентрація IgA була притаманна тільки ЦМВ-позитивним хворим (1,96±0,05 г/л), тоді як у ЦМВ-негативних вона становила 2,29±0,04 г/л ($p<0,05$). Як показали Kato S. et al. [54], саме в цій фракції імуноглобулінів сконцентровані антитіла проти H. pylori — етіологічного агента пептичної виразки та більшості форм хронічних гастритів. Це дозволяє припустити, що зниження концентрації антитіл до H. pylori у ЦМВ-позитивних хворих на хронічні гастрити може порушувати імунологічний захист проти бактеріальних збудників цього захворювання. Крім того, у ЦМВ-позитивних хворих, порівняно з ЦМВ-негативними, частіше зустрічались інші хронічні захворювання ШКТ (79,38% і 50%; $\chi^2 = 6,95$, $p<0,01$) та бронхолегеневої системи (47,42% і 22,23%; $\chi^2 = 3,92$, $p <0,05$).

В групі 164 обстежених УЛНА, хворих на хронічні бронхолегеневі захворювання, знайдена висока частота виявлення анти-ЦМВ антитіл класу IgG (90,24%), яка перевищувала відповідний показник серед 65 неопромінених хворих на бронхолегеневі захворювання (70,76%; $\chi^2 = 13,63$; $p<0,001$). Частота реактивації ЦМВ-інфекції, визначена по наявності у сироватці крові анти-ЦМВ антитіл класу IgM, була однаково високою як у хворих, УЛНА (18,18%), так і неопромінених хворих (13,4%). В УЛНА, хворих на хронічний необструктивний бронхіт, виявлена залежність титру анти-ЦМВ антитіл від дози зовнішнього опромінення ($r = 0,3575$; $p<0,05$). У хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) ЦМВ-позитивність поєднувалась з підвищенням вмісту в периферичній крові $CD8^+$ Т-лімфоцитів (30,78±0,86 порівняно з 26,74±1,78 у ЦМВ-серонегативних хворих; $p<0,05$), тенденцією до зниження кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів (39,25±0,79 і 43,21±1,56, відповідно), зниженням імунорегуляторного CD4/CD8 індексу (1,40±0,06 та 1,77±0,19, відповідно; $p<0,05$) [55]. Враховуючи можливість $CD8^+$ Т-клітин потенціювати бронхообструкцію через синтез цитокінів ІЛ-1 та γ-IFN [56], ЦМВ, впливаючи на імунологічні параметри організму, може брати участь в патогенезі ХОБ. Як підтвердження цьому припущенню, можна розцінити отримані нами дані щодо більш частих приступів задухи серед хворих на ХОБ, що мали анти-ЦМВ антитіла у середньому та високому титрі порівняно з хворими, в яких анти-ЦМВ антитіла не виявлялись або виявлялись у низькому титрі ($\chi^2 = 4,71$; $p<0,05$); тенденцію до зниження показників функції зовнішнього дихання.

Серед обстежених 45 УЛНА, хворих на цукровий діабет II типу, спостерігалась негативна кореляційна залежність між титрами анти-ЦМВ антитіл і вмістом $CD4^+$ Т-лімфоцитів ($r = -0,4267$; $p = 0,015$), хелперно-супресорним співвідношенням ($r = -0,3603$; $p = 0,043$) та тенденція до зростання кількості $CD8^+$ Т-лімфоцитів ($r = 0,3478$; $p = 0,051$). У хворих з виявленими високими титрами анти-ЦМВ антитіл частіше зустрічалась артеріальна гіпертензія ($\chi^2 = 6,50$; $p<0,05$). Коефіцієнт кореляції між титрами анти-ЦМВ антитіл та наявністю артеріальної гіпертензії становив $r = 0,4219$ ($p<0,05$). Більш того, три випадки перенесеного інфаркта міокарду в цій групі хворих відбулись у пацієнтів з високими титрами анти-ЦМВ антитіл. Слід зазначити, що середній вік хворих з відсутністю або низьким титром, середнім та високим титрами анти-ЦМВ антитіл достовірно не розрізнявся: 50,71±4,38; 51,05±3,62 і 52,22±3,27 років відповідно [57].

Як й інші дослідники [58], при обстежені 50 хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарду, ми виявили високу частоту анти-ЦМВ антитіл (92%) [59]. У 22 хворих одночасно були присутні антитіла і до C. trachomatis. Поєднання серологічних ознак двох інфекцій (проти наявності ознак тільки інфікування ЦМВ або C. trachomatis) було асоційовано з нестабільним перебігом стенокардії напруги (χ^2 = 4,11; p<0,05), підвищенням вмісту тригліцеридів (2,68±0,61 ммоль/л проти 2,21±0,51 ммоль/л, p<0,05), ліпопротеїнів дуже низької щільності (1,41±0,14 ммоль/л проти 0,96±0,09 ммоль/л, p<0,05) і фібриногену (4,77±0,41 г/л проти 2,70±0,36 г/л, p<0,05), що може обтяжувати перебіг атеросклерозу та свідчить про доцільність проведення антимікробної та противірусної терапії такому контингенту хворих.

Таким чином, отримані результати свідчать, що наявність серологічних ознак ЦМВ-інфекції можна вважати негативним чинником перебігу соматичних захворювань. На цій основі сформульована концепція ролі персистируючих вірусних інфекцій в реалізації соматичної патології у осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінення у зв'язку з аварією на ЧАЕС [60]. На наш погляд, опромінення може виступати як прямий фактор реактивації латентного ЦМВ у постраждалих контингентів. Серед інших причин, які сприяють реактивації ЦМВ, слід відмітити непрямий вплив іонізуючого випромінення, а саме: ознаки вторинної імунної недостатності у вигляді змін регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що реєструвались у постраждалих тривалий період після аварії. До реактивації ЦМВ призводять і різні соматичні захворювання. Це пов'язано з тим, що під впливом медіаторів запального процесу підвищується транскрипційна активність фактору транскрипції NF-κB у вірус-інфікованій клітині, який активує промотор ЦМВ. В свою чергу, реактивація ЦМВ сприяє хронізації соматичних захворювань шляхом патологічних механізмів, що ініціюються білками віруса. Створюється порочне коло, яке можна розірвати, впливаючи на активність вірусної інфекції.

Наявність клінічних і лабораторних ознак реактивації ЦМВ-інфекції є показом для призначення противірусної терапії [61]. Оскільки ще частіше, ніж серед УЛНА в цілому (14,28%) частота реактивації ЦМВ відмічена у хворих на хронічні захворювання бронхолегеневої системи (18,18%), в цій групі пацієнтів також доцільно проводити противірусну терапію. Уваги заслуговують і хворі на хронічний вірусний гепатит С, хронічні захворювання ШКТ, цукровий діабет з важким перебігом ішемічної хвороби серця, оскільки при вказаних видах патології знайдена асоціація ЦМВ з негативними факторами, які впливають на перебіг захворювання. Показана ефективність застосування індукторів інтерфероногенезу в терапії реактивації ЦМВ. З метою лікування доцільним є прийом гропринозину (таблетки по 500 мг) по 2 табл. 4 рази на добу в комплексі з діазоліном трьома 6-денними курсами з інтервалом у 7 днів. Клінічне поліпшення проявляється зменшенням кількості скарг, нормалізацією температури тіла, зменшенням розмірів лімфатичних вузлів, нормалізацією активності амінотрансфераз (серед пролікованих нами хворих - аланінамінотранферазна активність 44,18±9,77 МО/л до початку і 18,28±1,68 МО/л після лікування; p<0,05; активність аспартарамінотрансферази 33,55±6,95 МО/л і 18,9±1,24 МО/л, відповідно; p<0,05), підвищенням рівня гемоглобіну та еритроцитів у хворих з ініціальною анемією (первинні показники: гемоглобін 117,57±1,83 г/л, еритроцити 3,76±0,04 Т/л; після терапії — гемоглобін 133,50±1,21 г/л і еритроцити 4,41±0,09 Т/л, відповідно, p<0,05), зникненням анти-ЦМВ антитіл класу IgM, та зменшенням титрів антитіл класу IgG (з 63,31±19,39 МО до 24,87±5,63 МО).

Крім гропринозину, можливо використання інших індукторів інтерфероногенезу. Різницею в індивідуальній чутливості до індукторів інтерфероногенезу можна пояснити недостатню ефективність противірусної терапії у окремих пацієнтів. Тому для вибору окремих препаратів з цієї групи нами запропоновано тест визначення індукції ендогеного IFN, який полягає у дослідженні концентрації α-IFN у сироватці крові до та через 3-6 годин з наступним розрахунком індексу стимуляції інтерфероногенезу як співвідношення вмісту α-IFN після

стимуляції до базального рівню α-IFN [62, 63]. При збільшенні концентрації α-IFN більш, ніж у 3 рази, застосування препарату є доцільним. Як показали наші дослідження, базальний рівень α-IFN у хворих з реактивацією ЦМВ достовірно не відрізнявся від донорів: 33,35±19,51 пкг/мл і 29,59±15,58 пкг/мл, відповідно, p>0,05. У більшості обстежених концентрація α-IFN збільшувалась вже через 3 год. після введення препарату, досягала максимуму в період між 3–6 год., а потім знижувалась (табл. 20.3).

Таблиця 20.3 — Індекс стимуляції ендогенного α-IFN під впливом амізону

Група обстежених	Індекс стимуляції		
	3 год.	6 год.	9 год.
Здорові донори, n = 10	2,7±0,42	3,1±0,95	2,9±0,81
Учасники ЛНА з реактивацією ЦМВ, n = 12	2,9±0,95	4,9±2,85	3,1±1,95

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що персистуюча цитомегаловірусна інфекція бере участь у формуванні та реалізації віддалених нестохастичних ефектів у вигляді соматичної патології у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Її своєчасне виявлення, проведення лікування та моніторинг стану реактивації буде сприяти поліпшенню здоров'я та якості життя постраждалих контингентів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эпидемиологическое изучение злокачественных новообразований у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги, проблемы и перспективы / *А.Е. Присяжнюк А.Е., В.Г. Грищенко, З.П. Федоренко и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 1999. — № 2. — С. 42–50.
2. Злокачественные новообразования среди отдельных групп населения, пострадавшего вследствие аварии на ЧАЭС / *А.Е. Присяжнюк А.Е., В.Г. Грищенко, В.А. Закордонец и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — № 1–2. — С. 278.
3. Эпидемиология неопухолевых заболеваний у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / *В.А. Бузунов, Н.П. Страпко, Е.А. Пирогова и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — № 1–2. — С. 169.
4. Итоги 15-летних наблюдений за здоровьем детей, пострадавших вследствие Чернобыльской аварии / *Е.И. Степанова, И.Е. Колпаков, В.Г. Кондрашова и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — № 1–2. — С. 294–295.
5. Основные положения диагностики и лечения хронических обструктивных заболеваний легких у участников ликвидации Чернобыльской катастрофы в период формирования отдаленных последствий / *В.А. Сушко, Д.А. Базыка, В.П. Терещенко и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — № 1–2. — С. 297–298.
6. *Сушко В.О.* Патоморфоз хронічних обструктивних захворювань легень в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. Дис.... докт.мед.наук. — К., 2003. — 35 с.
7. Хронічні обструктивні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи: доказові свідчення індукованого патоморфозу / *В.О. Сушко, В.П. Терещенко, Т.Г. Козлова та ін.* // Екологічні проблеми у фтизіатрії і пульмонології. — 2004. — С. 209–214.
8. Диагностика предболезненных состояний гепатобилиарной системы у лиц, пострадавших в результате катастрофы на ЧАЭС / *Д.И. Комаренко, Е.Н. Кадюк, Е.А. Швайко и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — № 1–2. — С. 211–212.
9. Prostatic intraepithelial neoplasia and apoptosis in benign prostatic hyperplasia before and after the Chernobyl accident in Ukraine / *A.F. Vosianov, A.M. Romanenko, L.B. Zabarko et al.* // Pathol. Oncol. Res. — 1999. — Vol. 5, № 1. — P. 28–31.
10. The INK4a /ARF locus: role in cell cycle control for renal cell epithelial tumor growth after the Chernobyl accident / *A. Romanenko, L. Morell-Quadreny, J.A. Lopez-Guerrero et al.* // Virchows Arch. — 2004. — Vol. 445, № 3. — P. 298–304.
11. *Бебешко В.Г., Коваленко А.Н.* Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС на этапе 1986-1990 гг. Основные направления научных исследований // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 14–18.
12. Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: медицинские аспекты / *Под ред. В.Г. Бебешко, А.В. Носовского, Д.А. Базыки.* — К.: Вища школа, 1996. — 367 с.

13. Иммунологические эффекты у реконвалесцентов острой лучевой болезни — результаты тринадцатилетнего мониторинга / *А.А. Чумак, Д.А. Базыка, Н.В. Беляева и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2000. — № 5. — С. 63–82.
14. *Чумак А.А.* Вирусы гепатитов В и С в гематологической и онкологической практике // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 1. — С. 23 –26.
15. *Плескач О.Я.* Носительство HCV-инфекции у контингентов, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС // Укр. ж. гематологии и трансфузиологии. — 2002. — № 5. — С. 33.
16. *Возіанова Ж.І.* Інфекційні і паразитарні хвороби. В 3-х т. — К.: Здоров'я, 2001. — Т. 2. — С. 538–542.
17. *Iones C.A.* Congenital cytomegalovirus infection // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health. Care. — 2003. — Vol. 12, № 2. — P. 213–218.
18. Primary cytomegalovirus infection in pregnant women of different socioeconomic status / *M. Suarez, H. Briones, V. Luchsinger et al.* // Rev. Med. Chil. — 2004. — Vol. 122, № 10. — P. 1153–1157.
19. *Кніженко О.В., Ходак Л.А., Навєт Т.І.* Цитомегаловірусна інфекція в структурі фебрильних судом у дітей // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму ассоціації інфекціоністів України. — Харків-Тернопіль, 2001. — С. 71–73.
20. *Boue A., Cabau N.* Epidemiology of cytomegalovirus infections // Nouv. Presse. Med. — 1978. — Vol. 7, № 35. — P. 3135–3139.
21. *Chou S.W.* Cytomegalovirus and its clinical implication // Transpl. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 2, suppl 2. — P. 20–24.
22. Changing seroepidemiological patterns of cytomegalovirus infection in children in Taiwan from 1984 to 1989/ *P.I. Lee, M.H. Chang, C.Y. Lee, C.L. Kao* // J. Med.Virol. — 1992. — Vol. 36, № 2. — P. 75–78.
23. *Pass R.F., Hutto C.* Group day care and cytomegaloviral infections of mothers and children // Rev. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 12, № 4. — P. 599–605.
24. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation / *J. Hjelmesaeth, S. Sagedal, A. Hartmann et al.* // Diabetologia. — 2004. — Vol. 56, № 4. — P. 431–438.
25. *Kazory A., Ducloux D., Coaquette A.* Cytomegalovirus-associated venous thromboembolism in renal transplant recipient: a report of 7 cases // Transplantation. - 2004. — Vol. 77, № 4. — P. 597–599.
26. Risk factors for late cytomegalovirus infection after allogenic stem cell transplantation using HLA-matched sibling donor: donor lymphocyte infusion and previous history of early infection / *D.H. Kim, J.G. Kim, N.Y. Lee et al.* // Bone Marrow Transplant. — 2004. — Vol. 34, № 1. — P. 21–27.
27. Fields Virology. 3rd ed. / *Bernard N. et al., (Eds.)* — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. — Vol. 2. — 308 p.
28. *Jun H.S., Yoon J.W.* A new look at viruses in type I diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2003. — Vol. 19, № 1. — P. 8–31.
29. *Newkirk M.M., van Venrooij W.J., Marshall G.S.* Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection // Arthritis Res. — 2001. — Vol. 3, № 4. — P. 253–258.
30. *Yuki N.* Infectious origins of and molecular mimicry in Guillain-Barre and Fisher syndromes // Lancet Infect. Dis. — 2001. - Vol. 1, № 1. — P. 29 - 37.
31. *Simmons A.* Herpesvirus and multiple sclerosis // Herpes. — 2001. — Vol. 8, № 3. — P. 60–63.
32. Mixed warm and cold antibody-type autoimmune hemolytic anemia in a healthy pregnant woman with primary cytomegalovirus infection / *T. Matsunaga, A. Fujimi, N. Takahira et al.* // Rinsho Ketsueki. — 2002. — Vol. 43, № 1. — P. 29–34.
33. Cross-presentation of human cytomegalovirus pp65 to CD8+ T cells is regulated by virus-induced, soluble-mediator-dependent maturation of dendritic cells / *G. Arrode, C. Boccacio, J.P. Abastado, C. Davrinche* // J. Virol. — 2002. — Vol. 76. № 1. — P. 142–150.
34. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin / *N. Kroger, T. Zabelina, W. Kruger et al.* // Brit. J. Haematol. — 2001. — Vol. 113, № 4. — P. 1060–1071.
35. SUMO-1 modification of human cytomegalovirus IE1/IE72 / *M.L. Spengler, K. Kurapatwinski, A.R. Black, J. Azizkhan-Clifford* // J. Virol. — 2002. — Vol. 76, № 6. — P. 2990 — 2996.
36. Malignancies after heart transplantation: presence of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus / *P.S. Mattila, S.M. Aalto, L. Heikkila et al.* // Clin. Transplant. — 2001. — Vol. 15, № 5. — P. 337 — 342.
37. Cytomegalovirus infection accelerates the rate of immunosuppression in HIV-infected subjects / *K.O. Smith, M.J. Ludwig, J.J. Rather, R.N. Boswell* // Clin. Lab. — 2002. — Vol. 48, № 1–2. — P. 39–44.
38. Association between cytomegalovirus antigenemia and hepatitis C virus-RNA in HCV seropositive renal transplants / *E. Gomez, M.C. Galarraga, M. de Ona et al.* // Transplant Proc. — 2002. — Vol. 34, № 1. — P. 65–66.
39. *Huang S., Shi B., Li J.* A study on the relationship between viral infections and asthma in adults // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2000. — Vol. 23, № 9. — P. 542–544.

40. *Самойлов В.С.* Инфекционные причины атеросклероза // Междунар. мед. ж. — 2003. — № 3. — С. 201–203.
41. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis / *G.K. Hansson, P. Libby, U. Schonbeck, Z.Q. Yan* // Circ. Res. — 2002. — Vol. 91, № 4. — P. 281–291.
42. Presence of activation-related m-RNA for EBV and CMV in the bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes / *S. Mundle, K. Allampallam, R.K. Afreb et al.* // Cancer Lett. — 2001. — Vol. 164, № 2. — P. 197–205.
43. *Varani S, Landrini M.P.* Cytomegalovirus as a hepatotropic virus // Clin. Lab. — 2002. — Vol. 48, № 1–2. — P. 39–44.
44. Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи) / *За ред. О.М. Коваленка.* К: Іван Федорів, 1998. — 244 с.
45. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у лиц, перенесших острую лучевую болезнь, и ее значение в реализации соматической патологии / *А.А. Чумак, А.Н. Коваленко, И.В. Абраменко и др.* // Укр. мед. часопис. — 2003. — Т. 4, № 6. — С. 113–118.
46. *Чумак А.А., Бойченко П.К.* Роль ионизирующего излучения в реактивации цитомегаловирусной инфекции // Імунологія та алергологія. — 2003. — № 3. — С. 3–6.
47. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди детей и подростков, проживающих в областях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС / *А.А. Чумак, П.К. Бойченко, И.В. Абраменко, О.Я Плескач.* // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2003. — Вип.1 (47). — С. 213–218.
48. Optimization of quantitative detection of cytomegalovirus DNA in plasma by real-time PCR / *M. Boeckh, M. Huang, J. Ferrenberg et al.* // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, № 3. — P. 1142–1148.
49. Активная цитомегаловирусная инфекция в группе участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / *А.А. Чумак, П.К. Бойченко, Л.А. Покрышка, Э.И. Васютина* // Лаб. диагностика. — 2004. — № 1. — С. 18–21.
50. Ассоциация носительства цитомегаловируса и вируса гепатита С у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / *А.А. Чумак, И.В. Абраменко, П.К. Бойченко и др.* // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2003. — Вып.5 (51). — С. 126–132.
51. Факторы, способствующие клиническому проявлению носительства вируса гепатита С в группе участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / *А.А. Чумак, А.Н. Коваленко, И.В. Абраменко и др.* // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 4 (42). — С. 135–142.
52. *Порохницкий В.Г.* Вирусные гепатиты. Алгоритмы диагностических исследований и лечения // Доктор. — 2002. — № 6. — С. 32–33.
53. Особенности иммунного статуса лиц, участников ликвидации аварии на ЧАЭС, больных хроническим гастритом, в зависимости от инфицированности цитомегаловирусом / *П.К. Бойченко, А.А. Чумак, М.В. Азарскова и др.* // Акт. Проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. — Київ-Луганськ, 2004. — вип. 11. — С. 188–192.
54. Long-term follow-up study of serum immunoglobulin G and immunoglobulin A antibodies after Helicobacter pylori eradication / *S. Kato, N. Furuyama, K. Ozawa et al.* // Pediatrics. — 1999. — Vol. 104, № 2. — P. 22–27.
55. Роль цитомегаловирусной инфекции в патогенезе хронических заболеваний бронхолегочной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / *А.А. Чумак, В.А. Сушко, И.В. Абраменко, П.К. Бойченко* // Укр. пульмонол. ж. — 2004. — №3. — С. 22–25.
56. *Agostini C., Trentin L., Adami F.* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): new insights on the events leading to pulmonary inflammation // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 3–7.
57. *Бойченко П.К.* Цитомегаловірус як можливий промотор розвитку аутоіммунних захворювань // Укр. мед. альманах. — 2004. — №2. — С. 2004. — №2. — С. 26–28.
58. *Horvath R., Cerny J., Benedik J.Jr.* The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis // J. Clin. Virol. — 2000. — Vol. 16, № 1. — P. 17–24.
59. Связь инфекции и атеросклероза у больных, перенесших острый инфаркт миокарда/ *А.М. Одуд, В.И. Коломиец, П.К. Бойченко, В.В. Рожкова* // Укр. мед. альманах. — 2004. - №3. — С. 92–93.
60. *Чумак А.А., Абраменко І.В., Бойченко П.К.* Механізми персистенції, латентності та реактивації цитомегаловіруса людини // Проблеми рад. медицини та радіобіології. — 2003. — вип. 9. — С. 140–143.
61. *Чумак А.А., Абраменко И.В., Бойченко П.К.* Цитомегаловирус: радиация и иммунитет. — К.: ДИА, 2005. — 143 с.
62. *Романюк Б.П., Бойченко П.К.* Оценка функциональной активности интерфероногенеза с применением отечественного препарта амизона // Укр. мед. альманах. — 2002. — Т.5, №4. — С. 111–113.
63. *Батарчуков А.В., Бойченко П.К., Липатникова А.С.* Сравнительная оценка интерфероногенеза под влиянием циклоферона у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Укр. мед. альманах. — 2003. — №5. — С. 21–23.

(А.А. Чумак, І.В. Абраменко, П.К. Бойченко, О.Я. Плескач)

Розділ 21

СТАН ЗДОРОВ'Я ПОТЕРПІЛОГО ДИТЯЧОГО ТА ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ

21.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НЕПУХЛИННОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ, ЕВАКУЙОВАНОГО З М. ПРИП'ЯТІ ТА 30-КМ ЗОНИ ЧАЕС

З метою захисту населення від дії чинників Чорнобильської аварії в ранній її період були проведені великомасштабні заходи, серед яких одне із значних місць посідає термінова евакуація. З прилеглої 30-км зони в Україні з 27 квітня до середини серпня 1986 р. було евакуйовано 91,6 тис. чоловік, у тому числі 45 тис. — з м. Прип'яті. Ці заходи дозволили дещо знизити дози опромінення і пом'якшити можливі наслідки для здоров'я населення [1].

За даними Репіна В.С. [2], індивідуальні дози зовнішнього гамма-опромінення всього тіла у 98,6% населення, евакуйованого з м. Прип'яті, і у 86,2% жителів неселених пунктів 30-км зони становлять не вище 50 мГр. Дози внутрішнього опромінення не перевищують 20 мГр. Опромінення щитоподібної залози в середньому становить 0,4 Гр.

Однак, незважаючи на проведення даного контрзаходу, дози окремих груп евакуйованих досягають значних величин. У 0,1% жителів вони становлять більше, ніж 250 мГр, а у 0,03% - перевищують 500 мГр. У 3,6% евакуйованих дози опромінення щитоподібної залози становлять понад 2 Гр, а їх максимальний рівень досягає 8 Гр. Встановлено [3], що залежно від вибраного маршруту, евакуанти могли додатково отримати дозу зовнішнього опромінення всього тіла, яка була не нижчою за дозу, отриману за місцем проживання на момент евакуації. Крім того, за рахунок інгаляційного надходження радіонуклідів у евакуйованих спостерігалось значне зростання внутрішнього опромінення, яке у 2-4 рази могло перевищувати зовнішню компоненту.

Одним із негативних наслідків Чорнобильської катастрофи було проведення евакуації не на чисті, а забруднені радіонуклідами території. Як на територіях посиленого радіоекологічного контролю, так і навіть на територіях обов'язкового гарантованого відселення проживає до цього часу понад 9 тис. осіб. Проживання на забруднених радіонуклідами територіях — вагомий чинник, що впливає на погіршення стану здоров'я даного контингенту за рахунок додаткового радіаційного опромінення за місцем проживання після евакуації. На таких територіях залишається високий рівень соціально-психологічної напруги, що суттєво знижує даним контингентом самооцінку стану здоров'я порівняно з мешканцями, які не зазнали дії опромінення [4].

В ряді випадків рішення про проведення евакуації для різних населених пунктів приймали з запізненням і без достатнього наукового обгрунтування. В умовах, коли її тривалість становила майже 4 місяці, захисні заходи по обмеженню опромінення, в першу чергу щитоподібної залози, не були реалізовані в оптимальні строки і в належному обсязі. Ці фактори

могли бути передумовою для підвищеного ризику розвитку патології щитоподібної залози і інших непухлинних та злоякісних захворювань у евакуйованого контингенту [5].

Враховуючи значні дози опромінення, а також психотравмуючу дію наслідків аварії [6, 7], вивчення і оцінка стану здоров'я евакуйованого контингенту в післяевакуаційному періоді належить до надзвичайно актуальних проблем.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження стану здоров'я евакуйованих віком 15 років і старше проведено когортним методом за матеріалами Державного реєстру осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ), в період 1988–2003 рр., а також клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР), орієнтованого на поглиблені клініко-епідеміологічні дослідження.

За даними ДРУ, обстежено 45,5 тис. осіб, у т.ч. 42% чоловіків і 58% жінок. Діапазон доз зовнішнього опромінення всього тіла становив 0,01–0,44 Гр, опромінення щитоподібної залози — від 0,001 Гр до 7 Гр.

Упродовж досліджуваного періоду вивчали динаміку поширеності хвороб і захворюваності. Визначали інтенсивні показники на 1000 осіб і структуру захворювань (%).

Для виявлення тенденцій захворюваності за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів проведено вирівнювання динамічних рядів і розрахунок трендів [8]. Динаміку захворюваності евакуйованих порівнювали з аналогічними даними дорослого населення України за відповідні роки. Розраховували середню помилку інтенсивних показників за класами і нозологічними формами. Вірогідність відмінностей між отриманими даними визначали за критерієм Ст'юдента.

За даними ДРУ визначали відносні ризики (ВР) формування непухлинної захворюваності [9] залежно від доз опромінення щитоподібної залози (ЩЗ). Зв'язок захворювань з опроміненням ЩЗ вивчали у 1559 осіб в дозових субкогортах 0,3 — <2,0 Гр (894 чол.) та ≥2,0 Гр (279 чол.) порівняно з дозовою субкогортою <0,3 Гр (386 чол.). Ризики формування захворюваності досліджували з урахуванням статі та досягнутого на момент дослідження віку.

Смертність дорослого евакуйованого населення за даним ДРУ вивчали з 1988 по 2003 рр. Розраховували частоту смертності від усіх хвороб (загальну смертність) та за окремими класами і нозологічними формами (на 1000 осіб), структуру причин смерті (%). Прямим методом стандартизації визначали стандартизовані показники смертності за віком. За стандарт брали чисельність дорослого населення України за кожний рік, що підлягав аналізу. Показники смертності порівнювали з відповідними показниками дорослого населення України за ті ж роки. Для виявлення тенденцій смертності з допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів проведено вирівнювання динамічних рядів і розрахунок трендів [8].

Когорта дорослого евакуйованого населення, обстеженого за стандартизованою програмою КЕР, становила 2674 чол., з яких 28% — чоловіки, 72% — жінки. Дозове розподілення представлено на рис. 21.1.

Середній вік на момент обстеження становив 39,8 років, на момент аварії — 30,9 років. Питома вага обстежених до 40 років — 57,8%, понад 40 років — 42.2%.

За даними КЕР, розраховано відносні (ВР) ризики, довірчі інтервали (ДІ) відносних ризиків. При визначенні вікової залежності ВР вік враховували на момент аварії.

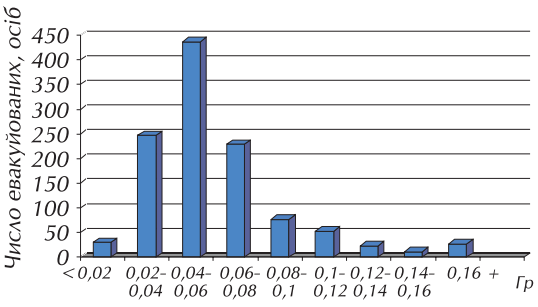


Рисунок 21.1 — Розподіл доз зовнішнього опромінення всього тіла в когорті евакуйованих, обстежених за програмою КЕР

21.1.1 Епідеміологічний аналіз і оцінка динаміки непухлинної захворюваності дорослого евакуйованого населення за даними ДРУ

За даними епідеміологічного дослідження, зареєстровано негативні тенденції змін стану здоров'я дорослого евакуйованого населення в післяевакуаційному періоді. Така тенденція проявляється зменшенням кількості здорових осіб, збільшенням числа евакуйованих з наявністю хронічної патології, зростанням в динаміці післяаварійного періоду рівня поширеності хвороб та захворюваності. За даними ДРУ, з 1988 по 2003 рр. кількість здорових серед дорослого евакуйованого населення зменшилась з 68,7 до 22%, а хронічно хворих збільшилась з 31,3 до 78%.

За вказаний період відзначено зростання поширеності непухлинних хвороб у 5 разів, захворюваності — у 3,5 рази. З 1991–1992 рр. захворюваність дорослих евакуйованих перевищує аналогічні показники дорослого населення України.

На рис. 21.2 представлено розраховані часові тренди поширеності та вперше виявлених хвороб за 1988-2003 рр.



Рисунок 21.2 — Динаміка захворюваності і поширеності непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення і дорослого населення України в період 1988–2003 рр

Як свідчать наведені дані, коефіцієнти регресії динамічних рядів показників захворюваності статистично між собою відрізняються. Вищими порівняно з популяційним рівнем серед евакуйованих виявились показники поширеності і захворюваності за класами хвороб ендокринної системи, нервової системи і органів чуття, систем кровообігу, дихання, травлення, кістково-м'язової системи, психічних розладів

В динаміці 1988-2003 рр. (табл. 21.1) найбільше зросла поширеність хвороб ендокринної системи, нервової системи і органів чуття, органів травлення, сечостатевої та кістково-м'язової систем. Серед хвороб ендокринної системи значно зросла захворюваність щитоподібної залози переважно за рахунок росту тиреоїдиту, набутого гіпотиреозу, нетоксичного вузлового зобу. За класом хвороб нервової системи і органів чуття помітного росту зазнала ВСД, органів кровообігу — цереброваскулярна патологія, органів травлення — хвороби печінки, жовчновивідних шляхів та підшлункової залози.

Майже аналогічна картина спостерігається в динаміці захворюваності. За досліджуваний період найбільше зросла захворюваність за класом хвороб нервової системи і органів чуття, дихання, травлення, сечостатевої та кістково-м'язової систем. Незважаючи на помірне

збільшення рівня хвороб ендокринної системи і, зокрема, щитоподібної залози частота набутого гіпотиреозу виросла у 14,7 разів, а тироїдиту — у 18,7 разів. Рівень ВСД збільшився у 5,5 разів. Особливого росту зазнала захворюваність печінки, жовчновивідних шляхів і підшлункової залози. При відносно помірному зростанні хвороб органів кровообігу рівень цереброваскулярної патології підвищився надто помітно (у 3,4 рази).

Таблиця 21.1 — Захворюваність і поширеність непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення за окремими класами та нозологічними формами в 1988 і 2003 рр. (на 1000 осіб)

Клас та нозологічні форми хвороб	Код за МКХ-9	Поширеність хвороб (M ± m)		Захворюваність (M ± m)	
		1988	2003	1988	2003
Усі хвороби, у т.ч.:	001-999	631,5 ± 2,3	3037,2 ± 12,7*	377,4 ± 3,0	1104,5 ± 2,9*
хвороби ендокринної системи, з них:	240-279	31,7 ± 1,1	158,0 ± 1,8*	24,2 ± 0,9	28,7 ± 0,9*
- хвороби щитоподібної залози	240-246	17,5 ± 0,8	117,9 ± 1,5*	15,0 ± 0,7	17,3 ± 0,68*
- нетоксичний вузловий зоб	241	2,3 ± 0,3	17,3 ± 0,5*	1,8 ± 0,3	4,2 ± 0,22
- набутий гіпотиреоз	244	0,3 ± 0,1	8,5 ± 0,5*	0,3 ± 0,01	2,1 ± 0,31*
- тироїдит	245	0,2 ± 0,09	18,8 ± 0,7*	0,15 ± 0,07	2,8 ± 0,25*
- цукровий діабет	250	6,0 ± 0,47	18,8 ± 0,7*	2,9 ± 0,3	2,5 ± 0,26
хвороби нервової системи і органів чуття:	320-389	49,9 ± 1,3	466,4 ± 2,3*	28,7 ± 1,0	113,8 ± 1,73*
- ВСД	337	17,1 ± 0,8	247,1 ± 2,0*	8,3 ± 0,1	36,4 ± 0,98*
хвороби органів кровообігу:	390-459	228,7 ± 2,6	574,3 ± 2,3*	109,7 ± 1,9	122,0 ± 1,6*
- гіпертонічна хвороба	401-405	37,5 ± 1,2	125,1 ± 1,6*	77,1 ± 0,8	13,6 ± 0,59
- ішемічна хвороба серця	410-414	145,4 ± 2,2	267,3 ± 2,1*	64,7 ± 1,5	45,9 ± 1,1
- цереброваскулярні хвороби	430-438	16,5 ± 0,8	92,4 ± 1,4*	8,6 ± 0,6	19,5 ± 0,79*
хвороби органів дихання:	460-519	126,6 ± 2,0	411,6 ± 2,3*	101,4 ± 1,8	286,0 ± 2,2*
- бронхіт хронічний, емфізема	491-492	21,2 ± 0,9	48,3 ± 1,1*	9,3 ± 0,6	14,5 ± 0,71*
хвороби органів травлення:	520-579	81,5 ± 1,7	845,0 ± 1,5*	43,5 ± 1,2	219,2 ± 2,1*
- виразка шлунку і 12-палої кишки	531-532	9,8 ± 2,0	49,3 ± 1,0*	4,1 ± 0,4	8,0 ± 0,45*
- хвороби печінки, жовчновивідних шляхів, підшлункової залози	571-576, 577	30,3 ± 1,0	461,1 ± 2,3*	14,6 ± 0,7	129,6 ± 1,7*
хвороби сечостатевої системи	580-629	16,6 ± 0,2	97,0 ± 1,4*	11,5 ± 0,6	42,8 ± 1,0*
хвороби шкіри і підшкірної клітковини	680-686	3,3 ± 0,3	10,9 ± 0,5*	2,7 ± 0,3	5,7 ± 0,38*
хвороби кістково-м'язової системи	710-739	48,7 ± 1,3	212,2 ± 2,0*	26,7 ± 1,0	96,4 ± 1,5*

Примітка. * достовірність відмінностей, $p < 0,05$.

Певних змін за досліджуваний період зазнала структура захворювань. У 1988 р. найбільшу питому вагу в структурі поширеності мали послідовно хвороби органів кровообігу, дихання, травлення, нервової системи і органів чуття, кістково-м'язової, ендокринної систем, психічні розлади, хвороби сечостатевої системи. Їх загальний внесок в структуру становив 95,6%.

У 2003 р. вказана патологія також мала найбільшу питому вагу, але змінилось її місце в структурі. Внесок хвороб системи кровообігу зменшився з 36,2% до 18,1% і вони зайняли в структурі друге рангове місце. На перше місце вийшли хвороби органів травлення з внеском 27,1% проти 12,9%. Зменшилась питома вага хвороб органів дихання (з 20,0 до 13,5%), але зросла — захворювань нервової системи і органів чуття (з 7,9 до 16,1%), ендокринної системи (з 5,0 до 5,4%), сечостатевої системи (з 2,6 до 3,2%). Внесок психічних розладів зменшився з 3,3 до 0,6%.

Такі ж зміни спостерігались у структурі захворюваності. У 1988 р. загальна структура захворювань була аналогічна структурі поширеності хвороб з такою ж послідовністю зайнятих місць. У 2003 році найбільшу питому вагу (24,1%) мали хвороби органів дихання, які з другого перемістились на перше місце. Збільшився також внесок хвороб органів травлення (з 11,5 до 20,8%), яким стало належати друге рангове місце. Хвороби нервової системи і органів чуття перемістились на третє місце (з 7,6 до 12,4%).

При дослідженні змін непухлинної захворюваності дорослого евакуйованого населення в залежності від статі встановлено певні відмінності в динаміці показників. Рис. 21.3 демонструє загальний рівень поширеності і захворюваності непухлинними хворобами даного контингенту за 1988–2003 рр.

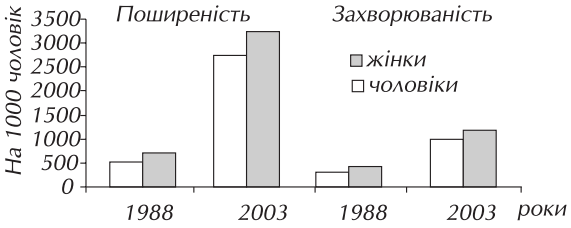


Рисунок 21.3 — Захворюваність та поширеність непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення в залежності від статі за 1988 і 2003 рр

З рисунка видно, що рівень захворюваності чоловіків і жінок у 2003 р. значно вищий, ніж у 1988 р., причому, у жінок він перевищує відповідні показники чоловіків.

Вищий рівень захворювань у жінок спостерігається також за окремими класами і нозологічними формами (табл. 21.2).

Особливо значну різницю зареєстровано в показниках захворювань ендокринної системи і, зокрема, щитоподібної залози, нервової системи і органів чуття, крові та кровотворних органів (за рахунок залізодефіцитних анемій) органів травлення, сечостатевої, кістково-м'язової систем. Виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки превалює у чоловіків.

Як свідчать отримані дані, в усі вікові періоди життя в динаміці 1988–2003 рр. спостерігається зростання непухлинної захворюваності, про що свідчать розраховані за цей період часові тренди (рис. 21.4).

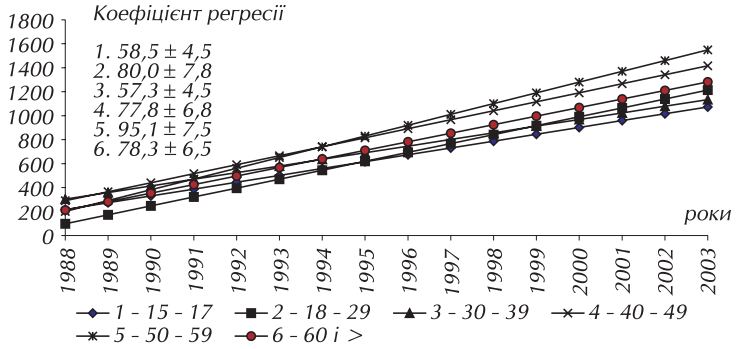


Рисунок 21.4 — Динаміка непухлинної захворюваності дорослих евакуйованих обох статей упродовж 1988–2003 рр. в залежності від віку

Таблиця 21.2 — Рівень поширеності та захворюваності дорослого евакуйованого населення за окремими класами і нозологічними формами хвороб в залежності від статі за 1988 і 2003 рр. (на 1000 осіб)

Клас і нозологічні форми	Поширеність хвороб				Захворюваність			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	1988	2003	1988	2003	1988	2003	1988	2003
Усі хвороби, у т.ч.:	518,3I±4,9	2745,7±15,7*	705,8±3,6	3250,9±16,6*	307,2±4,5	989,9±2,1*	422,9±3,9	1188,4*±2,9
хвороби ендокринної системи:	15,4±1,2	121,2±2,3*	42,4±1,6	184,9±2,4*	10,3±1,0	19,6±1,0*	33,2±1,4	35,3±1,1
- хвороби щитоподібної залози	5,8±0,7	89,8±2,0*	25,2±1,2	138,5±2,1*	4,6±0,7	11,2±0,7*	21,7±1,2	21,8±0,9
- цукровий діабет	5,8±0,7	16,0±0,9*	6,1±0,6	20,9±0,9*	3,0±0,5	2,2±0,3	2,8±0,4	2,8±0,3
хвороби крові і кровотворних органів	0,55±0,2	6,1±0,6*	2,7±0,4	29,3±1,0*	0,38±0,2	1,4±0,3	1,7±0,3	6,8±0,5*
хвороби нервової системи і органів чуття:	41,3±1,9	419,2±3,5*	55,5±1,8	500,9±3,1*	22,7±1,5	102,0±2,2*	32,6±1,4	122,4*±2,0
- вегето-судинна дистонія	10,2±1,0	227,6±3,0*	21,6±1,1	261,3±2,7*	4,6±0,7	31,5±1,2*	10,7±0,8	40,0*±1,2
- катаракта	1,7±0,4	19,8±1,0*	1,6±1,0	20,4±0,9*	1,3±0,4	12,4±0,8*	1,1±0,3	9,6*±0,6
хвороби органів кровообігу:	172,7±3,7	517,1±3,6*	256,4±3,4	616,3±3,0*	82,2±2,7	105,8±2,2*	126,6±2,6	116,5±2,0*
- гіпертонічна хвороба	31,8±1,7	112,2±2,3*	41,2±1,6	134,5±2,1*	14,1±1,2	11,5±0,8*	19,0±1,1	15,1±0,7*
- ішемічна хвороба серця	107,3±3,0	234,5±3,0*	170,3±2,9	291,3±2,8*	50,1±1,5	37,9±1,4*	74,2±2,1	51,8±1,4*
- цереброваскулярні хвороби	11,4±1,0	81,5±2,0*	19,8±3,5	100,4±1,8*	5,3±0,7	18,5±1,0*	10,8±0,8	20,3*±0,8
хвороби органів дихання:	126,8±3,2	412,8±3,5*	126,5±2,6	410,6±3,0*	99,4±2,9	278,9±3,2*	102,7±2,4	291,3*±2,8
- бронхіальна астма	1,85±0,4	5,0±0,5*	2,18±1,2	6,9±0,5*	0,85±0,3	0,62±0,2	0,9±0,2	1,1±0,2
хвороби органів травлення:	68,0±2,5	780,3±3,0*	90,4±2,3	892,4±1,9*	35,8±1,8	185,1±2,8*	48,5±1,7	244,3*±2,6
- виразка шлунку і 12-палої кишки	16,0±1,2	63,6±1,7*	5,7±0,6	38,9±1,2*	7,2±0,8	10,5±0,7	2,2±0,4	6,2±0,5*
- хвороби печінки, ж/в шляхів, підшлунк. залози	18,7±1,3	400,7±3,5*	37,8±1,5	505,4±3,1*	9,5±0,9	102,1±2,2*	17,9±1,0	149,8*±2,2
хвороби сечостатевої системи	8,0±0,9	62,6±1,7*	22,2±1,2	122,3±2,0*	4,9±0,7	25,6±1,1*	15,7±1,0	55,4*±1,4
хвороби кістково-м'язової системи	43,7±2,0	186,9±2,8*	52,0±1,7	230,7±2,6*	23,9±1,5	8,8±0,7*	28,4±1,3	107,1*±1,9

Примітка.* $p < 0,05$ по відношенню до 1988 р.

Виявлено залежність змін непухлинної захворюваності від віку. При вивченні вікових особливостей враховували досягнутий вік на момент обстеження. В цьому випадку в кожному році когорта поповнювалась за рахунок дитячого контингенту при досягненні 15-річного віку.

Аналогічну динаміку захворюваності виявлено в залежності від віку і статі (рис. 21.5 і 21.6).

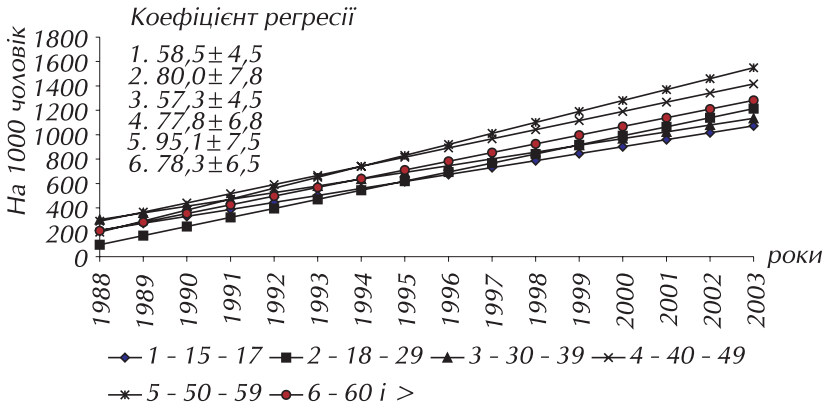


Рисунок 21.5 — Динаміка непухлинної захворюваності дорослих евакуйованих чоловіків упродовж 1988–2003 рр. в залежності від віку

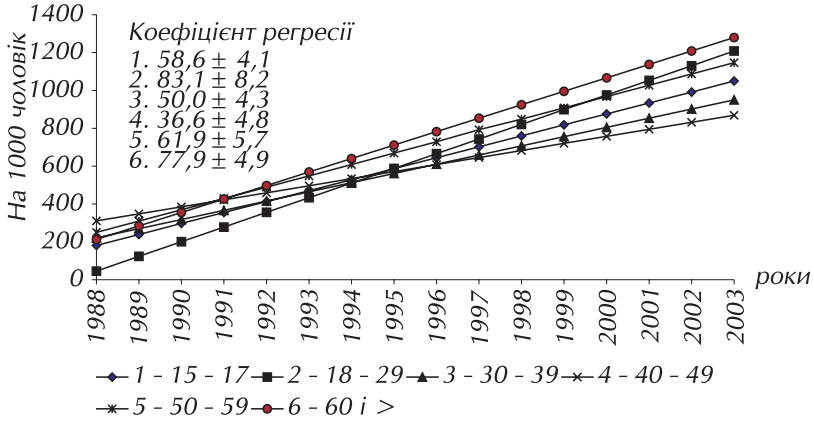


Рисунок 21.6 — Динаміка непухлинної захворюваності дорослих евакуйованих жінок упродовж 1988–2003 рр. в залежності від віку

Проте збільшення рівня захворюваності в кожній віковій групі зумовлено неоднаковими класами і нозологічними формами. В більш молодому віці (17–39 років) домінують хвороби органів травлення, дихання, нервової системи і органів чуття (табл. 21.3). У 2003 р. значно підвищився в даних вікових групах рівень кістково-м'язових захворювань. Значиме підвищення хвороб ендокринної системи в т.ч. щитоподібної залози відмічено лише після 40 років. Найбільшого росту зазнала захворюваність на набутий гіпотиреоз та тироїдит. Серед хвороб щитоподібної залози в осіб 40–60 років і старше більш ніж у 3 рази збільшився рівень нетоксичного вузлового зобу. У 2003 р. проти 1988 р. помітно зросла частота нетоксичного вузлового зобу також у 15–17-річних.

В усі вікові періоди чільне місце займають хвороби органів травлення, особливо захворювання печінки, жовчновивідних шляхів та підшлункової залози. У 2003 р. рівень зазначених захворювань підвищився більше ніж у 6–8 разів.

Таблиця 21.3 — Вікові показники непухлинної захворюваності дорослого евакуйованого населення за окремими класами і нозологічними формами в 1988 і 2003 рр. (на 1000 осіб)

Клас і нозологічні форми хвороб	МКХ-9	15–17 років		18–29 років		30-39 років	
		1988	2003	1988	2003	1988	2003
Усі хвороби, у т.ч.:	001-999	264,6±13,3	1144,9±19,1*	297,4±6,3	1110,0±14,8*	370,1±6,3	976,7±14,3*
хвороби ендокринної системи:	240-279	39,6±5,9	20,3±5,5*	28,5±2,3	18,3±1,4	32,0±2,3	20,0±2,3
- х-би щитоподібної залози, у т.ч.:	240-246	31,5±5,2	17,1±5,2*	22,4±2,0	12,7±1,1	21,5±1,9	14,2±1,8
- нетоксичний вузловий зоб	241	0,9±0,9	3,1±1,0	2,7±0,7	2,2±0,22	1,7±0,5	3,0±0,6
- набутий гіпотиреоз	244	0,9±0,9	0	0,2±0,2	1,8±0,6*	0,2±0,2	1,1±0,7*
- тироїдит	245	0	0	0	1,3±0,3	0,3±0,3	3,3±0,7*
цукровий діабет	250	0	0	0,4±0,4	0,5±0,1	1,4±0,5	0,6±0,4
х-би крові і кровотворних органів	280-289	0	1,6±1,5	1,9±0,6	3,2±0,6	1,5±0,2	5,2±0,9*
психічні порушення	290-319	7,2±2,5	0	9,3±1,3	1,8±0,4	19,6±1,8	4,1±0,9
х-би нервової системи і органів чуття:	320-359	29,7±5,1	38,9±4,8*	32,9±2,5	81,8±2,9*	31,2±2,3	92,7±4,1*
- вегето-судинна дистонія	337	5,4±2,2	15,6±2,8*	13,3±1,6	52,6±2,3*	13,3±1,5	49,2±1,9*
х-би органів кровообігу:	390-459	9,9±3,0	12,5±2,9	16,7±1,8	13,9±0,8	25,0±2,0	30,3±2,4*
- гіпертонічна хвороба	401-405	1,8±1,3	0	5,7±1,0	3,2±0,4	10,2±1,3	8,7±1,3
- ішемічна хвороба серця	410-414	0,8±0,8	0	3,0±0,7	2,7±0,3	4,1±0,8	4,3±1,1*
- цереброваскулярні хвороби	430-438	0	0	0	1,3±0,3	0,8±0,4	2,7±0,9*
х-би органів дихання:	460-519	135,0±10,3	377,0±11,2*	132,0±4,7	421,6±4,6*	151,0±4,7	324,0±6,0*
- бронхіт хронічний, емфізема	491-492	2,7±1,6	3,1±0,6	1,5±0,5	6,7±1,3*	4,3±0,8	11,5±1,9*
х-би органів травлення:	520-579	23,5±4,6	88,8±6,4*	30,4±2,4	214,7±4,0*	49,6±2,8	184,2±5,3*
- виразка шлунку і 12-палої кишки	531-532	0	1,6±1,2	1,7±0,6	2,7±0,6	4,3±0,8	4,9±1,1
- х-би печінки, жовчновивідних шляхів, підшлункової залози	571-577	5,4±2,2	48,3±4,2*	6,5±1,1	113,6±3,1*	16,0±1,6	101,2±4,2*
х-би сечостатевої системи	580-629	4,5±2,0	9,4±2,6*	16,0±1,7	38,2±1,7*	14,8±1,6	40,8±2,7*
х-би шкіри і підшкірної клітковини	680-709	1,8±1,3	9,4±3,0*	4,0±0,9	5,0±0,7	4,3±0,8	6,6±1,0
х-би кістково-м'язової системи	710-739	6,3±2,4	5,3±5,1*	9,1±1,3	30,6±2,0*	23,5±2,0	58,5±3,4*

Закінчення табл. 21.3

Клас і нозологічні форми хвороб	МКХ-9	15–17 років		18–29 років		30-39 років	
		1988	2003	1988	2003	1988	2003
Усі хвороби, у т.ч.:	001-999	387,7±8,2	1128,6±15,0*	384,6±7,6	1226,8±16,6*	454,5±6,1	1083,4±14,4*
х-би ендокринної системи:	240-279	24,2±2,6	40,5±2,2*	18,3±2,1	42,3±3,0*	15,2±1,5	29,1±1,9*
- х-би щитоподібної залози, у т.ч.:	240-246	15,0±2,0	24,3±1,6*	7,7±1,4	25,7±2,2*	5,3±0,9	14,1±1,2*
- нетоксичний вузловий зоб	241	1,9±0,7	6,8±0,6	1,7±0,6	6,1±0,8	1,3±0,4	4,1±0,5
- набутий гіпотиреоз	244	0,6±0,4	2,7±0,8*	0,2±0,2	4,0±1,1*	0,1±0,1	1,7±0,6*
- тироїдит	245	0,6±0,4	3,9±0,7*	0	5,4±0,9	0	2,1±0,5
цукровий діабет	250	1,9±0,7	2,4±0,6	4,3±1,0	3,9±1,0	6,2±1,0	5,6±0,8
х-би крові і кровотворних органів	280-289	2,2±0,8	7,5±1,0*	0,2±0,2	5,3±1,1*	0,6±0,3	2,9±0,5
психічні порушення	290-319	27,9±2,8	3,6±0,9	14,9±1,9	3,7±1,2	4,6±0,8	5,5±0,8
х-би нервової системи і органів чуття:	320-359	33,7±3,0	129,0±4,1*	29,1±2,6	150,2±5,8*	20,1±1,7	137,3±3,8*
- вегето-судинна дистонія	337	9,7±1,6	42,7±2,3*	5,3±1,1	25,0±2,4*	1,8±0,5	10,3±1,3*
х-би органів кровообігу:	390-459	56,3±3,9	81,3±3,1*	138,8±5,4	173,3±5,6*	280,1±5,5	285,1±4,6*
- гіпертонічна хвороба	401-405	24,2±2,6	21,6±1,7*	31,9±2,7	24,3±2,3	21,5±1,8	17,2±1,2
- ішемічна хвороба серця	410-414	15,6±2,1	18,5±1,5*	81,7±4,3	60,7±3,8	191,6±4,8	145,2±3,8
- цереброваскулярні хвороби	430-438	2,2±0,8	15,9±1,6*	7,9±1,4	32,4±2,9*	27,4±2,0	50,1±2,6*
х-би органів дихання:	460-519	125,1±5,6	252,8±4,7*	71,3±4,0	216,3±6,0*	34,9±2,3	156,2±3,7*
- бронхіт хронічний, емфізема	491-492	10,3±1,7	14,0±1,5*	14,2±1,8	22,9±2,4*	17,2±1,6	22,7±1,6*
х-би органів травлення:	520-579	52,7±3,7	259,0±4,8*	51,9±3,5	278,8±6,5*	41,8±2,5	185,1±4,2*
- виразка шлунку і 12-палої кишки	531-532	6,7±1,4	11,0±1,1*	7,2±1,3	12,1±1,6*	3,4±0,7	11,9±1,1*
- х-би печінки, жовчновивідних шляхів, підшлункової залози	571-577	15,6±2,1	162,3±4,1*	20,2±2,2	175,9±5,8*	17,3±1,6	116,5±3,4*
х-би сечостатевої системи	580-629	13,9±2,0	50,5±2,4*	8,4±1,4	53,7±3,3*	6,8±3,2	38,6±2,0*
х-би шкіри і підшкірної клітковини	680-709	1,9±0,7	5,3±0,7*	1,0±0,5	7,2±1,3*	1,8±0,5	5,5±0,8*
х-би кістково-м'язової системи	710-739	30,1±2,9	114,4±3,5*	34,1±2,8	146,6±5,1*	40,0±2,4	160,5±3,6*

Примітка.* $p < 0,05$ по відношенню до 1988 р.

З віком зростає частота хвороб нервової системи і органів чуття, серед яких домінує вегето-судинна дистонія. Більш виражене підвищення хвороб системи кровообігу відмічено після 30–39 років. В їх структурі превалює цереброваскулярна патологія. В окремих вікових групах зріс рівень хвороб шкіри і підшкірної клітковини. Значне зростання за досліджуваний період хвороб сечостатевої системи зареєстровано в осіб 60 років і старше. До 1991 р. в усіх вікових групах відмічено високий рівень психічних розладів (непсихотичного характеру), який в наступні роки дещо зменшився, хоча і залишався вищим у порівнянні з популяційним.

Таким чином, підбиваючи підсумок про зміни непухлинної захворюваності дорослого евакуйованого населення в післяевакуаційному періоді, можна констатувати, що впродовж 1988–2003 рр. у даного контингенту реєструється зростання її частоти з перевищенням з 1991–1992 рр. популяційного рівня. Темп росту хвороб залежить від віку та статі обстежених. Збільшення частоти захворювань в кожному віковому періоді життя зумовлено неоднозначними класами і нозологічними формами.

У більш молодому віці (17–39 років) домінують хвороби органів травлення, дихання, нервової системи і органів чуття. З 30–39 років значимо зростає патологія системи кровообігу (особливо цереброваскулярні хвороби), дихання, травлення, сечостатевої та кістково-м'язової систем.

В період 1988–2003 р. підвищення рівня хвороб ендокринної системи, в т.ч. щитоподібної залози відмічено після 40 років. Серед хвороб щитоподібної залози найбільшого росту зазнала захворюваність на набутий гіпотиреоз та тироїдит. В окремих вікових групах (у осіб 15–17 років та 40–60 років і старше) у 2003 р. підвищився рівень нетоксичного вузлового зобу.

В усі вікові періоди чільне місце посідають хвороби органів травлення, в структурі яких превалюють захворювання печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози.

Оцінюючи особливості непухлинної захворюваності евакуйованих, можна стверджувати, що зареєстроване зростання патології з віком відтворює процес постаріння обстежених, на що вказують чисельні експериментальні і клінічні дослідження [10, 11]. Разом з тим, свідчення того, що ріст непухлинної патології спостерігається впродовж усього післяевакуаційного періоду і при цьому достовірно перевищує аналогічні показники дорослого населення України, дозволяє віднести контингент евакуйованого населення до групи підвищеного ризику розвитку непухлинних хвороб. Можна припустити, що такий характер формування захворюваності не виключає впливу іонізуючого випромінювання в малих дозах, яке, як відомо, є суттєвим фактором маніфестації в осіб, які зазнали опромінення, передчасного старіння [12, 13]. При цьому, варто враховувати, що негативні наслідки дії іонізуючої радіації на біологічні об'єкти в віддалені терміни після аварії виявляються значно сильніше, ніж безпосередньо після неї [14, 15, 16]. Тому подальший аналіз і оцінка розвитку непухлинної захворюваності серед евакуйованих і встановлення зв'язку окремих її форм з дозами опромінення в різні вікові періоди життя є надзвичайно важливим напрямком досліджень. Не втрачає актуальності продовження моніторингу здоров'я даної категорії населення та постійне здійснення лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів по зменшенню зростання непухлинної захворюваності серед евакуйованих.

21.1.2 Ризики розвитку непухлинної захворюваності в дорослого евакуйованого населення під впливом доз опромінення

До недавнього часу розвиток дозозалежних ефектів внаслідок впливу іонізуючого випромінювання пов'язували з формуванням лише онкологічної захворюваності [17, 18]. В останні роки у вітчизняних і зарубіжних публікаціях з'явились дані, які свідчать про можливість радіаційного впливу на розвиток непухлинних захворювань [19, 20, 21]. При цьому відзна-

чається, що достовірний вплив радіації на формування непухлинної патології не обмежується максимальними дозами [22, 23]. Отримані нові дані свідчать про статистично значущі ризики розвитку окремих непухлинних хвороб при малих дозах опромінення [24, 25, 26].

21.1.2.1 Ризики розвитку непухлинної захворюваності в дорослого евакуйованого населення під впливом доз опромінення щитоподібної залози

Вивчення ризиків непухлинної захворюваності при опроміненні щитоподібної залози (ЩЗ) набуває особливого значення. В перші дні після аварії опромінення ЩЗ радіоактивним йодом було основним фактором внутрішнього опромінення. Накопичення радіоактивного йоду в ЩЗ визнано чинником підвищеної захворюваності даного контингенту. На даний час встановлено, що післяаварійному періоду притаманна маніфестація у постраждалих та народжених від них дітей нестохастичних тироїдних ефектів [27, 28, 29]. Серед нестохастичних порушень найчастіше реєструються набутий гіпотиреоз, аутоімунний тироїдит, нетоксичний вузловий зоб [30, 31]. Поряд з тироїдною патологією за рахунок функціональних та структурних при опроміненні змін в самій ЩЗ, імунних та гормональних порушень в організмі в цілому існує підвищений ризик розвитку багатьох інших непухлинних захворювань [32, 33].

Отримані дані і визначали актуальність вивчення залежності формування непухлинної захворюваності від доз опромінення щитоподібної залози дорослого евакуйованого населення в післяевакуаційному періоді.

Зв'язок непухлинної захворюваності з впливом доз опромінення ЩЗ, за даними ДРУ (1559 осіб віком 15 років і старше) вивчали в дозових субкогортах 0,3–<2,0 Гр, 0,75–<2,0 Гр та ≥2,0 Гр порівняно з дозовою субкогортою <0,3 Гр з урахуванням статі та віку.

Для з'ясування питання про ризик розвитку непухлинних захворювань в залежності від дози опромінення ЩЗ і часу після опромінення в субкогортах з дозами 0,3 - < 2,0 Гр та ≥ 2,0 Гр у порівнянні з дозовою субкогортою < 0,3 Гр розраховували відносний накопичений ризик за період 1988-2002 рр. [34]. Відносний накопичений ризик визначали як відношення в кожному році накопиченого ризику (НР) захворювання в досліджуваній когорті до накопиченого ризику в когорті контролю за формулами:

$$НР = \frac{\sum \text{щорічно оглянутих за окремі роки в період 1988–2000 рр.}}{\sum \text{первинних випадків захворювань за ті ж роки}}, \quad (2.1)$$

$$ВНР1 = \frac{НР \text{ за досліджувані роки з дозою на ЩЗ } 0{,}3–<2{,}0 \text{ Гр}}{НР \text{ за ті ж роки з дозою на ЩЗ } <0{,}3 \text{ Гр}}, \quad (2.2)$$

$$ВНР2 = \frac{НР \text{ за досліджувані роки з дозою на ЩЗ } \geq 2{,}0 \text{ Гр}}{НР \text{ за ті ж роки з дозою на ЩЗ } <0{,}3 \text{ Гр}}, \quad (2.3)$$

Результати досліджень свідчать, що статистично значуще підвищення ризику розвитку загального рівня непухлинних хвороб спостерігається в осіб обох статей та окремо в чоловіків і жінок при дозах опромінення щитоподібної залози, що перевищують 0,3 Гр (рис. 21.7).

Деяке зменшення величини ризику в осіб з дозами опромінення ЩЗ ≥ 2,0 Гр порівняно з дозовою групою 0,3–<2,0 Гр пояснюється зменшенням чисельності вибірки з таким рівнем доз.

При з'ясуванні залежності розвитку хвороб від дози опромінення щитоподібної залози за окремими класами і нозологічними формами встановлено достовірний зв'язок з дозами опромінення щитоподібної залози 0,3–<2,0 Гр хвороб органів кровообігу і, зокрема, ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних хвороб та захворювань кістково-м'язової системи.

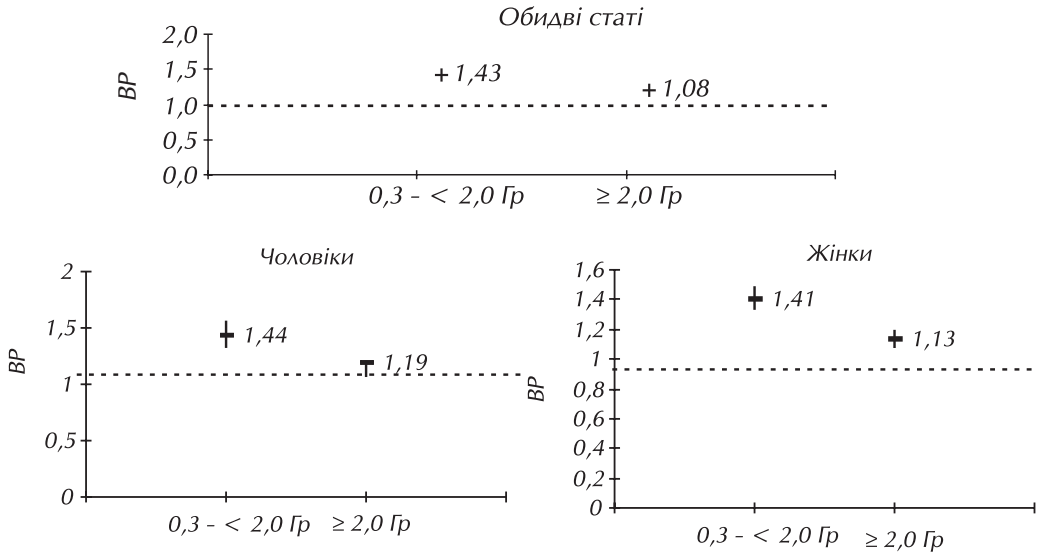


Рисунок 21.7 – Відносний ризик розвитку загального рівня непухлинної захворюваності (кумулятивний рівень) дорослого евакуйованого населення в період 1989–2002 рр. залежно від статі і дози опромінення щитоподібної залози (група порівняння – з дозою опромінення щитоподібної залози <0,3 Гр)

При дозах опромінення щитоподібної залози ≥2,0 Гр ризик названих хвороб збільшується. Крім того, збільшення доз опромінення щитоподібної залози до ≥2,0 Гр зумовлює також достовірний ризик формування психічних розладів і хвороб органів травлення, у т.ч. хвороб печінки, жовчновивідних шляхів та підшлункової залози (табл. 21.4).

Таблиця 21.4 – Відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення в період 1989–2002 рр. залежно від доз опромінення щитоподібної залози

Клас і нозологічні форми хвороб	МКХ-9	Доза опромінення, Гр	
		0,3–<2,0	≥2,0
Хвороби органів кровообігу:	390-459	1,89 (1,64-2,18)	2,91 (2,51-3,37)
- ішемічна хвороба серця	410-414	3,22 (2,50-4,15)	4,38 (3,37-5,68)
- цереброваскулярні хвороби	430-438	2,00 (1,41-2,86)	4,83 (3,46-6,73)
Хвороби органів травлення:	520-579	1,02 (0,86-1,22)	1,40 (1,15-1,71)
- хвороби печінки, жовчновивідних шляхів та підшлункової залози	571-577	1,06 (0,82-1,35)	1,34 (1,01-1,79)
Хвороби кістково-м'язової системи	710-739	1,22 (1,01-1,49)	2,69 (2,21-3,26)
Психічні порушення	290-319	1,10 (0,65-1,88)	1,82 (1,02-3,26)

При визначенні ризиків розвитку непухлинних хвороб в субкогортах евакуйованих з дозами опромінення 0,75–<2,0 Гр порівняно з дозовою субкогортою <0,3 Гр встановлено достовірний відносний ризик розвитку цукрового діабету (ВР = 2,93; ДІ = 1,66;5,18), гіпертонічної хвороби (ВР = 1,46; ДІ = 1,24;1,72), хвороб периферичної нервової системи (ВР=2,80; ДІ=1,38;5,68). При збільшенні доз опромінення щитоподібної залози до ≥2,0 Гр

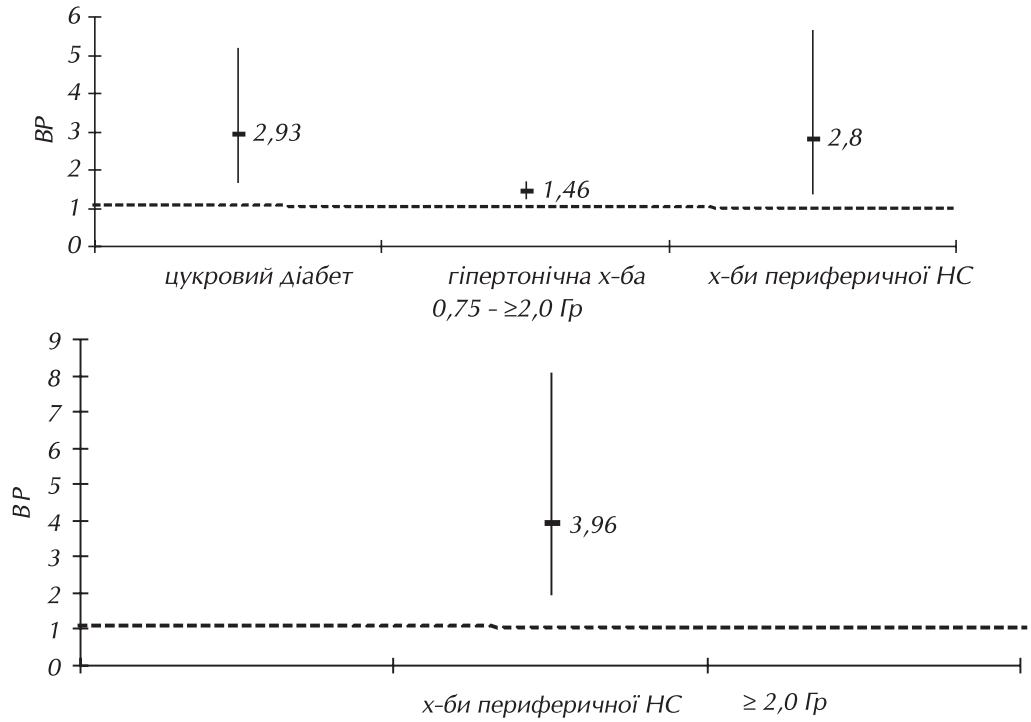


Рисунок 21.8 – Статистично значимі відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення в період 1989–2002 рр. в залежності від доз опромінення щитоподібної залози 0,75–< 2,0 Гр та ≥2,0 Гр порівняно з дозовою субкогортою < 0,3 Гр

підвищується ризик (ВР=3,96; ДІ=1,93;8,11) розвитку хвороб периферичної нервової системи (рис. 21.8).

При вивченні ризиків розвитку непухлинної захворюваності при опроміненні щитоподібної залози залежно від статі евакуйованих встановлено деякі особливості. При дозах 0,3–<2,0 Гр вищий ризик для хвороб органів кровообігу, в тому числі, ішемічної хвороби серця спостерігається у жінок порівняно з чоловіками: ВР = 2,94 (ДІ = 2,48;3,49) проти ВР = 2,71 (ДІ = 2,05;3,57) та ВР = 3,89 (ДІ = 2,77;5,46) проти ВР = 2,82 (ДІ = 1,67;4,76). Навпаки, ВР розвитку цереброваскулярних хвороб вищий у чоловіків: ВР = 4,96 (ДІ = 2,48;9,89) проти ВР = 3,90 (ДІ = 2,62;5,79). Для хвороб органів травлення ризик майже однаковий для чоловіків і жінок — відповідно ВР = 1,37 (ДІ = 1,02;1,87) та ВР = 1,43 (ДІ = 1,10;1,86). Ризик розвитку хвороб кістково-м'язової системи вищий у жінок з ВР = 3,01 (ДІ = 2,26;4,02) проти ВР = 2,05 (ДІ = 1,56-2,71) (рис.21.9).

При дозах опромінення щитоподібної залози ≥2,0 Гр спостерігається дещо інша картина. Ризик розвитку хвороб органів кровообігу вищий у чоловіків. При цьому відносний ризик для всього класу хвороб у чоловіків становить 2,05 (Д І= 1,59;2,65), у жінок ВР = 1,80 (ДІ = 1,52;2,13); для ішемічної хвороби серця відповідно ВР = 3,42 (ДІ = 2,18;5,35) і ВР = 2,38 (ДІ = 1,70;3,33); для цереброваскулярних хвороб відповідно ВР = 2,69 (ДІ = 1,33;5,46) і ВР = 1,77 (ДІ = 1,17;2,67). Ризик розвитку хвороб кістково-м'язової системи підтверджений лише у жінок (ВР = 1,75; ДІ = 1,32;2,32).

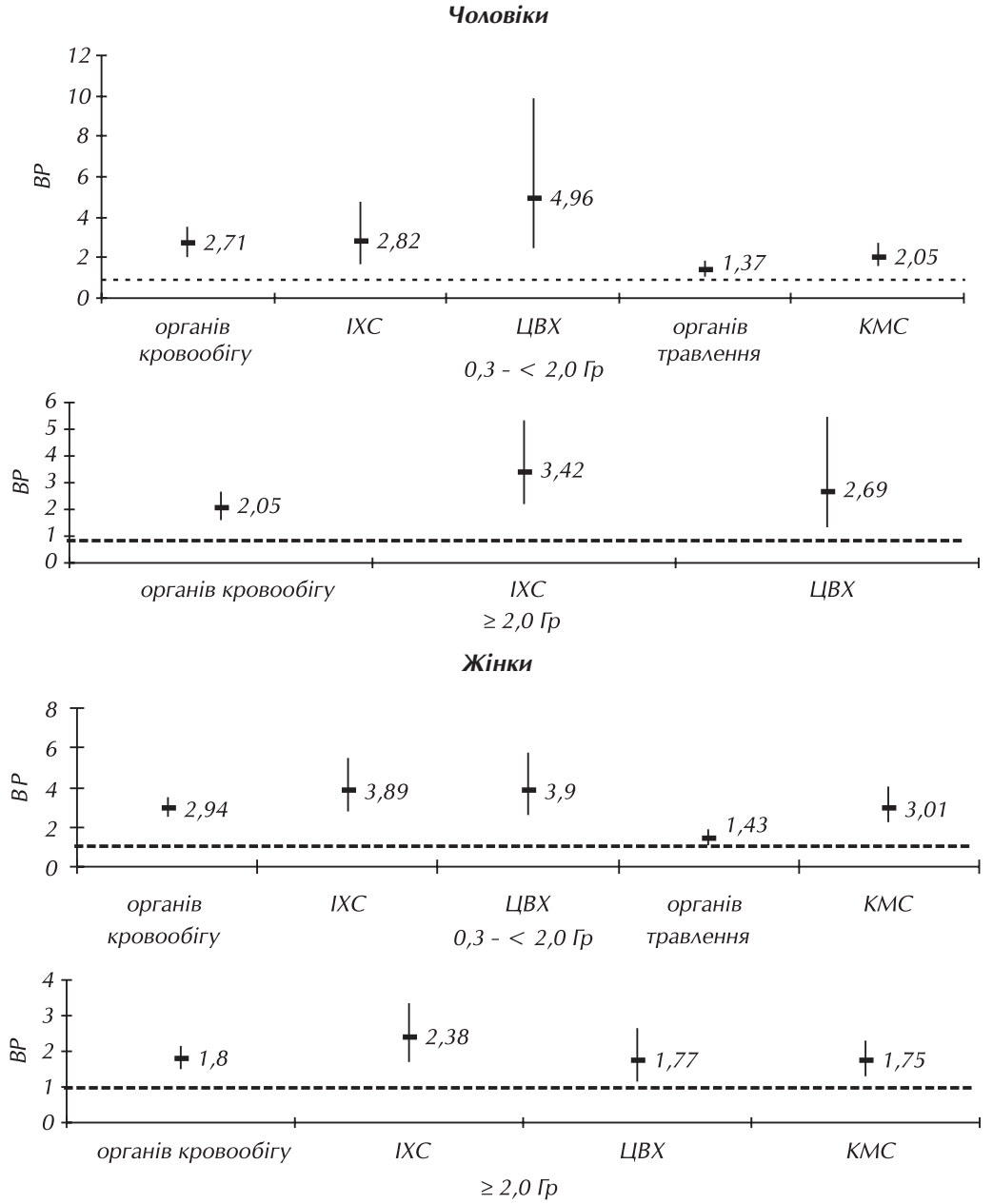


Рисунок 21.9 — Статистично значимі відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення в період 1989-2002 рр. залежно від статі і доз опромінення щитоподібної залози. Група порівняння — субкогорта з дозами опромінення < 0,3 Гр.

Аналіз відносного ризику розвитку окремих непухлинних хвороб в залежності від дози опромінення щитоподібної залози і віку показав, що при дозі опромінення щитоподібної залози 0,3–<2,0 Гр порівняно з дозовою підгрупою <0,3 Гр мають місце достовірно значимі ризики розвитку хвороб ендокринної системи, органів кровообігу, у тому числі, ішемічної

хвороби серця в віці 60 років і старше. Достовірно вищий ризик цереброваскулярних хвороб зареєстровано в 50–59- і 60-річних і старше. Навпаки, вірогідно вищий ВР розвитку хвороб органів дихання, травлення, зокрема, печінки та жовчновивідних шляхів — у віці 18–29 років (табл. 21.5).

Таблиця 21.5 — Відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення залежно від віку (на момент обстеження) і дози опромінення щитоподібної залози 0,3–<2,0 Гр порівняно з дозовою підгрупою <0,3 Гр в період 1989–2002 рр.

Клас і нозологічні форми хвороб	МКХ-9	Вік, роки				
		18–29	30–39	40–49	50–59	60 і >
Хвороби ендокринної системи:	240-279	1,11 (0,56-2,20)	1,54 (0,90-2,64)	0,56 (0,94-0,33)	0,79 (1,35-0,47)	3,07 (1,02-9,23)
Хвороби органів кровообігу:	390-459	0,60 (1,55-0,23)	1,45 (0,88-2,39)	0,76 (1,06-0,55)	1,09 (0,81-1,47)	2,15 (1,74-2,67)
- ішемічна хвороба серця	410-414	–	3,83 (0,55-2,68)	0,97 (2,13-0,44)	1,53 (0,91-2,59)	2,72 (1,95-3,81)
- цереброваскулярні хвороби	430-438	0,42 (6,16-0,03)	2,73 (0,35-2,36)	1,53 (0,62-3,77)	2,55 (1,27-5,13)	2,50 (1,23-2,41)
Хвороби органів дихання	460-519	1,33 (1,05-1,68)	0,77 (0,96-0,61)	1,08 (0,84-1,40)	0,57 (0,77-0,42)	1,08 (0,77-1,52)
Хвороби органів травлення:	520-579	2,20 (1,33-3,66)	0,83 (1,22-0,56)	0,72 (1,00-0,52)	0,92 (1,40-0,61)	1,40 (0,91-2,13)
- хвороби печінки, жовчновивідних шляхів та підшлункової залози	571-577	2,94 (1,31-6,57)	0,75 (1,34-0,42)	0,74 (1,18-0,47)	0,89 (1,55-0,51)	1,65 (0,87-3,13)

При збільшенні дози опромінення щитоподібної залози зростають величини достовірного ВР, збільшується число захворювань і вікових груп з вірогідним ризиком. Так, у 60-річних і старше при дозах на щитоподібну залозу ≥2,0 Гр значно вищий порівняно з дозовою групою 0,3–< 2,0 Гр ризик розвитку ендокринної патології, хвороб органів кровообігу в цілому, в тому числі, ішемічної хвороби серця (табл. 21.6).

Таблиця 21.6 — Відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення залежно від віку (на момент обстеження) і дози опромінення щитоподібної залози ≥2,0 Гр порівняно з дозовою підгрупою <0,3 Гр в період 1989–2002 рр.

Клас і нозологічні форми хвороб	МКХ-9	Вік, роки				
		18–29	30–39	40–49	50–59	60 і >
Хвороби ендокринної системи:	240-279	1,64 (0,47-5,72)	1,08 (0,47-2,47)	0,75 (1,44-0,39)	0,28 (0,66-0,12)	3,61 (1,95-9,52)
- цукровий діабет	250	0	0	5,83 (3,51-2,33)	0,75 (2,99-0,19)	1,43 (0,15-13,52)
Психічні розлади	290-319	1,50 (0,17-13,14)	0,26 (1,71-0,04)	4,80 (1,51-15,26)	8,93 (1,66-4,09)	3,81 (0,55-6,13)
Хвороби органів кровообігу:	390-459	0,86 (6,88-0,11)	0,80 (1,87-0,35)	0,61 (0,97-0,38)	1,34 (0,97-1,86)	2,75 (2,22-3,41)
- ішемічна хвороба серця	410-414	0	4,59 (0,52-4,6)	0,96 (2,67-0,34)	1,90 (1,08-3,34)	2,74 (1,93-3,90)

Закінчення табл. 21.6

Клас і нозологічні форми хвороб	МКХ-9	Вік, роки				
		18–29	30–39	40–49	50–59	60 і >
- цереброваскулярні хвороби	430-438	0	2,30 (0,16-33,85)	0,72 (2,84-0,18)	2,34 (1,56-3,23)	3,28 (2,10-5,11)
Хвороби органів травлення:	520-579	2,75 (3,19-4,18)	1,12 (0,66-1,90)	1,04 (0,71-1,53)	1,17 (0,74-1,86)	2,01 (1,31-3,08)
- хвороби печінки, жовчновивідних шляхів та підшлункової залози	571-577	3,01 (1,12-8,23)	0,97 (2,18-0,43)	0,98 (1,72-0,55)	1,16 (0,62-2,14)	2,09 (1,08-4,05)
Хвороби кістково-м'язової системи	710-739	2,40 (0,50-11,67)	1,76 (0,87-3,54)	1,29 (0,83-2,00)	2,26 (1,52-3,37)	2,20 (1,58-3,07)

Підвищується ризик формування захворювань органів травлення, зокрема, хвороб печінки і жовчновивідних шляхів у віці 18–29 років. При вказаному рівні опромінення щитоподібної залози стає вірогідно високим ризик цукрового діабету в 40–49-річних, психічних розладів у 40–49- і 50–59-річних, ішемічної хвороби серця — в 50–59-річних, цереброваскулярних хвороб і хвороб органів травлення — в 60-річних, кістково-м'язової системи — в 50–59 і 60-річних і старше.

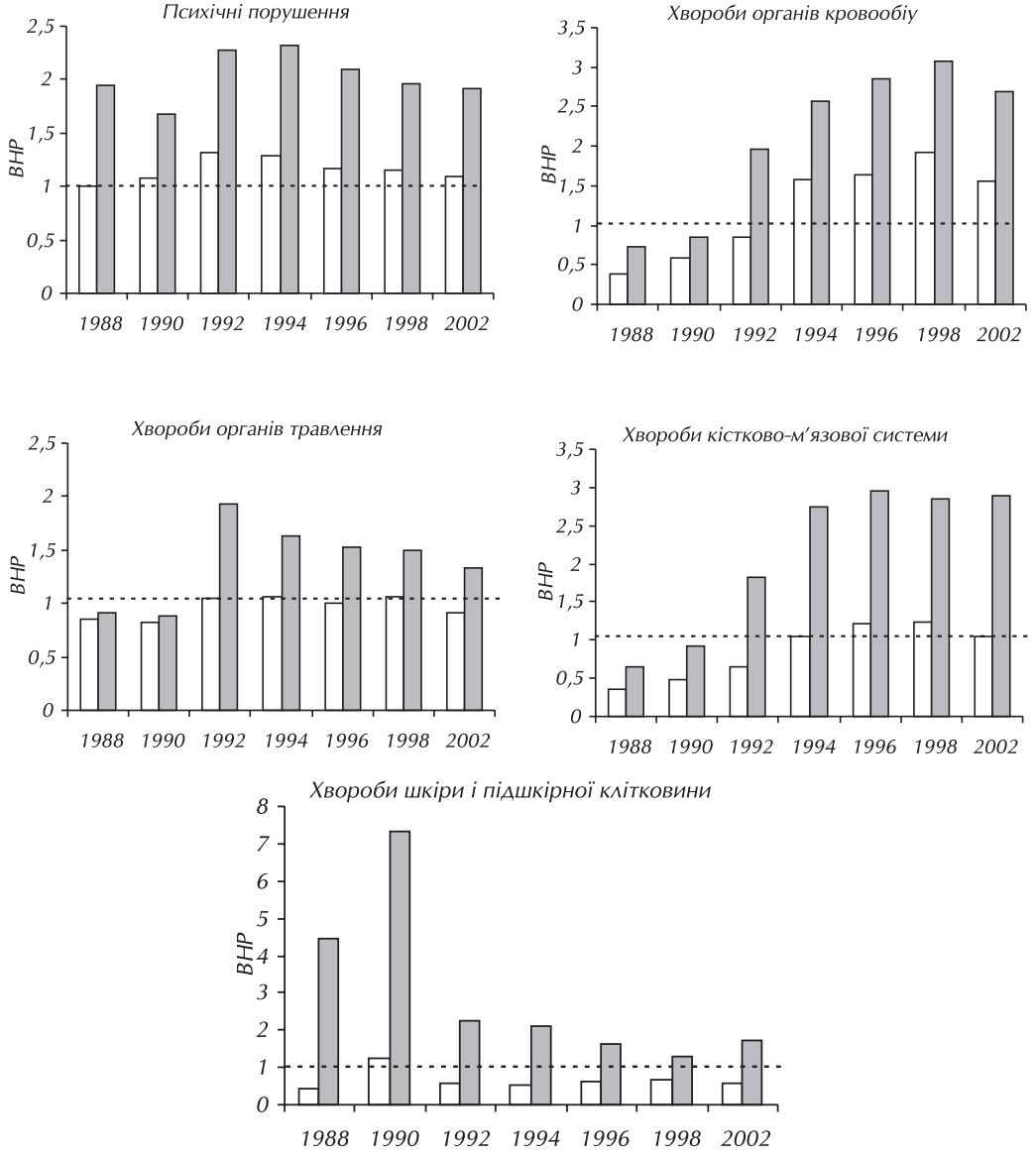
Дослідження зв'язку формування непухлинних захворювань у дорослого евакуйованого населення залежно від доз опромінення щитоподібної залози і часу після опромінення показало, що ризик захворюваності тісно пов'язаний з рівнем доз і часом після опромінення.

На рис. 21.10 представлено динаміку відносного накопиченого ризику за класами хвороб. Як свідчать наведені дані, вірогідно вищий ВНР порівняно з контрольною дозовою підгрупою < 0,3 Гр реєструється як в дозовій когорті 0,3–<2,0 Гр, так і ≥2,0 Гр за класами психічних порушень, органів кровообігу, травлення, кістково-м'язової системи, шкіри та підшкірної клітковини. Разом з тим, більш ранній, статистично триваліший за часом і вищий за величиною ризик реєструється при дозах на щитоподібну залозу ≥2,0 Гр.

При такому дозовому рівні значимий ризик розвитку психічних розладів, хвороб шкіри і підшкірної клітковини реєструється з 1988 р., хвороб органів кровообігу, травлення, кістково-м'язової системи — з 1992 р. Вірогідно вищий ризик формування вказаних класів хвороб в когорті з дозами 0,3–<0,2 Гр зафіксовано пізніше, а саме: психічних розладів — з 1990 р., хвороб органів кровообігу і кістково-м'язової системи — з 1994 р. Статистично значимий ризик розвитку хвороб органів травлення має місце лише в окремі роки спостереження (1992 р., 1994 р., 1998 р.), шкіри і підшкірної клітковини — в 1990 р.

Аналогічна закономірність притаманна ризику формування окремих нозологічних форм хвороб. Дані на рис. 21.11 свідчать про статистично значимий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних хвороб, хронічних хвороб легенів, печінки, жовчновивідних шляхів і підшлункової залози, периферичної нервової системи, виразки шлунку і 12-палої кишки у осіб обох дозових груп. Причому, в дозовій групі ≥2,0 Гр значимий ризик ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних хвороб, хвороб печінки, жовчновивідних шляхів і підшлункової залози, периферичної нервової системи, виразки шлунку та 12-палої кишки зареєстровано з 1992 р., хронічного бронхіту та емфіземи легенів — з 1988 р. В дозовій когорті 0,3–<2,0 Гр порівняно з дозовою підгрупою < 0,3 Гр достовірно вищий ВНР для ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних хвороб, хвороб периферичної нервової системи реєструється пізніше — з 1994 р., виразки шлунку і 12-палої кишки — лише в 1998 р. Проте при вказаному дозовому рівні значимий ризик для хвороб печінки, жовчновивідних

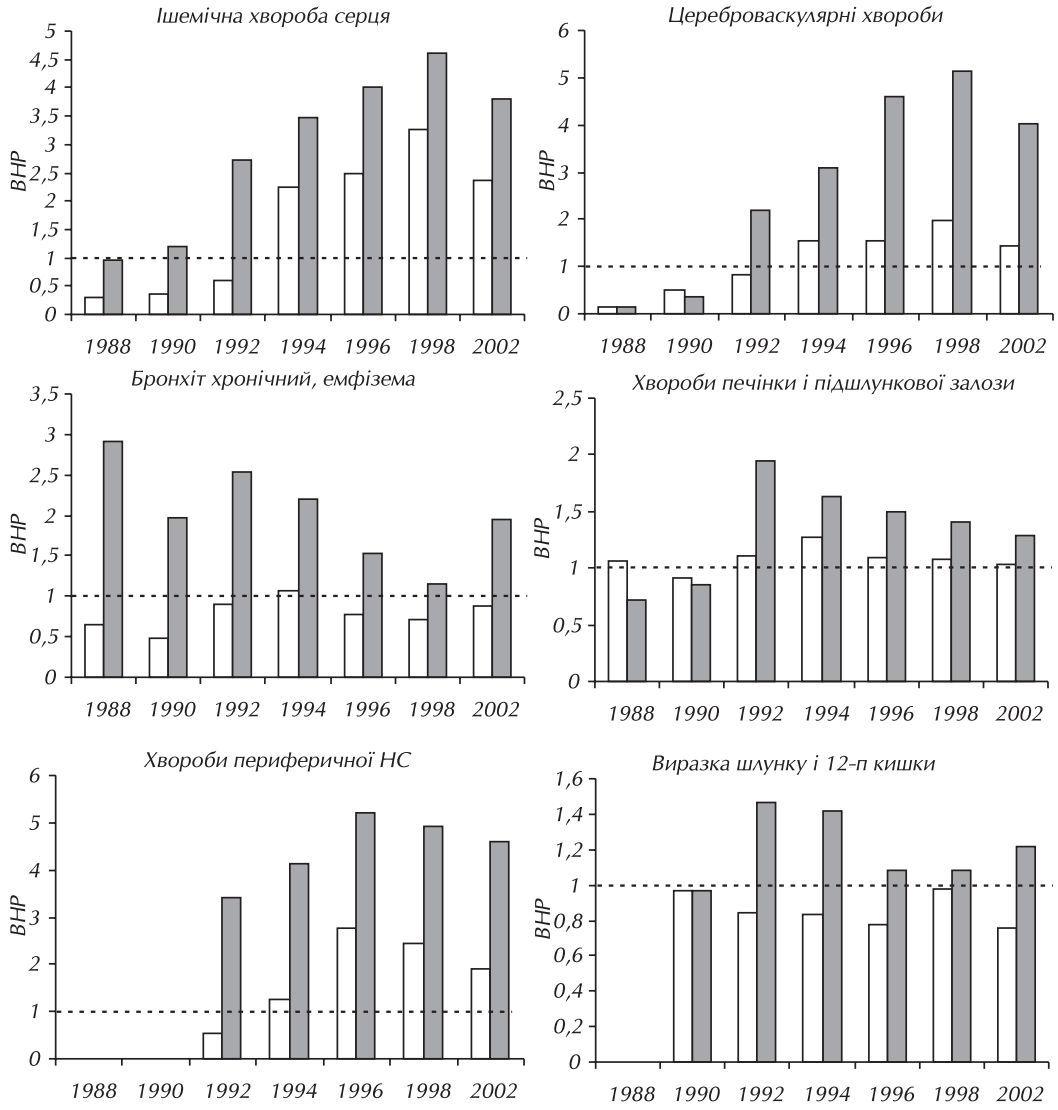
шляхів і підшлункової залози зареєстровано в 1988 р. і в період 1992–2002 рр., що співпадає з часом реєстрації значимого ризику для вказаних хвороб при дозах ≥2,0 Гр.



□ — відношення накопиченого ризику з дозою 0,3–<2,0 Гр до накопиченого ризику з дозою < 0,3 Гр;

■ — відношення накопиченого ризику з дозою ≥2,0 Гр до накопиченого ризику з дозою < 0,3 Гр

Рисунок 21.10 — Порівняльна характеристика показників відносного накопиченого ризику формування окремих класів непухлинних хвороб серед дорослого евакуйованого населення в період 1988–2002 рр. залежно від дози опромінення щитоподібної залози



□ — відношення накопиченого ризику з дозою 0,3–<2,0 Гр до накопиченого ризику з дозою < 0,3 Гр;

■ — відношення накопиченого ризику з дозою ≥2,0 Гр до накопиченого ризику з дозою < 0,3 Гр

Рисунок 21.11 — Порівняльна характеристика показників відносного накопиченого ризику формування окремих нозологічних форм хвороб серед дорослого евакуйованого населення в період 1988–2002 рр. залежно від дози опромінення щитоподібної залози

Таким чином, на основі аналізу ВНР можна зробити висновок, що у евакуйованих з дозами опромінення щитоподібної залози ≥2,0 Гр реєструється більш ранній, триваліший за часом і вищий за величиною ризик формування окремих класів (психічних порушень, хвороб органів кровообігу, травлення, шкіри і підшкірної клітковини, кістково-м'язової

системи), а також нозологічних форм хвороб (периферичної нервової системи, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярної патології, виразки шлунку і 12-палої кишки, хронічного бронхіту з емфіземою легенів).

Оцінюючи рівень і динаміку показників накопиченого ризику, можна припустити, що в тих випадках, коли ВНР з окремих класів і нозологічних форм в групах дослідження є достовірним упродовж усього періоду спостереження, або величина зростає з часом, прогностично є негативною ознакою з точки зору подальшого розвитку конкретного захворювання. Особливо несприятливою виглядає група з дозою ≥2,0 Гр, для якої характерним є вищий ВНР, більш рання за часом його поява і довший термін його реєстрації.

Виходячи з отриманих результатів можна зробити висновок, що евакуйоване населення з дозою на щитоподібну залозу ≥2,0 Гр є групою підвищеного ризику формування хвороб органів кровообігу, травлення, психічних розладів, шкіри і підшкірної клітковини, кістково-м'язової системи. Серед хвороб органів кровообігу особливо високий ризик формування цереброваскулярної патології та ішемічної хвороби серця. Відносно високого ризику розвитку цереброваскулярної патології і ішемічної хвороби серця у постраждалих у віддаленому післяаварійному періоді наші дані співпадають з результатами дослідження [35] по Білорусі.

При цьому підкреслюється атиповість клінічного перебігу цих захворювань. Так, особливістю перебігу ішемічної хвороби серця є відносна рідкість типової стенокардії напруги, превалювання аритмічних форм та серцевої недостатності, низька толерантність до фізичних навантажень. Для захворюваності на цереброваскулярні хвороби характерним є ранній роз виток, тяжкий прогредієнтний перебіг з формуванням психічних розладів і швидкої соціальної дезадаптації [36, 37]. За даними клінічних досліджень у постраждалих через 3–5 років після аварії при дозах 0,3–0,7 Гр зареєстровані попередники розвитку цереброваскулярної недостатності, механізм яких пов'язують з розладами нейро-ендокринної регуляції і метаболізму [38, 39].

Серед хвороб органів дихання спостерігається підвищений ризик хронічних неспецифічних хвороб легенів, хвороб органів травлення, особливо захворювань печінки і підшлункової залози, виразки шлунку і 12-палої кишки, нервової системи і органів чуття, у т.ч. хвороб периферичної нервової системи.

Варто відмітити, що такого напрямку дослідження проводяться вперше, тому вони потребують продовження, так як нові дані зможуть доповнити і уточнити зроблений висновок. Це, в свою чергу, пов'язано з необхідністю ретроспективного відновлення індивідуальних доз серед евакуйованого населення, як одного з основних вимог для визначення дозозалежних ефектів.

21.1.2.2 Ризики розвитку непухлинної захворюваності в дорослого евакуйованого населення під впливом доз зовнішнього опромінення всього тіла

Для дослідження зв'язку формування непухлинних захворювань з дозами зовнішнього опромінення всього тіла, за даними КЕР (1134 осіб), розраховували відносні ризики (ВР) формування непухлинної захворюваності в дозових субкогортах 0,05–0,099 Гр; 0,10–0,15 Гр; 0,25–0,5 Гр порівняно з дозовою субкогортою <0,05 Гр. Отримані дані показали, що в різних дозових групах достовірний зв'язок з дозами мають неоднакові форми захворювань, причому спостерігається закономірне зростання ВР при збільшенні рівня опромінення. Так, в субкогорті з дозами 0,05–0,099 Гр достовірне перевищення встановлено для хвороб вуха (ВР = 1,67; ДІ = 1,21;2,23), цереброваскулярної патології (ВР = 1,42; ДІ = 1,05;2,00), хронічного бронхіту (ВР = 2,08; ДІ = 1,33;3,49). При опроміненні 0,1–0,15 Гр значимий зв'язок виявле-

но для хронічних хвороб печінки (ВР = 3,3; ДІ = 1,59;7,05), опроміненні 0,25–0,5 Гр — для тироїдиту (ВР = 3,9; ДІ = 1,02;14,8) (рис. 21.12).

Як видно з рис. 21.12, значення ВР в субкогорті евакуйованих з дозами 0,05–0,099 Гр коливаються в межах 1,67–2,08; з дозами 0,1–0,15 Гр — ВР підвищуються до 3,3, а опромінені дозами 0,25–0,5 Гр — до 3,9.

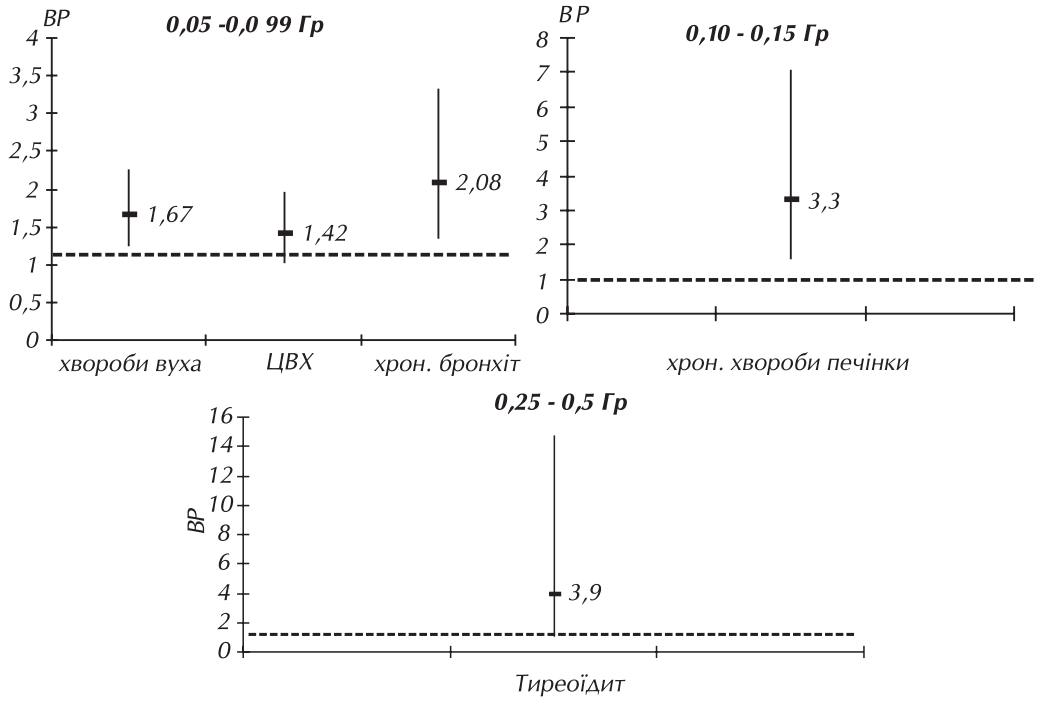


Рисунок 21.12 — Статистично значимі відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб в когорті дорослих на момент аварії евакуйованих за даними поглибленого клініко-епідеміологічного обстеження залежно від доз зовнішнього опромінення всього тіла (контроль-субкогорта з дозами <0,05 Гр)

При визначенні ризиків формування непухлинних хвороб в залежності від дози і віку виявлені аналогічні закономірності. В різних вікових групах з дозами опромінення мають достовірний зв'язок також неоднакові форми захворювань (рис. 21.13).

Так, у евакуйованих віком 18–39 років при дозах 0,05-0,099 Гр достовірний ризик встановлено для хвороб вегетативної нервової системи (ВР = 1,61; ДІ = 1,1;2,4) і хронічного бронхіту (ВР = 2,36; ДІ = 1,05;5,3). При дозах 0,10–0,15 Гр в даному віці значиме перевищення ризику виявлено також для жовчнокам'яної хвороби. Величина ризику при цьому зростає до 7,33 (ДІ = 2,7;19,8). У евакуйованих 40–49-річного віку статистично значимі відносні ризики встановлено для хвороб вуха, як при дозах 0,05-0,099 Гр, так і 0,10–0,15 Гр. Величина ВР зі збільшенням дози також зростає з 2,02 (ДІ = 1,02;3,39) до 2,48 (ДІ = 1,08;5,71). У осіб 50 років і старше при дозах 0,10–0,15 Гр достовірний ВР на відміну від 40–49-річних зареєстровано для хронічних хвороб печінки. Значення показника ВР досягає 6,37 (ДІ = 1,8;22,8).

Таким чином, приведений матеріал свідчить про можливий достовірний зв'язок розвитку окремих непухлинних хвороб у дорослого евакуйованого населення з дозами зовнішнього опромінення всього тіла та опромінення щитоподібної залози.

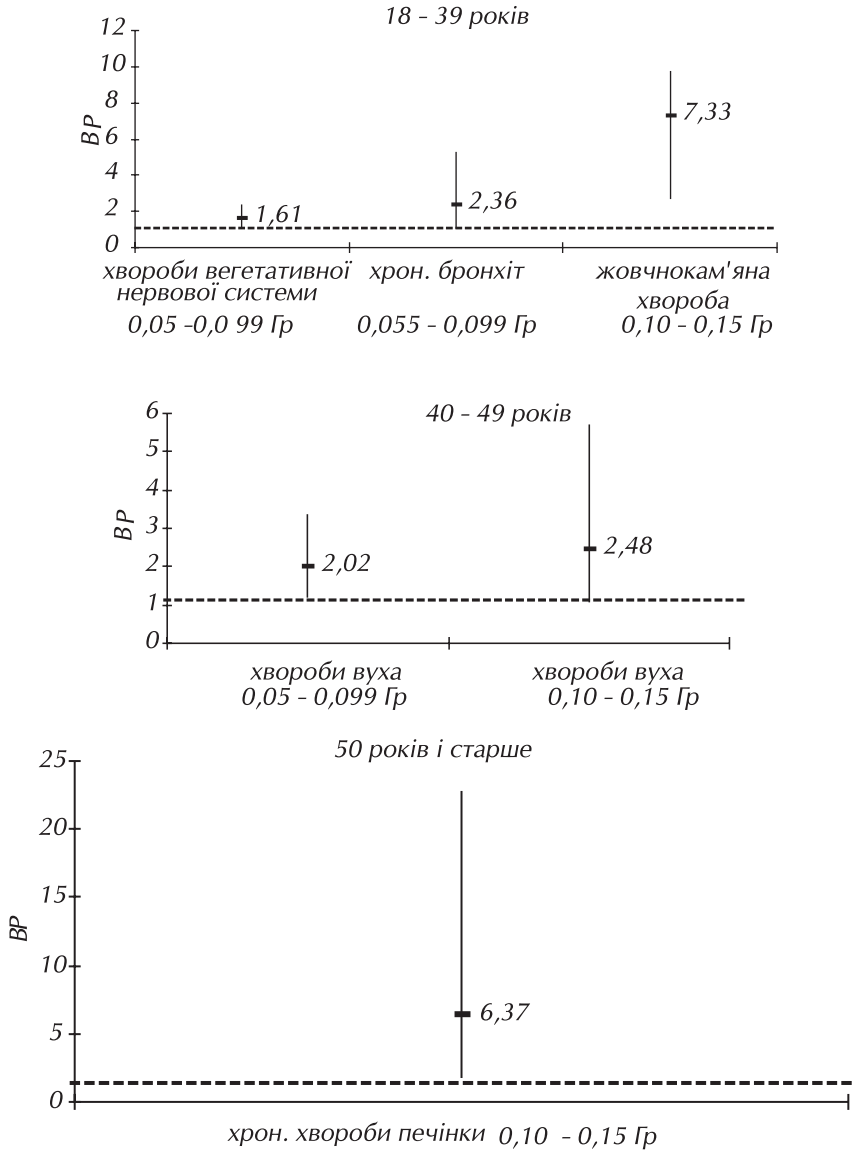


Рисунок 21.13 — Статистично значимі відносні ризики розвитку окремих непухлинних хвороб в когорті евакуйованих різного віку (на момент аварії) з урахуванням дози зовнішнього опромінення всього тіла за даними поглибленого клініко-епідеміологічного обстеження

Варто при цьому підкреслити, що визначення відносного ризику — це перший етап епідеміологічного аналізу, який свідчить лише про можливість значимого зв'язку між дозою опромінення та формуванням окремих непухлинних хвороб. Наступний етап - встановлення кількісного надлишкового (ексцесу) ризику їх розвитку. Тому подальший моніторинг здоров'я евакуйованих і визначення ексцесу ризиків - абсолютного, відносного, атрибутивного — відносяться до пріоритетних напрямків.

21.1.3 Динаміка смертності від непухлинних хвороб дорослого евакуйованого населення в післяевакуаційному періоді

Смертність, як найбільш достовірний і важливий показник стану здоров'я, об'єктивно відображає тенденції його змін в різних групах населення. На сьогодні опубліковані чисельні наукові праці з аналізом показників смертності постраждалого внаслідок Чорнобильської катастрофи населення. Переважно аналіз смертності проведено серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС [40, 41, 42] та населення, яке проживає на радіоактивно забруднених територіях [43, 44, 45]. Смертність евакуйованого населення практично не висвітлена, хоча актуальність даного питання безперечна.

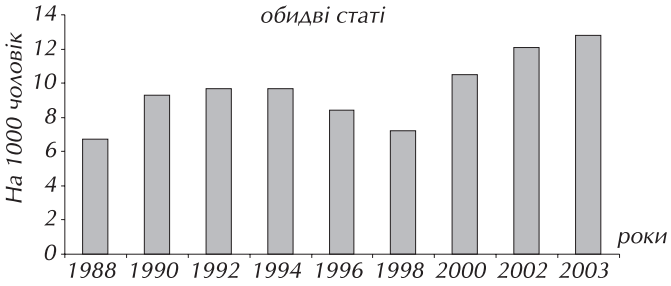


Рисунок 21.14 — Динаміка смертності дорослого евакуйованого населення в період 1988–2003 рр.

За даними досліджень в динаміці 1988–2003 рр. відзначено поступове збільшення загальної смертності (від усіх хвороб) дорослого евакуйованого населення. У 2003 р. рівень показника проти 1988 р. виріс у 1,9 разів (з 6,69 до 12,84 на 1000 осіб; рис. 21.14). Як видно з рисунка, з 2000 р. спостерігається зростання частоти смертності проти попередніх років.

Тенденції смертності в період 1988–2003 рр. у порівнянні з динамікою смертності дорослої популяції України представлено на рис. 21.15.

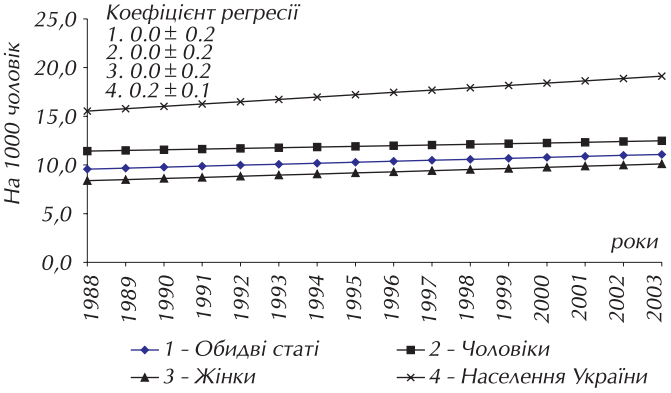


Рисунок 21.15 — Тенденції смертності дорослого евакуйованого населення і дорослої популяції України в період 1988–2003 рр.

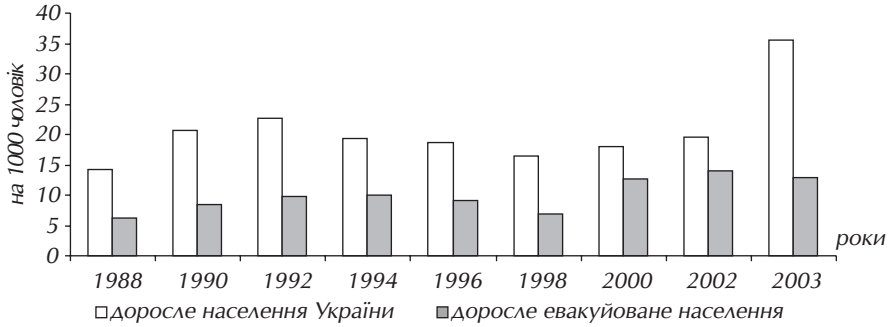


Рисунок 21.16 — Стандартизовані за віком показники смертності дорослого евакуйованого населення і дорослої популяції України в період 1988-2003 рр.

Як видно з рисунка, тенденції зростання смертності більш виражені серед дорослої популяції України. Разом з тим, достовірність відмінностей між показниками відсутня.

Стандартизовані показники смертності евакуйованих також нижчі порівняно з популяційними (див. рис. 21.16).

Серед причин смертності евакуйованих від непухлинних захворювань переважають хвороби органів кровообігу, дихання та травлення (табл. 21.7). З роками спостереження (з 1994 р.) дещо збільшився в формуванні смертності рівень хвороб нервової системи і органів чуття.

Таблиця 21.7 — Найбільш поширені непухлинні захворювання в формуванні смертності дорослого евакуйованого населення в період 1988-2003 рр. за даними ДРУ (на 1000 осіб)

Клас хвороб	Код за МКХ-9	Смертність по роках спостереження			
		1988	1994	2000	2003
Хвороби ендокринної системи	240-279	0,04	0,6	0,02	0,2
Хвороби нервової системи і органів чуття	320-359	0	0,24	1,2	0,24
Хвороби органів кровообігу	390-450	4,7	6,6	6,5	7,3
Хвороби органів дихання	460-519	0,22	0,21	0,42	1,6
Хвороби органів травлення	520-579	0,07	0,15	0,26	1,0

У чоловіків порівняно з жінками в формуванні смертності зареєстровано вищий рівень хвороб органів кровообігу (5,9–10,6‰ проти 3,94–8,12‰ у жінок), органів дихання (0,28–1,65‰ проти 0,18–1,58‰). Вищою також виявилась частота хвороб органів травлення (0,09–1,08‰ проти 0,06–1,02‰), нервової системи і органів чуття, максимальний рівень яких у чоловіків становив 1,45‰, у жінок 1,14‰.

На всіх етапах дослідження рівень смертності чоловіків вищий, ніж жінок, майже у 1,5 рази (рис. 21.17).

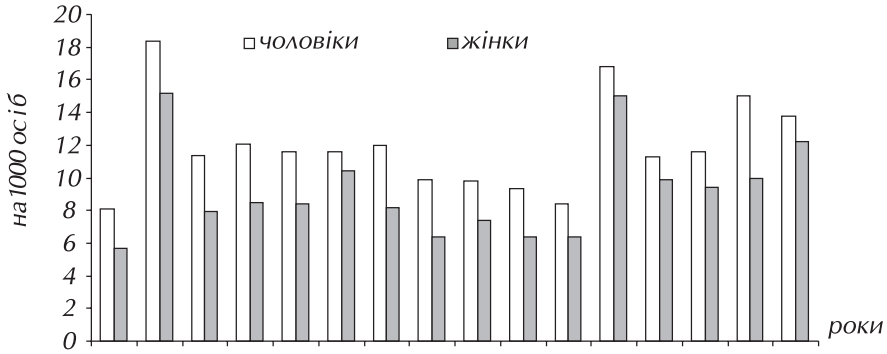


Рисунок 21.17 — Динаміка смертності дорослого евакуйованого населення залежно від статі в період 1988–2003 рр.

Встановлено, що досліджувані показники смертності зростають з віком (табл. 21.8). В когорті в цілому частота смертності в кожному наступному віковому (на момент обстеження) періоді життя в 2 і більше разів вища порівняно з попереднім.

Упродовж 1988–2003 рр. відзначено збільшення смертності в кожній віковій групі. Максимальні значення в віці 15–17 та 18–29 років становили 3,5‰ відповідно у 1999 і у 2003 рр., у 30–39 років — 3,9‰ у 1999 і 2003 рр., у 40–49 років — 5,6‰ у 1991 р., у 50–59 років — 13,3‰ у 1999 р., у 60 років і старше — 61,0‰ у 1999 р. (рис. 21.18).

У чоловіків усіх вікових груп на всіх етапах дослідження показники смертності вищі, ніж у жінок. Найбільша різниця в рівні загальної смертності чоловіків і жінок спостерігається

в осіб 40–59 років. У 15–17-річних, навпаки, в окремі роки частота смертності жінок дещо вища порівняно з чоловіками. Така картина має місце і у 18–29-річних.

Таблиця 21.8 – Динаміка смертності дорослого евакуйованого населення залежно від статі та віку в період 1988-2003 рр. (на 1000 осіб)

Вік, роки	Стать	Роки спостереження															
		1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
15-17	Ч	0	0	0	1,4	1,5	1,0	3,8	0	1,3	1,8	2,2	2,8	1,42	1,4	1,2	0
	Ж	0	1,6	0	0	0	2,1	2,5	0	0	0	0	4,1	1,84	2,1	0	0
18-29	Ч	0,93	1,6	1,6	2,3	1,7	1,4	0,43	1,7	1,6	1,7	1,1	1,0	1,7	3,3	2,0	3,8
	Ж	0,61	1,4	1,0	1,2	0,61	1,1	1,0	1,1	1,2	0,86	0,89	1,2	0,38	1,1	0,51	3,2
30-39	Ч	1,5	3,1	2,5	2,5	4,1	1,9	4,7	5,6	1,5	3,6	2,4	7,4	3,0	3,8	3,1	3,0
	Ж	0,29	0,85	0,51	0,25	0,78	1,3	1,1	1,5	1,5	1,1	0,70	1,8	1,0	0,27	1,9	4,6
40-49	Ч	4,9	4,2	6,0	7,9	6,6	5,2	4,0	6,5	6,8	6,3	8,2	8,5	5,2	6,2	10,4	8,7
	Ж	2,0	3,9	1,8	3,6	2,1	2,5	2,3	3,0	3,1	2,0	1,4	1,6	1,8	1,4	2,5	3,5
50-59	Ч	8,2	15,3	11,6	9,1	10,7	15,1	15,4	8,8	15,1	10,8	13,2	24,0	14,4	13,0	17,0	17,8
	Ж	3,3	8,0	2,8	7,5	4,0	5,1	5,1	5,4	5,1	5,2	6,3	5,1	4,2	6,2	4,8	9,3
60 і >	Ч	29,0	67,1	36,3	39,6	40,1	37,7	40,3	34,0	33,8	30,9	24,9	65,6	37,6	39,4	51,1	43,2
	Ж	16,9	42,3	22,7	22,2	26,7	29,8	26,0	19,8	24,2	20,3	20,8	58,6	32,7	30,9	33,3	34,3

В різні вікові періоди життя формування смертності від непухлинних хвороб евакуйованих зумовлюється неоднаковими класами і нозологічними формами. Найбільш поширеною причиною смерті є хвороби органів кровообігу. Проте, їх більш помітний внесок спостерігається з 40-річного віку. Починаючи з 40 років, збільшується також внесок хвороб органів дихання та травлення. На відміну від вищезазначеного у наймолодшій віковій групі (15–17 років) набільш поширеними причинами смерті були хвороби ендокринної системи, зокрема, щитоподібної залози та хвороби нервової системи і органів чуття. У формуванні смертності цієї вікової групи доволі помітним також є внесок хвороб органів дихання, травлення і сечостатевої системи.

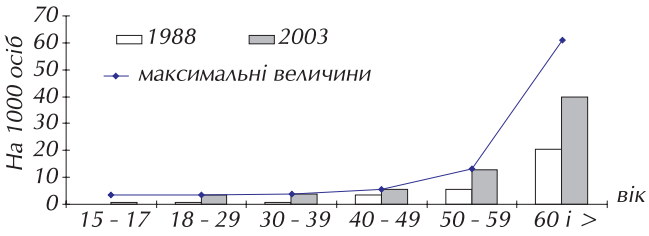


Рисунок 21.18 – Динаміка смертності дорослого евакуйованого населення залежно від віку

Відмінний характер формування смертності молодшого контингенту в порівнянні зі старшими віковими групами може бути пов'язаний з більшою їх чутливістю до іонізуючого випромінювання. Варто при цьому враховувати, що група 15–17 років була сформована з осіб, опромінених у дитячому віці. Підвищену чутливість дітей і підлітків порівняно з людьми старшого віку до опромінення підкреслюють [46, 47]. Дослідженнями [46] показано, що у дітей з дозами на щитоподібну залозу 2,0 Гр і більше з 1989–1991 рр. на фоні гормонального і імунного дизбалансу відмічається збільшення ризику розвитку патології щитоподібної залози, органів дихання, травлення, нервової, серцево-судинної, гемопоетичної та імунної систем, які в подальші терміни мали тривалий, рецидивуючий перебіг і стійку резистентність до проведеної терапії.

Спостерігається особливо висока радіочутливість центральної нервової системи з розвитком стійких нервово-психічних порушень і психо-фізіологічних відхилень при помірних дозах зовнішнього опромінення всього тіла [48].

Важливим питанням, яке на даному етапі не знайшло в цьому розділі відповідного відображення, є вивчення дозової залежності формування смертності у евакуйованого контингенту. Відсутність таких досліджень зумовлена недостатньою чисельністю когорти евакуйованих з наявністю різного рівня індивідуальних доз опромінення. Тому для остаточних висновків стосовно впливу доз опромінення на частоту смертності необхідні додаткові дослідження, які потребують перш за все ретроспективного відновлення індивідуальних доз опромінення [49, 50, 51]. На сучасному етапі це пов'язано зі значними фінансовими затратами, розробкою нових технологій. Але перспективність такого напрямку досліджень безумовна, так як тільки з недавніх часів (через 40 років після опромінення) отримали визнання результати про зв'язок смертності від непухлинних хвороб з дозами іонізуючого випромінювання [52, 53, 54]. При цьому результати свідчать, що достовірний надлишковий ризик смерті від непухлинних хвороб у осіб, які пережили атомне бомбардування м. Хіросима і Нагасакі, реєструється у більш молодих і при нижчих дозах опромінення. Наприклад, у опромінених у віці до 40 років відносний ризик смерті від хвороб органів дихання відмічається при дозах 0,01–0,49 Гр і більше, а в віці старше 40 років — 3 Гр і більше; ризик смерті від хвороб органів травлення — відповідно при 0,5–0,99 Гр і 4 Гр і більше. Така особливість характерна також для хвороб органів кровообігу.

Більшість вітчизняних досліджень залежність смертності від радіаційного впливу [55, 56, 57] заперечують. Можливо це пов'язано з обмеженістю часу після аварії на Чорнобильській АЕС. На можливість існування такої думки свідчать дані [58], отримані в результаті спостережень за опроміненим в 50-і роки минулого століття населенням з прибережних районів річок Теча та Ісеть, у якого встановлено надлишкову смертність дітей у віці до одного року на момент опромінення при сумарних дозах внутрішнього і зовнішнього опромінення всього тіла понад 80-350 мЗв. Імовірність смерті при опроміненні всього тіла становить (22–37) 10^3 $Зв^{-1}$ за 6 років.

Наведені дані свідчать, що для остаточних висновків про зв'язок смертності евакуйованого населення з впливом доз опромінення необхідним є продовження моніторингу здоров'я з накопиченням ретроспективно відновлених індивідуальних доз опромінення.

Висновок

Узагальнюючи результати дослідження, можна зробити висновок про незадовільний стан здоров'я дорослого населення, евакуйованого з м. Прип'яті і 30-км зони Чорнобильської АЕС в післяевакуаційному періоді. З 1988 по 2003 рр. відмічено зростання поширеності непухлинних хвороб майже в 5 разів (з 631,5 до 3037,2 випадків на 1000 осіб), вперше виявлених хвороб — у 3 рази (з 377,4 до 1104,5 випадків на 1000 осіб). З 1991–1992 рр. захворюваність дорослих евакуйованих перевищує аналогічні показники дорослого населення України. Найбільшого зростання серед евакуйованих зазнали хвороби нервової системи і органів чуття, травлення, сечостатевої, ендокринної та кістково-м'язової систем. В структурі непухлинної захворюваності провідне місце посідають хвороби органів дихання, травлення, нервової системи і органів чуття, кровообігу, кістково-м'язової системи.

Зростання хронічної непухлинної захворюваності серед дорослого евакуйованого населення на різних етапах післяевакуаційного періоду було відзначено також раніше [59, 60, 61].

Встановлено, що формування окремих класів і нозологічних форм непухлинних хвороб серед евакуйованих достовірно залежить від дози зовнішнього гама-опромінення всього тіла

та дози опромінення щитоподібної залози. При цьому, статистично значущі ризики реєструються при дозах менших за 1 Гр, зокрема, дозах зовнішнього опромінення всього тіла, що перевищують 0,05 Гр, щитоподібної залози — 0,3 Гр. Спостерігається зростання відносних ризиків при збільшенні рівня опромінення.

Упродовж 1988–2003 рр. рівень смертності дорослого евакуйованого населення зріс з 6,7 (1988 р.) до 12,8 (2003 р.) випадків на 1000 осіб. Смертність чоловіків майже в 1,5 рази вища проти відповідних показників смертності жінок. Основна причина смертності — хвороби органів кровообігу, в структурі яких найвагомішими є цереброваскулярна патологія та ішемічна хвороба серця. На сьогодні загальний рівень смертності евакуйованих не перевищує смертність дорослого населення України.

Достовірний зв'язок розвитку окремих непухлинних хвороб від впливу доз опромінення не свідчить, однак, про виключну їх роль в формуванні непухлинної захворюваності евакуйованих. Авторами накопичено матеріал про комплексний вплив радіаційного і нерадіаційних (соціально-економічних, медико-демографічних, побутових, поведінкових і інш.) чинників [62, 63]. Проте, для отримання остаточної відповіді про вплив та внесок радіаційного і нерадіаційних чинників в формування непухлинної захворюваності евакуйованого контингенту необхідні подальші епідеміологічні дослідження. Поряд з цим важливим є посилення профілактичних заходів щодо попередження хронічних непухлинних захворювань серед постраждалих, зменшення смертності від цих хвороб та продовження тривалості життя. Реалізація поставлених завдань належить до пріоритетних заходів в програмі мінімізації наслідків Чорнобильської катастрофи [64].

ЛІТЕРАТУРА

1. Десять лет после аварии на Чернобыльской АЭС: Национальный доклад Украины. — К.: Минчернобыль, 1996. — 210 с.
2. *Репин В.С.* Ретроспективная реконструкция доз и оценка роли отдельных факторов в облучении жителей, эвакуированных из тридцатикилометровой зоны после аварии на ЧАЭС. // Пробл. Чорнобильської зони відчуження. — 1996. — Вип. 1. — С. 108–134.
3. *Чумак В.В.* Ретроспективна дозиметрія зовнішнього опромінення когорт, що зазанали впливу радіації у гострий період великої комунальної аварії. — Автореферат дис....д-ра біол. наук. — К., 2000. — 38 с.
4. Социальная и психологическая адаптированность переселенцев в отдаленный период после аварии на ЧАЭС / *В.А. Прилипко, В.И. Федорченко, Ю.Ю. Озерова* и др. // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Вып. 3. — № 1–2. — С. 277–278.
5. *Буглова Е.Е.* Радиационно-гигиеническая эффективность защитных мероприятий в Беларуси после Чернобыльской аварии и анализ риска стохастических эффектов у различных категорий пострадавших. - Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Минск, 1998. — 34 с.
6. Социально-психологические последствия аварии на ЧАЭС и пути смягчения их влияния на здоровье населения / *Т.В. Архангельская, А.Н. Либерман, Е.В. Иванов и др.* // Пробл. смягчения последствий Чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. семинара, Брянск, 1993. — М., 1993. — Ч. 1. — С. 142–144.
7. *Панченко В.И., Прилипко В.А.* Особенности социально-психологического портрета переселенцев и жителей загрязненных территорий постчернобыля // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. науч. конф., Киев, 24-28 мая 1995 г.– К., 1995. — С. 150.
8. *Шиган Е.Н.* Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. — М.: Медицина, 1986. — 207 с.
9. Методика эпидемиологического мониторинга общих соматических заболеваний взрослого населения, пострадавшего вследствие аварии на ЧАЭС. — Методические рекомендации. — К., 1993. — 40 с.
10. *Фролькис В.В.* Старение и возрастная патология. // Ж. АМН Украины. — 1995. — Т. 1, №1. — С. 15–25.
11. *Фролькис В.В.* Биология старения — 40 лет спустя // Проблемы старения и долголетия. — 1998. — Т. 7, № 3. — С. 207–214.
12. *Зедгенидзе Г.А.* Радиация, процессы старения и продолжительность жизни // Биология старения. — Л.: Наука, 1982. — С. 130–140.

13. *Ахаладзе М.Г., Єна Л.М., Чаяло П.П.* Темпи старіння і чинники, що його формують, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС: результати поперечних і лонгитудинальних досліджень // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації. — К., 1997. — С. 15–17.
14. *Гурницкая З.Л., Иераплов А.И.* Современные представления о действии малых доз радиации // Здравоохр. Киргизии. — 1989. — № 5. — С. 60–64.
15. *Руднев М.И.* Концепция механизма биологического действия малых уровней радиации // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИОЭКОС, 1999. — Т. 3. — С. 5–9.
16. *Федорцева Р.Ф., Степанов Р.П., Бычковская И.Б.* К проблеме отдаленных последствий аварии на ЧАЭС. Необычные эффекты малых доз радиации // Int. J. Rad. Med. — 2001. — Vol. 3, №1–2. — P. 306.
17. Заболевания лейкемией и раком щитоподібной железы среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: оценки радиационного риска (1986–1995 гг.) / *V.K. Ivanov, A.F. Tsyb, A.I. Gorsky et al.* // Radiat. Environ Biophys., 1997. — Vol. 36. — P. 9–16.
18. *Гуськова А.К.* Десять лет после аварии на ЧАЭС (ретроспектива клинических последствий и мер по преодолению последствий) // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1997. — № 1. — С. 5–12.
19. Анализ эффектов действия малых доз ионизирующего излучения / *РВ. Ставицкий, Л.А. Лебедев, А.В. Мехеечев, Т.В. Жанина* // Мед. техн. — 2002. — № 2. — С. 37–43.
20. Радіаційно індуковані ризики розвитку вестибулярної дисфункції у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / *В.О.Бузунов, П.А. Федірко, Н.С. Міщанчук, Н.І. Стрій* // Вісник наукових досліджень.- 2005. — № 1. — С. 98-100.
21. *Бузунов В.О., Стрій Н.І., Федірко П.А.* Кількісна оцінка впливу радіаційного опромінення на захворюваність ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи на вегето-судинну дистонію // Довкілля та здоров'я. — 2005. — № 2 (33). — С. 42–44.
22. *Preston D.* New findings of long-term radiation effects among atomic bomb survivors and the need for animal experiments. // Biometrics, 1988. — Vol.48, № 2. — P. 32–33.
23. Doze-response analysis for the cohort of liquidators of consequences of the Chernobyl catastrophe: Abstr. 11-th European Congress of Radiology, Vienna, March 7–12, 1999 / *E.A. Djomina, D.A. Kljushin, Y.I. Petunin, K.P. Ganina* // Eur. Radiol. — 1999. — Vol.9, № 1. — P. 39.
24. *Пирогова О.Я., Краснікова Л.І.* Ризики розвитку непухлинної захворюваності у дорослого евакуйованого населення під впливом доз опромінення // Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз: Матер. Міжнар. конф., Київ, 22–24 березня 2005. — К., 2005. — С. 96.
25. *Терещенко В.М., Бузунов В.О., Стрій Н.І.* Епідеміологічний аналіз відносного ризику розвитку деяких форм хвороб системи кровообігу в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (перші марзеєвські читання), 21–22 квітня 2005 р. — К., 2005. — С. 165–167.
26. *Краснікова Л.І.* Зв'язок непухлинної захворюваності з нерадіаційними факторами і дозою зовнішнього опромінення всього тіла // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України (перші марзеєвські читання), 21–22 квітня 2005 р. — К., 2005. — С. 142–143.
27. *Чебан А.К.* Нестохастические тиреоидные эффекты Чернобыльской катастрофы // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. конф., Киев, 1-6 июня 1998. — К., 1998. — С. 406–407.
28. *Войчулене Ю.С.* Епідеміологічний аналіз вікових особливостей захворюваності учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. на непухлинні форми хвороб щитоподібної залози // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 42. — С. 291–298.
29. Особливості функціонування тироїдної системи дітей, народжених від учасників ліквідації аварії на ЧАЕС / *О.Я. Боярська, О.В. Копилова, С.К. Гаєва, О.А. Степаненко* // Радіобіологічні ефекти: мінімізація, прогноз: Матер. міжнар. конф., Київ 22–24 березня 2005 р. — К. — 2005. — С. 73–74.
30. *Чебан А.К.* Нестохастические эффекты облучения щитоподібной железы после Чернобыльской катастрофы // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Вып. 3. — № 1-2. — С. 312.
31. *Войчулене Ю.С.* Аналіз захворюваності УЛНА 1986-1987 рр. на непухлинні хвороби щитоподібної залози в залежності від дози зовнішнього опромінення всього тіла // Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз: Матер. міжнар. конф., Київ, 22–24 березня 2005 р. — К., 2005. — С. 76.
32. *Денисенко І.Т., Шульженко О.Ф.* Медичні та радіобіологічні наслідки Чорнобильської катастрофи — сучасне та майбутнє // X Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств: Тези доп., Чернівці, 26–28 серпня 2004 р. — Чернівці — Київ — Чікаго, 2004. — С. 47–48.
33. *Красникова Л.И.* Эпидемиологический анализ рисков неопухолевой патологии у участников ЛПА и эвакуированного населения с учетом радиационного и нерадиационных факторов по данным углубленного клинико-эпидемиологического мониторинга // Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз: Матер. міжнар. конф., Київ 22–24 березня 2005 р. — К., 2005. — С. 85.
34. Оценка риска заболевания острыми лейкозами вследствие ионизирующего излучения у детей, рожденных в год Чернобыльской катастрофы / *В.Д. Дроздова, А.Г. Нощенко, А.Ю. Бондарь, П.В. Замостьян* // Онкология, 1999. — № 2. — С. 94-98.

35. *Корытько С.С., Близнюк А.И., Сиволобова Л.А.* Особенности течения и диагностики ишемической болезни сердца у ликвидаторов // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Вып. 3, № 1–2. — С. 215.
36. *Куликова Т.А.* Цереброваскулярная патология в структуре госпитальной заболеваемости ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз: Матер. міжнар. конф. — К. — 2005. — С. 86.
37. *Чупровская Н.Ю.* Цереброваскулярная патология у пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. конф. –К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. — С. 412–413.
38. Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС на этапе 1986-1990 гг. (основные направления научных исследований) / *В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко, А.А. Чумак и др.* // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 14–18.
39. *Зозуля Ю.А., Винницкий А.Р.* Влияние малых доз ионизирующей радиации на головной мозг: структурные проявления и диагностика // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. науч. конф., Киев, 24–28 мая 1995 г. — К., 1995. — С. 50.
40. *Бузунов В.О., Терещенко В.М., Войчулене Ю.С.* Епідеміологічні дослідження динаміки інвалідності і смертності серед учасників ліквідації Чорнобильської аварії // Гігієна населених місць. — 2002. — Вип. 39. — С. 218–228.
41. *Антипова С.И., Коржунов В.М.* Смертность мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в Беларуси в 1993–1998 гг. // Междунар. ж. радиац. мед. - 2001. — Vol. 3. — No. 1-2. — С. 253.
42. Анализ смертности среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы (период наблюдения 1991–1998 гг.) / *В.К. Иванов, А.Ф., Цыб, Т.П. Шилеева, А.И. Горский* // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2002. — 47 — № 4. — С. 34–42.
43. *Антипова С.И., Бабичевская А.И.* Смертность взрослого населения Беларуси, проживающего на территориях последующего отселения и выехавшего оттуда // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 152–153.
44. Смертность от новообразований и ее вклад в снижение предстоящей продолжительности жизни населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях / *Н.И. Омельянец, С.С. Карташова, Н.Ф. Дубовая, А.Б. Савченко* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 254–255.
45. *Омельянець М.І., Гунько Н.Ф., Дубова Н.Ф.* Медико-демографічний моніторинг стану здоров'я населення радіоактивно забруднених територій України // Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз: Матер. міжнар. конф. — К. — 2005. — С. 95.
46. Медицинские последствия Чернобыльской аварии у детей Украины: итоги 11-летних исследований / *Е.И. Степанова, Т.Я. Галичанская, И.Е. Колпаков, В.Г. Кондрашова* // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Матер. Междунар. конф. - К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. — С. 374.
47. Состояние здоровья подростков, эвакуированных из 30-километровой зоны ЧАЭС и проживающих на контаминованных территориях после Чернобыльской катастрофы / *Е.А. Пирогова, В.А. Бузунов, Г.И. Картушин, Т.Е. Домашевская* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 95-96.
48. *Нягу А.И.* Психоневрологические и психологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 31–32.
49. *Likhtarev I.A., Chumak V.V., Repin V.C.* Retrospective reconstruction of individual and collective external gamma-doses of population evacuated after the Chernobyl accident // Health Physics. — 1994. — Vol. 66, № 6. — P. 643–652.
50. Ретроспективная оценка доз внутреннего облучения жителей контролируемых территорий Украины от изотопов цезия и стронция в 1986 году / *В.С. Репин, Н.Ю. Новак, Л.А. Литвинеци др.* // Чернобыль и здоровье населения: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 25–26 апреля 1994 г. — К., 1994. — Т. 3. — С. 72–74.
51. Основные подходы к ретроспективному восстановлению доз облучения щитоподібной железы / *И.А. Лихтарев, Г.М. Гулько, И.А. Кайро* и др. // Доп. НАН України. — 1995. — № 1. — С. 125–127.
52. Noncancer disease incidence in the atomic-bomb survivors, 1958–1986 / *F.Z. Wong, M.Yamada, H. Sasaki, K. Kodama et al.* // Radiat. Res. — 1993. — Vol. 135. — P. 418–430.
53. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86) / *Y. Shimizu, H. Kato, W.J. Schull, D.G. Hoel* // Radiat. Res. — 1992. — Vol. 130, № 2. — P. 249–266.
54. The effect of diagnostic misclassification on non-cancer and cancer mortality dose response in A-bomb survivors. / *R. Sposto, D.L. Preston, Y. Shimizu, K. Mabuchi* // Biometrics. — 1992. — Vol. 48, № 2. — P. 605–617.
55. *Туков А.Р., Шафранский И.Л.* Оценка здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Атом. энергия. — 1999. — Т. 86, № 3. — С. 232–238, 244.

56. Анализ медико-биологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС для участников ЛПА — сотрудников российского научного центра "Курчатовский институт" / *В.Ф. Шикалов, А.Ф. Усатый, Ю.В. Сивинцев и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2002. — 47. — №3. — С. 23–33.
57. Анализ смертности среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы (период наблюдения 1991-1998 гг.) / *В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, Т.П. Шиляева, А.И. Горский)* // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2002. — Т. 47, № 4. — С. 34–42.
58. *Сауров М.М.* Оценка вероятности летальных эффектов при действии на население ионизирующих излучений. // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2002. — Т. 47, № 5. — С. 5–16.
59. Динамика здоровья взрослого населения, эвакуированного из 30-км зоны и г. Припять / *В.А. Бузунов, Е.А. Пирогова, Е.Е. Прикащикова, Н.П. Стрепко* // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ Био-Экос,1999. — Т. 1. — С. 86–107.
60. Эпидемиологические исследования неопухолевой заболеваемости взрослого населения, эвакуированного из г. Припять и 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС / *В.А. Бузунов, Е.А. Пирогова, В.С. Репин и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Vol. 3, № 3–4. — С. 26-45.
61. *Пирогова О.Я.* Непухлинна захворюваність дорослого населення, яке мешкає після евакуації на умовно чистих та радіоактивно забруднених територіях (епідеміологічне дослідження) // Довкілля та здоров'я.- 2005. - №2. — С. 36–41.
62. Епідеміологічне вивчення непухлинної захворюваності дорослого населення, евакуйованого з зони відчуження Чорнобильської АЕС / *О.Я. Пирогова, В.О. Бузунов, Л.І. Краснікова і інш.* // Гігієна населених місць.- К., 2003. — Вип. 42. — С. 298–302.
63. Основні результати епідеміологічних досліджень непухлинної патології у учасників ліквідації аварії на Чорнобильській атомній електростанції / *В.О. Бузунов, О.Я. Пирогова, В.М. Терещенко та ін.* // Пробл. радіац. мед. радіобіол. — К, 2004. — Вип. 10. — С. 55–62.
64. *Бебешко В.Г., Бузунов В.О., Омельянец М.І.* Радіаційно-гігієнічні та медико-екологічні проблеми у віддалений період після Чорнобильської катастрофи // Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств: Тез. доп., Чернівці, 26-28 серпня 2004 р. — Чернівці-Київ-Чікаго. — 2004. — С. 38.

(В.О. Бузунов, О.Я. Пирогова, Л.І. Краснікова)

21.2. ОЦІНКА ВПЛИВУ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ РАДІАЦІЙНИХ ТА НЕРАДІАЦІЙНИХ ФАКТОРІВ ОТОЧУЮЧОГО СЕРЕДОВИЩА НА ФОРМУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ, ЕВАКУЙОВАНОГО З 30-КМ ЗОНИ ЧАЕС

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції належить до глобальних катастроф. У зоні впливу наслідків аварії опинилися як працівники станції, так і цивільне населення. Серед населення, що постраждало внаслідок аварії, критичну групу становлять діти, які зазнали гострого і хронічного поєднаного впливу радіоізотопів ^{131}I, ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{239}Pu та ін. Крім радіаційного фактору, на стан здоров'я постраждалих впливає велика кількість антропогенних нерадіаційних факторів навколишнього середовища.

Результати попередніх наукових досліджень свідчать про те, що у когорті населення, яке мешкає на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) сільської місцевості, дитяче населення зазнало впливу малих доз іонізуючого опромінення. У 87,8% осіб з когорти постраждалих у дитячому віці накопичена за 10 років ефективна сумарна доза внутрішнього та зовнішнього опромінення становила близько 2 сЗв [[1, 2]]. Доза опромінення щитоподібної залози становила від 3 до 220 сГр [[3, 4]].

Крім того, екологічна ситуація характеризується переважним забрудненням навколишнього середовища сполуками важких металів, що також пов'язане з наслідками аварії. Під час проведення робіт з ліквідації наслідків аварії були застосовані хімічні речовини, зокрема свинець, яким засипали реактор. Під дією високої температури свинець випаровувався і

надходив у навколишнє середовище. При пероральному надходженні він засвоюється організмом дитини на 20% [5, 6]. Таким чином, ймовірно, що постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС зазнали поєднаної дії іонізуючого випромінювання і солей важких металів.

Є окремі роботи про вплив на здоров'я поєднаної дії іонізуючого випромінювання і солей важких металів. Наприклад, за матеріалами експерименту, визначено, що при поєднаній дії γ-випромінювання і свинцю у тварин розвивається стійкий гіпокортицизм [7]. Про поєднаний вплив на організм людини іонізуючого опромінення, хімічних та інших чинників навколишнього середовища свідчать експериментальні та натурні дослідження, виконані у післяаварійний період [8].

За даними літератури, встановлено факт накопичення важких металів в організмі дітей, які проживають в зоні техногенного забруднення навколишнього середовища [9]. Деякі промислові та сільськогосподарські регіони, в тому числі й прилеглі до 30-км зони, за рівнями забруднення грунту свинцем, цинком, марганцем, титаном, міддю та іншими металами на сьогодні є найбільш екологічно несприятливими [10].

Серед постраждалого дитячого населення є діти, які були евакуйовані з населених пунктів (н.п.) сільської місцевості зони відчуження упродовж 20 днів. В подальшому вони увійшли до категорії "евакуйовані з 30-км зони". Опромінення осіб цього контингенту має короткочасний характер. Важливо, що евакуйовані у дитячому віці з сільської місцевості 30-км зони, у своїй більшості були розселені у н.п. 4-ї зони, тобто зони посиленого радіоекологічного контролю і, таким чином, зазнали комбінованого впливу як короткочасного, так і хронічного опромінення. Крім того, спеціальними дослідженнями встановлено, що додатковим фактором впливу на стан здоров'я постраждалого від аварії населення, є евакуація. Евакуація — ефективний засіб зниження зовнішнього і внутрішнього опромінення, але психоемоційне напруження, зумовлене цим крайнім заходом, приводить до тяжкої соціальної травми.

Таким чином, особи, евакуйовані з 30-км зони, зазнали багатофакторного впливу наслідків аварії на ЧАЕС на стан свого здоров'я і можуть становити окрему групу спостереження. Вони склали популяцію осіб, зокрема дітей, які підпали під дію радіоізотопів різної органотропності (^{131}I, ^{137}Cs, ^{90}Sr), що надходили в організм різними шляхами (внутрішнє та зовнішнє опромінення), що відповідає комбінованій дії радіаційного фактору. Водночас, проживання цих дітей на територіях, забруднених хімічними елементами, у т. ч. солями важких металів, призвело до того, що вони підпали під поєднану дію іонізуючого випромінювання та хімічних елементів.

Виходячи з вищезазначеного, у рамках програми науково-дослідних робіт АМН України, було заплановане епідеміологічне дослідження щодо встановлення ефектів впливу на стан здоров'я дітей, евакуйованих з 30-км зони, поєднаної дії радіаційних і нерадіаційних факторів, що виникли внаслідок аварії на ЧАЕС [11].

21.2.1. Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була захворюваність дітей 0–14 років на момент аварії, евакуйованих з 30-км зони, та їх захворюваність; матеріали дослідження — солі важких металів, що є у грунті, дози опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) та ефективні дози опромінення евакуйованих і місцевих жителів відповідного віку; методи дослідження — статистичні, гігієнічні та математичної статистики.

Тип дослідження визначили як проспективний. Провели формування когорти дітей, евакуйованих з 30-км зони, та місцевих жителів Київської області. На території цієї області знаходиться 91% н.п. з тих, населення яких зазнало евакуації. Розподілили дітей на дослідні та контрольну групи за рівнем доз опромінення ЩЗ (ДЩЗ) та інтегрального показника за-

бруднення ґрунту хімічними елементами (F) у місцях їх постійного проживання відповідно до ранжування територій за вищеназваними ознаками.

Розрахували рівень захворюваності у когортах дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, та кумулятивні коефіцієнти захворюваності в дослідних групах.

Дали оцінку ефектам сумісного впливу на захворюваність дітей іонізуючого опромінення та хімічних елементів. Оцінка впливу включала оцінку ризиків за модифікованим стандартизованим відносним ризиком та оцінку рівнів коефіцієнтів захворюваності.

У нашому дослідженні когортою для вивчення стали діти 1972–1986 рр. народження віком 0–14 років на момент аварії, які у 1986 році проживали у сільських н. п. 30-км зони навколо ЧАЕС, та були евакуйовані в сільську місцевість Київської області.

Критерії формування когорти такі:

- 1972–1986 рр. народження;
- проживання на момент аварії в н. п. сільської місцевості 30-км зони;
- проживання на час дослідження у сільській місцевості Київської області;
- облік у Державному реєстрі України (ДРУ) осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Для уточнення даних про кількість осіб з когорти, що на час дослідження проживали на території Київської області, проведено перевірку даних ДРУ в місцях фактичного проживання евакуйованих. Виявлено 3,6 тис. осіб 1972–1986 рр. народження. Етапи формування когорти дітей подано на рис. 21.19.



Рисунок 21.19 — Етапи формування дослідної когорти дітей 1972-1986 рр. народження за чисельністю

Структура когорти за віком та статтю така:

9,4% — діти до 1 року на час аварії, яким у 2000 р. виповнюється 14 років;

20% — Діти 0–4 роки на час аварії;

39% — Діти 5–9 роки на час аварії;

41% — Діти 10–14 роки на час аварії.

52% загальної чисельності когорти — це хлопчики; 48% — дівчатка.

Сформована когорта є представницькою (72%) відносно дитячої популяції евакуйованих із зони відчуження: однорідною за місцем проживання у сільській місцевості Київської області та соціальним статусом (діти 0–14 років на час аварії).

Щодо формування вибірок для дослідження використано метод несуцільного статистичного нагляду. Проведено серійний (гніздовий) відбір груп спостереження — обстежуваних і контрольних. Для обстеження вибрано осіб, евакуйованих з 30-км зони у дитячому віці, які нині проживають у Бородянському, Вишгородському та Макарівському районах. Ці райони компактно розташовані навколо 30-км зони та знаходяться, як і Чорнобиль, в одному геокліматичному регіоні — Південному Поліссі, а саме на Полісській Низовині. Бородянський та Макарівський райони територіально розташовані на Київському Поліссі, Вишгородський своєю правобережною частиною розташований у межах Київського Полісся, лівобережною–Чернігівського Полісся. Геоструктурну основу Полісської Низовини становить північний схил Українського щита, геоморфологічну — морено-зандрова рівнина. Абсолютні висоти цієї території коливаються в межах 135–500 м, клімат значною мірою визначається впливом вологих циклонів. Суттєвих відмінностей за клімато-геоморфологічними характеристиками районів немає [15].

Отримана інформація сприяє зменшенню кількості чинників навколишнього середовища, які підлягають аналізу як ті, що діють на стан здоров'я проживаючих на територіях відібраних районів.

У 1986–1987 рр. на територіях цих районів проживало 1480 евакуйованих дітей. За нашими даними на час дослідження у цих районах проживало 977 осіб дослідної групи, з них 53% хлопчики, 47% дівчатка.

Формування вибірки для контролю проведено з числа місцевих жителів. Відповідно до дослідної вибірки — це особи 1972–1986 рр. народження, з числа яких і визначено контрольну групу дослідження.

Груповою ознакою, що відрізняє дослідну вибірку від контрольної, є вплив іонізуючого випромінювання від аварійного джерела.

Таким чином, сформовані вибірки для дослідження (дослідних і контрольних груп) є однорідними за соціальним статусом (дитяче населення), віком (0–14 років на момент аварії), видом життя (сільське населення) і клімато-географічними умовами, тобто дотримані умови епідеміологічного дослідження щодо однорідності вибірок і різниці за фактором впливу іонізуючого випромінювання від аварійного джерела.

Оцінка стану навколишнього середовища територій Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів Київської області проводилась за матеріалами Держкомгеології, ДГП "Геоінформ", обласного та районних відділів статуправлінь, районних санепідстанцій. Інформація була викопійована з річних звітних статистичних форм обліку показників забруднення атмосферного повітря, хімічного складу питної води, рівнів витрат пестицидів у господарствах та ін. Відбір саме цих районів зумовлений тим, що на їх територіях знаходяться зони посиленого радіоекологічного контролю та чисті зони. За соціально-економічними показниками ці райони мають переважно сільськогосподарський напрямок. На їх територіях діють також промислові підприємства різного призначення. Викиди забруднюючих хімічних речовин оцінювались за показниками фактичних викидів (т/рік) твердих сполук, рідких

і газоподібних та їх складових (пилу, сажі, сірчистого ангідриду, оксиду вуглецю, оксиду азоту, вуглеводнів, аміаку, ацетону, марганцю та його сполук, інших речовин) Проведено ранжування територій проживання евакуйованих осіб та місцевих жителів за значенням коефіцієнтів біологічного поглинання (КБП) рослинами та сумарних і інтегральних показників забруднення ґрунту хімічними елементами 1–3 класів небезпеки; формування дослідних груп за рівнем доз опромінення ЩЗ та показниками забруднення ґрунту хімічними елементами; встановлення розбіжностей у захворюваності осіб дослідних груп; оцінка отриманих результатів щодо впливу поєднаної дії радіаційних і нерадіаційних чинників на рівень захворюваності дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Оцінки середніх індивідуальних і колективних доз опромінення дитячого населення, яке проживає на територіях досліджуваних районів, проводилися відповідно до відомих методичних документів. Оцінки реалізованих доз опромінення базувались на "референтних" параметрах, що характеризують радіоекологічну ситуацію в досліджуваних населених пунктах, структуру населення, раціон харчування і режим поведінки жителів на територіях визначених районів [12]. Референтні значення середніх індивідуальних доз опромінення дитячого населення були отримані на основі даних дозиметричної паспортизації населених пунктів трьох районів та попередніх оцінок, що були зроблені різними авторами [13, 14].

При проведенні розрахунків не були враховані обставини, які могли виникнути в результаті індивідуального режиму поведінки окремих осіб, а саме:

- зниження дози, обумовлене короткочасними виїздами із забрудненої території протягом аналізованого періоду часу;
- захисний ефект, обумовлений контрзаходами і самообмеженням у харчуванні жителів у сільській місцевості;
- зниження дози у дітей, які не зазнали опромінення в гострий період аварії на ЧАЕС через тимчасове перебування на "чистих" територіях.

В оточуючому середовищі людина зазнає поєднаної та комбінованої дії багатьох факторів тому важливим є вибір методичних підходів дослідження.Ми скористалися методикою оцінки поєднаної дії факторів на людину, що запропонована акад Ю.І. Кундієвим та проф. О.П. Яворовським [19]. Відповідно до цієї методики ми визначили 4 дослідні групи дітей (Табл. 21.21)

- група А (порівняльна), де F — від 2 до 16, ДЩЗ — 100–199,9 сГр, тобто головний фактор впливу доза опромінення ЩЗ;
- група В (порівняльна), де F — 16 — 32, ДЩЗ — до 30 сГр, тобто головний фактор впливу хімічний фактор;
- група АВ (основна), де F — від 16 до 32, ДЩЗ — 100–199,9 сГр, тобто має місце сумісний вплив радіаційного і нерадіаційного факторів;
- група К (контрольна), де F знаходиться у межах від 2 до 16, ДЩЗ — до 30 сГр.

Застосовували метод внутрішнього контролю. За контрольну групу брали осіб з ДЩЗ до 30 сГр, які проживають на територіях, з слабким ступенем забруднення ґрунту хімічними елементами (F = 2–15,9).

У групах розраховували як кумулятивну захворюваність з помилкою показника, так і кумулятивні коефіцієнти захворюваності за класами хвороб та нозологічними формами.

Оцінювали, чи дорівнює сума (∑) ефектів роздільної дії хімічного фактору та ДЩЗ, ефекту їх поєднаної дії. Розрахунок проводили за формулою (А–К) + (В–К) = АВ. Під ефектом розуміли захворюваність у групах А, В, АВ та К. Якщо взаємодії факторів немає, то ∑ ефектів роздільної дії (А і В) дорівнює ефекту поєднаної (АВ) або нижча за нього. Якщо ефект поєднаної дії більший за суму ефектів роздільної дії, то має місце підсилення (помноження) ефекту. Проводили логарифмування первинних даних.

Оцінку ризику поєднаної дії проводили за модифікованим стандартизованим відносним ризиком (МСВР). Розрахунок проводили за етапами:

- формування 4-пільних таблиць за результатами проспективного дослідження при дії 2 факторів;
- розрахунок кумулятивних коефіцієнтів захворюваності у дослідних групах;
- розрахунок показника МСВР у групах А, В, і АВ відносно групи К;
- оцінка впливу факторів на рівень коефіцієнтів захворюваності.

Статистичну вірогідність різниці коефіцієнтів захворюваності по групах оцінювали за критерієм χ^2. Розрахунки виконані за допомогою програми Excel та EPY INFO на персональному комп'ютері.

21.2.2. Гігієнічна оцінка забруднення важкими металами територій Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів Київської області

Результати досліджень техногенного забруднення грунтів солями важких металів

Мікроелементний склад ґрунтів визначався за складовими параметрів, що надали можливість оцінити ступінь техногенного забруднення досліджуваних територій.

За результатами розрахунків середніх значень фактичного вмісту хімічних елементів (барію, свинцю, хрому, нікелю, кобальту, міді, цинку, ванадію, марганцю і нерадіоактивного стронцію) у грунті досліджуваних територій визначено, що їх значення мали певні розбіжності. Наприклад, вміст барію на досліджуваних територіях перевищував значення регіонального фону для цього елементу у 1,4–2 рази. Вміст свинцю на території Вишгородського району у 3–8 разів був вище значень регіонального фону. Вміст у грунті інших хімічних елементів на територіях Бородянського і Вишгородського районів також перевищував значення показників регіонального фону.

За розрахунками середніх значень коефіцієнтів перевищення надфонових запасів хімічних елементів у грунті визначено, що ці показники також відрізнялись за значеннями як для окремих металів, так і у межах територій лікарських дільниць. Найвищі значення показників реєстрували для хімічних елементів: кобальту, ванадію та міді на територіях майже усіх лікарських дільниць Бородянського та Вишгородського районів.

Дослідження результатів розрахунків сумарних показників забруднення (СПЗ) грунту хімічними елементами 1, 2, 3 класів небезпеки визначили коливання показників у межах досліджуваних територій від 9 до 28. Значення інтегральних показників забруднення грунту (F) на усіх досліджуваних територіях становили від 10 до 28 (табл. 21.9).

Однією із складових гігієнічної оцінки факторів навколишнього середовища та визначення їх внесків у формування показників захворюваності є сумарний показник забруднення ґрунтів хімічними елементами 1–3 класів небезпеки ($СПЗ_{1,2,3}$) та інтегральний показник забруднення (F) ґрунтів усіма хімічними елементами. Проведено ранжування територій за рівнями значень цих показників. Оцінка забруднення ґрунтів за шкалою СПЗ дозволяє визначити 4 рівні забруднення, що відповідають наступним рангам:

1 ранг — допустимий рівень забруднення — значення СПЗ хімічними елементами <16;
2 ранг — помірно допустимий рівень забруднення — значення СПЗ хімічними елементами — 16–32,
3 ранг — небезпечний рівень забруднення — значення СПЗ хімічними елементами — 32–128;
4 ранг — надзвичайно небезпечний рівень забруднення — значення СПЗ хімічними елементами >128.

Таблиця 21.9 — Показники забруднення хімічними елементами грунтів територій досліджуваних районів Київської області за класами небезпеки

Назва лікарської дільниці	Середнє значення сумарного та інтегрального показників забруднення грунту хімічними елементами			
	СПЗ-1	СПЗ-2	СПЗ-3	F
1	2	2	4	5
Бородянський район				
Бородянська ЦРЛ	11	23	10	15
Немішаївська	12	18	20	19
Тетерівська	9	21	10	22
Загалецька	9	14	12	22
Луб'янська	10	8	20	15
Бабинецька	11	16	15	16
Клавдіївська	10	18	11	14
Мирчанська	9	12	14	28
Вишгородський район				
Ново-Петрівська	19	12	25	25
Демидівська	10	10	21	16
Гаврилівська	14	8	18	20
Димерська	12	12	19	20
Ясногородська	10	12	20	17
Катюжанська	11	13	12	20
Федорівська	11	12	16	17
Литвинівська	9	10	21	15
Жукинська	10	12	14	14
Пирнівська	9	11	11	13
Вишгородська ЦРЛ	12	14	28	17
Старо-Петрівська	18	12	25	25
Макарівський район				
Забуянська	11	30	11	17
Плахтянська	10	19	14	14
Калинівська	10	24	13	14
Макарівська ЦРЛ	10	23	14	13
Рожевська	9	18	5	10
Грузецька	9	16	6	10
Мотижинська	10	22	13	13
Бишівська	9	20	7	10
Копиловська	9	20	12	13

Значення F за шкалою небезпеки забруднення ґрунту важкими металами дають можливість оцінити ступінь забруднення таким чином:

1 ранг— F < 2 — чистий ґрунт;

2 ранг— F = 2–16 — слабкий ступінь забруднення ґрунту хімічними елементами;

3 ранг— F = 16–32 — середній ступінь забруднення ґрунту хімічними елементами;

4 ранг— F = 32–64 — ступінь забруднення ґрунту хімічними елементами вище середнього;

5 ранг— F > 64 — сильний ступінь забруднення ґрунту хімічними елементами.

Дослідження ступеня забруднення ґрунту територій проживання евакуйованого населення визначили, що за рівнями СПЗ забруднення хімічними елементами 1-го класу небезпеки усі досліджувані території характеризуються незначними рівнями і відносяться до 1-го рангу, за рівнями СПЗ забруднення хімічними елементами 2-го класу небезпеки території Бородянського району відносяться до 2-го рангу, Вишгородського — до 1-го рангу, Макарівського — до 2-го рангу.

Найвищі значення СПЗ — 2 класу небезпеки дорівнювали 30 на території Забуянської лікарської дільниці Макарівського району.

На територіях Бородянського і Вишгородського районів показники забруднення ґрунту мали найвищі значення у порівнянні із забрудненнями ґрунтів на території Макарівського району.

Таким чином, значення інтегральних показників забруднення ґрунту важкими металами і показників сумарного забруднення ґрунтів хімічними елементами 2-го класу небезпеки можуть свідчити, що досліджувані території Бородянського, Вишгородського і Макарівського районів у переважній більшості мають середній ступінь забруднення.

Розподіл дослідних територій за значенням коефіцієнтів біологічного поглинання та інтегрального показника забруднення ґрунту важкими металами

Гігієнічну оцінку забруднення ґрунту важкими металами на досліджуваних територіях у межах лікарських дільниць (ЛД) проводили за результатами розрахунків коефіцієнтів біологічного поглинання (КБП). Результати розрахунків з урахуванням класів небезпеки подано у таблицях 21.10–21.13.

Таблиця 21.10 — Значення КБП хімічних елементів 1-го класу небезпеки рослинами у ґрунті досліджуваних територій

Назва лікарської дільниці	Значення КБП хімічних елементів рослинами		
	свинець	цинк	середнє значення
Бородянський район			
Бородянська ЦРЛ (Нове Залісся)	4,75	3,29	4,02
Луб'янська (Луб'янка)	5,49	3,77	4,63
Бабинецька (Бабинці, Здвижівка)	5,30	3,28	4,29
Вишгородський район			
Вишгородська ЦРЛ (Вишгород)	4,35	3,70	4,03
Димерська (Димер)	4,15	2,87	3,51
Ясногородська (Ясногородка)	2,56	3,83	3,2
Катюжанська (Катюжанка)	5,74	9,71	7,73
Федорівська (Федорівка, Любимівка)	3,30	2,24	2,8
Макарівський район			
Забуянська (Забуяння, Королівка)	5,11	2,79	3,95
Плахтянська (Гавронщина, Плахтянка	5,69	4,38	5,04
Калинівська (Людв., Терноп. Фасова)	6,22	3,99	5,11
Макарівська ЦРЛ (Макарів)	5,69	4,39	5,04
Комаровська (Нежиловичі, Комарівка)	4,63	5,18	4,91
Рожівська (В. Караш., М. Караш., Рожів)	5,91	5,58	5,75
Грузецька (Мар'янівка., Грузецьке)	6,86	7,57	7,22
Мотижинська (Колонщина)	6,23	3,99	5,11
Бишівська (Пашківка)	4,26	6,21	5,24

За наведеними у табл. 21.10 результатами, середні значення КБП хімічних елементів 1-го класу небезпеки на досліджуваних територіях характеризуються помірними рівнями накопичення у рослинах. Незначне накопичення хімічних елементів (значення КБП-1-3) зареєстровано у ґрунті сіл Федорівка і Любимівка (Вишгородський район). Значне накопичення хімічних елементів у рослинності спостерігалось у ґрунті н.п. Катюжанської Вишгородського району та Грузецької лікарських дільниць Макарівського району, де значення КБП становили >7.

У табл. 21.11 подано розрахунки КБП хімічних елементів 2-го класу небезпеки (хрому, нікелю, кобальту та міді) у ґрунті досліджуваних територій.

Таблиця 21.11 — Значення КБП хімічних елементів 2-го класу небезпеки рослинами у ґрунті досліджуваних територій

Назва лікарської дільниці	Значення КБП хімічних елементів рослинами				
	хром	нікель	кобальт	мідь	середнє значення
1	2	3	4	5	6
Бородянський район					
Бородянська ЦРЛ (Нове Залісся)	0,87	2,19	3,05	2,91	2,3
Луб'янська (Луб'янка)	1,02	4,11	5,45	2,02	3,15
Бабинецька (Бабинці, Здвижівка)	0,98	3,14	4,03	2,38	2,63
Вишгородський район					
Вишгородська ЦРЛ (Вишгород)	1,25	3,30	4,77	1,87	2,8
Димерська (Димер)	1,31	3,24	4,96	2,87	3,1
Ясногородська (Ясногородка)	0,98	2,17	2,57	3,83	2,4
Катюжанська (Катюжанка)	0,80	3,34	4,83	9,71	4,67
Федорівська (Федорівка, Любимівка)	0,86	2,86	3,63	2,24	2,4
Макарівський район					
Забуянська (Забуяння, Королівка)	0,93	2,1	2,60	2,74	2,1
Плахтянська (Гавронщина, Плахтянка	0,81	1,88	2,16	6,95	2,95
Калинівська (Людвинівка, Тернопільське, Фасова)	0,74	1,67	2,01	7,80	3,1
Макарівська ЦРЛ (Макарів)	0,81	1,89	2,17	6,96	2,96
Комаровська (Нежиловичі, Комарівка)	0,94	2,31	2,49	5,26	2,75
Рожівська (В.Карашин, М. Карашин, Рожів)	0,75	1,76	1,93	9,48	3,48
Грузецька (Мар'янівка, Грузецьке)	0,57	1,31	1,30	15,38	4,64
Мотижинська (Колонщина)	0,74	1,68	2,01	7,80	3,06
Бишівська (Пашківка)	0,67	1,08	0,75	26,10	7,15

Результати розрахунків КБП для хімічних елементів 2-го класу небезпеки визначили, що у ґрунті реєструвалось незначне накопичення у рослинах хімічних елементів, за винятком міді на деяких територіях Макарівського району.

Результати розрахунків значень КБП для хімічних елементів 3-го класу небезпеки (барію, марганцю, ванадію та нерадіоактивного стронцію) не виявили суттєвих розбіжностей у значеннях показників у межах досліджуваних територій лікарських дільниць (табл. 21.12).

Таблиця 21.12 — Значення КБП хімічних елементів 3-го класу небезпеки рослинами у ґрунті досліджуваних територій

Назва лікарської дільниці	Значення КБП хімічних елементів рослинами				
	барій	марганець	ванадій	нерадіоактивний стронцій	середнє значення
Бородянський район					
Бородянська ЦРЛ (Нове Залісся)	2,63	0,86	3,40	3,01	2,5
Луб'янська (Луб'янка)	1,81	1,94	2,61	2,52	2,22
Бабинецька (Бабинці, Здвижівка)	2,30	1,50	2,41	2,80	2,25
Вишгородський район					
Вишгородська ЦРЛ (Вишгород)	1,74	1,98	2,28	2,14	2,04
Димерська (Димер)	1,99	1,72	2,37	1,87	1,99
Ясногородська (Ясногородка)	1,09	2,36	2,12	1,57	1,79
Катюжанська (Катюжанка)	8,02	1,01	2,92	2,60	3,64
Федорівська (Федорівка, Любимівка)	1,65	1,81	2,63	1,42	1,88
Макарівський район					
Забуянська (Забуяння, Королівка)	2,72	1,05	2,22	3,06	2,26
Плахтянська (Гавронщина, Плахтянка	1,85	0,72	2,94	3,54	2,26
Калинівська (Людв., Терноп. Фасова)	1,19	0,61	3,22	3,52	2,14
Макарівська ЦРЛ (Макарів)	1,85	0,72	2,94	3,54	2,26
Комаровська (Нежиловичі, Комарівка)	3,18	0,93	2,39	3,57	2,52
Рожівська (В.Караш., М. Караш., Рожів)	1,50	0,53	3,33	3,86	2,31
Грузецька (Мар'янівка., Грузецьке)	0,12	0,05	4,39	4,49	2,26
Мотижинська (Колонщина)	1,19	0,61	3,22	3,53	2,14
Бишівська (Пашківка)	0,08	0,04	2,79	5,90	2,21

Розрахунки середніх значень КБП хімічних елементів рослинами у межах досліджуваних територій ЛД дозволило провести їх ранжирування з урахуванням класів небезпеки хімічних елементів. Розподіл за рангами усіх територій проведено з урахуванням шкали значень КБП за класами небезпеки хімічних елементів. Досліджувані території ЛД було розподілено на 5 рангів за ступенем ризику (табл. 21.13).

Таблиця 21.13 — Ранжування територій лікарських дільниць за значенням КБП рослинами хімічних елементів 1–3-го класів небезпеки у ґрунті досліджуваних територій

Назва лікарської дільниці	Ранг лікарської дільниці за значеннями КБП за класами небезпеки хімічних елементів		
	клас 1	клас 2	клас 3
Бородянський район			
Бородянська ЦРЛ (Нове Залісся)	3	1	1
Луб'янська (Луб'янка)	3	2	1
Бабинецька (Бабинці, Здвижівка)	3	1	1
Вишгородський район			
Вишгородська ЦРЛ (Вишгород)	3	1	1
Димерська (Димер)	2	2	1
Ясногородська (Ясногородка)	2	1	1
Катюжанська (Катюжанка)	5	3	2
Федорівська (Федорівка, Любимівка)	1	1	1

Закінчення табл. 21.13

Назва лікарської дільниці	Ранг лікарської дільниці за значеннями КБП за класами небезпеки хімічних елементів		
	клас 1	клас 2	клас 3
Макарівський район			
Забуянська (Забуяння, Королівка)	2	1	1
Плахтянська (Гавронщина, Плахтянка	4	1	1
Калинівська (Людв., Терноп. Фасова)	4	2	1
Макарівська ЦРЛ (Макарів)	4	1	1
Комаровська (Нежиловичі, Комарівка)	3	1	1
Рожівська (В.Караш., М. Караш., Рожів)	4	2	1
Грузецька (Мар'янівка., Грузецьке)	5	3	1
Мотижинська (Колонщина)	4	2	1
Бишівська (Пашківка)	4	5	1

За наведеними результатами найбільш вагоме значення мають хімічні елементи 1–2-го класів небезпеки (табл. 21.13). Отримані результати свідчать про те, що у Бородянському районі території проживання евакуйованих осіб за шкалою розподілу значень КБП для хімічних елементів 1–2-го класу небезпеки переважно відносяться до 3-го рангу, у Вишгородському — від 1-го до 5-го (Катюжанська ЛД), у Макарівському — усі досліджувані території мають переважно 4-й ранг (за 1-м класом небезпеки хімічних елементів, ранг території Грузецької ЛД дорівнює 5, за 2-м класом небезпеки хімічних елементів усі території мають переважно 1–2-й ранги, за винятком Бишівської ЛД, ранг території якої дорівнює 5.

Ранжирування територій за значеннями інтегрального показника забруднення хімічними елементами визначило, що території проживання евакуйованого населення Бородянського і Макарівського районів характеризуються слабким ступенем забрудненння, за винятком Забуянської ЛД, де спостерігається середній ступінь забруднення, території лікарських дільниць Вишгородського району — є найбільш забруднені у порівнянні з територіями Бородянського і Макарівського районів відносяться до середнього рівня за шкалою небезпеки забруднення ґрунту.

У подальшому інтегральній показник забруднення ґрунту хімічними елементами [F] ми використали при оцінці поєднаної дії радіаційних і нерадіаційних факторів на стан захворюваності осіб дослідних груп.

21.2.3. Дози опромінення дитячого населення

Наведені дані свідчать, що нерадіаційні чинники істотно не відрізняються один від одного [16], але у поєднані з радіаційними можуть здійснювати негативний вплив на здоров'я населення. У першу чергу це стосується дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Оцінки доз опромінення, отриманих евакуйованими та місцевим населенням, що постійно проживає на територіях Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів Київської області

Аналіз розподілу доз опромінення населенням відібраних груп спостереження (евакуйованими та місцевими жителями) проводився у відповідності з результатами дозиметричної паспортизації, за участю фахівців відділу дозиметрії Інституту радіаційної гігієни та епідеміології НЦРМ АМН України.

Розрахунки доз опромінення, отриманих різними групами дітей в населених пунктах Бородянського району, показали, що значення середньої індивідуальної дози опромінення щи-

топодібної залози (ЩЗ) у дітей з групи евакуйованого населення становили від 103 до 110 сГр, з групи місцевого населення — від 4,3 до 15,4 сГр. Суттєві розбіжності (у 2–8 разів) між отриманими дозами в різних населених пунктах спостерігались у дітей з групи місцевого населення. Колективні дози опромінення ЩЗ у дітей-евакуантів — на рівні від 23,2 до 74,1 люд. Гр, у дітей зі складу місцевого населення — від 3,2 до 24,5 люд. Гр. В різних населених пунктах розбіжності між колективними дозами, отриманими евакуантами і місцевим населенням, досягали майже 12 разів. Значні дози опромінення були отримані дітьми-евакуантами до і під час евакуації у 1986 році. Крім того, враховуючи, що нинішні місця проживання евакуантів відносяться до територій посиленого радіоекологічного контролю, вони додатково зазнали зовнішнього та внутрішнього іонізуючого опромінення. Діапазон середніх індивідуальних доз зовнішнього та внутрішнього опромінення становив: у дітей-евакуантів від 4,0 до 9,8 мЗв, у дітей з числа місцевого населення — від 1,8 до 5,8 мЗв. Колективні дози становили: у евакуантів — 0,15–0,65 люд. Зв, у місцевого населення — 0,13–0,93 люд. Зв. Розбіжності середніх індивідуальних та колективних доз для цих категорій населення становили майже 2 рази.

У дітей, які проживають на території Вишгородського району, розбіжності між середніми значеннями індивідуальних доз на ЩЗ для евакуантів та місцевого населення становили 15–18 разів, між колективними — до 11 разів. Середні індивідуальні дози зовнішнього та внутрішнього опромінення, отримані дітьми-евакуантами, перевищували майже у 4 рази дози, отримані дітьми зі складу місцевого населення. Аналіз значень колективних доз показав, що розбіжності між показниками досягали 20 разів.

Середні індивідуальні дози опромінення ЩЗ у дітей-евакуантів, що мешкають в Макарівському районі, відрізнялися від значень показника для місцевого населення від 8 до 50 разів, колективні — від 2 до 50 разів. Розбіжності значень середніх індивідуальних доз від зовнішнього та внутрішнього опромінення, отриманих евакуантами та місцевим населенням, становили від 2 до 50 разів, колективних ~2 рази. Розбіжності між показниками доз зовнішнього та внутрішнього опромінення у дітей-евакуантів становили від 11 до 193 разів, для дітей з групи місцевих жителів ~5 разів.

Результати проведених розрахунків показали, що діти, які знаходились на територіях, що були визнані зоною відчуження, крім опромінення ЩЗ радіоізотопами йоду, отримали також значно вищі дози зовнішнього та внутрішнього опромінення, у порівнянні з дітьми, які постійно проживали у населених пунктах Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів.

Аналіз розподілу доз аварійного опромінення, отриманих дітьми різних груп спостереження

Проаналізовано дози, накопичені впродовж 1998–2002 років, розраховані для населених пунктів Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів Київської області. Рівні отриманих доз для населення, яке проживає на території Бородянського району, становили від 0,34 до 2,1 мЗв, сумарна паспортна доза реєструвалась у межах 0,07–0,91 мЗв рік. Найвище значення сумарної паспортної дози становило 1,6 мЗв рік (с. Тальське). У населених пунктах Бабинці, Здвижівка, Луб'янка, Бородянка, Нове Залісся, Новий Корогод, Озера, Шибене та Блиставиця, де проживають евакуйовані з груп спостереження, рівні накопичених доз становили 0,32–1,1 мЗв рік, що істотно не відрізнялось від рівнів доз, розрахованих для населених пунктів Бородянського району. У населених пунктах Вишгородського району діапазон отриманих доз становив 0,31–3,7 мЗв, сумарна паспортна коливалась у межах 0,05–1,94 мЗв рік. У місцях проживання евакуйованих (Вишгород, Димер, Катюжанка, Федорівка, Любимівка, Ясногородка, Демидів, Гаврилівка) рівні накопичених доз становили 0,55–1,3 мЗв,

сумарні паспортні дози — 0,05–0,45 мЗв рік. Евакуйовані особи з груп спостереження проживають у населених пунктах майже на усій території Макарівського району. Рівні накопичених доз, отриманих місцевими жителями та евакуйованими, на території Макарівського району істотно не відрізнялись і становили 0,3–0, 9 мЗв, сумарна паспортна доза — 0,04–0,11 мЗв рік.

Окрему групу спостереження становлять особи 1983–1986 років народження як найбільш критичних за віком щодо опромінення щитоподібної залози ^{131}I. Чисельність відібраної групи евакуйованих становила 185 осіб. Для пошуку доз опромінення в базі даних відділу дозиметрії було використано 156 записів. Дози опромінення щитоподібної залози визначені для 41 особи евакуйованих.

Результати розрахунків доз опромінення щитоподібної залози за матеріалами бази даних відділу дозиметрії НЦРМ визначили, що діти 1983–1986 років народження, евакуйовані з 30-км зони, отримали дози на ЩЗ від 0,1 до понад 2 Гр. У 16 осіб дози опромінення ЩЗ становили від 0,1 до 1 Гр, у 8 осіб дози були на рівні 1–2 Гр, у 13 — понад 2 до 10 Гр.

За матеріалами тиреодозиметричної паспортизації населених пунктів Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів було визначено середні дози опромінення ЩЗ за віковими групами для місцевих жителів 1983-1986 років народження. Зведені дані розподілу евакуйованих дітей та місцевих жителів відповідного віку за отриманими дозами опромінення ЩЗ подано у таблиці 21.14.

Таблиця 21.14 — Розподіл дітей з груп спостереження за отриманими дозами опромінення щитоподібної залози

Райони	Група спостереження	Рівні доз опромінення ЩЗ, Гр				Усього осіб
		<0,3	0,3–1	>1	>2	
Бородянський	евакуйовані	3	4	1	–	8
	місцеві жителі	–	59	39	2	100
Вишгородський	евакуйовані	1	4	2	5	12
	місцеві жителі	–	65	–	1	66
Макарівський	евакуйовані	1	3	5	12	21
	місцеві жителі	5	43	66	–	114
Усього	евакуйовані	5	11	8	17	41
	місцеві жителі	5	167	105	3	280
	усього	10	178	113	20	321

Розподіл дітей з груп спостереження за рівнями отриманих доз опромінення ЩЗ у відсотках становить:

евакуйовані з 30-км зони індивідуальні дози	місцеві жителі середні дози за віковими групами
до 0,3 Гр – 12,2%	до 0,3 Гр – 1,8%
0,3 – 1 Гр – 26,8%	0,3 – 1 Гр – 59,6%
>1 Гр – 61,0%	>1Гр – 38,6%

За результатами проведених розрахунків було визначено, що чисельність евакуйованих осіб, які отримали дози >1 Гр ~ у 2 рази більша, ніж місцевих жителів з відповідними значеннями доз опромінення щитоподібної залози.

За матеріалами бази даних лабораторії дозиметрії зовнішнього опромінення було визначено дози, отримані евакуйованими дітьми 1972–1986 рр. народження, від γ-випромінюючих джерел.

Результати проведених розрахунків свідчать, що 37,3% дітей отримали дози зовнішнього опромінення до 0,5 сЗв; 20,4% осіб отримали дози опромінення від 3 до 10 сЗв, решта (42,3%) — від 0,5 до 3 сЗв.

Тобто дози опромінення вищі у групі евакуйованих, у порівнянні з місцевими жителями, і, за дозою найбільш впливовим є опромінення щитоподібної залози.

Отримані результати значень доз опромінення від джерел аварійного походження внаслідок аварії на ЧАЕС будуть покладені в основу визначення сумісного впливу іонізуючого опромінення і нерадіаційних факторів.

21.2.4 Захворюваність і стан гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи та показників периферичної крові

Щодо встановлення ефектів поєднаної дії опромінення ЩЗ та солей важких металів на стан захворюваності евакуйованих з 30-км зони, вивчали захворюваність дітей 1972–1986 рр. народження за двома етапами.

На першому етапі вивчали статистичні показники захворюваності у когорті осіб віком 0–14 років на момент аварії та у дослідній групі дітей віком 0–3 роки на момент аварії, евакуйованих з 30-км зони та місцевих жителів відповідного віку, які постійно проживають у Бородянському, Вишгородському та Макарівському районах.

На другому етапі проводили клінічні обстеження дітей віком 0–3 роки на момент аварії. Оглянуто 600 дітей і підлітків.

Для визначення репрезентативної вибірки за основу взято середні значення показників накопиченої захворюваності за 13 років (1988–2000 рр.) та за 3 останні роки (1998–2000 рр.). Найбільш поширеною патологією була патологія органів дихання, травлення, нервової системи та ендокринної системи, де значення показників захворюваності на відповідні хвороби становить від 150 до 300 на 1000 дитячого населення.

Згідно з методичними рекомендаціями НЦРМ АМН України "Методика эпидемиологического мониторинга общих соматических заболеваний взрослого населения, пострадавшего вследствие аварии на ЧАЭС", 1993, чисельність репрезентативної вибірки може дорівнювати 100–140 осіб. Таку вибірку скомпоновано як стратифіковану з дітей віком 0–3 роки на момент аварії, які є критично групою щодо розвитку радіоіндукованої патології ЩЗ, крові та кровотворних органів [15, 16].

До об'єкту дослідження, як групу порівняння, включено дітей 1987–1989 рр. народження (тобто після аварії), що не мали контакту з ^{131}I.

Захворюваність у когорті евакуйованих з 30-км зони 1972–1986 рр. народження та у дослідній групі 1983–1986 рр. народження

Характеристику захворюваності за класами хвороб у когорті евакуйованих 1972–1986 рр. народження дано ретроспективно за період 1988–2000 рр. Застосовано метод поздовжнього дослідження. У дослідній групі проведено оцінку захворюваності за класами хвороб та нозологічними формами. Розраховано також узагальнений сумарний показник за класами хвороб та нозологічними формами у евакуйованих і місцевих жителів 1983–1986 рр. народження за 3 роки: 1998, 1999, 2000 рр. Джерелами інформації були база даних медичної інформації ДРУ, реєстр Київської області та обліково-звітні форми МОЗ України №№ 15, 16, 60-здоров, обліково-звітні матеріали Українського спеціалізованого диспансеру протирадіаційного захисту населення.

Розраховано накопичений показник за 13 років, визначено структуру захворюваності. Розраховано накопичений показник захворюваності за 3 роки, 1998–2000 рр. Рівні захворюваності подано у таблиці 21.15.

Таблиця 21.15 — Накопичений показник захворюваності за класами хвороб дітей з когорти, евакуйованих з 30-км зони, 1972–1986 рр. народження, період 1988–2000 рр. та дітей 1983–1986 рр. народження, період 1998–2000 р.

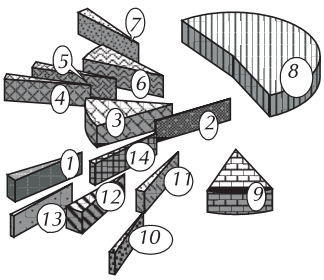
Найменування класу хвороб	Код за МКХ-9	Накопичений показник захворюваності осіб з когорти евакуйованих на 1000 середньорічного дитячого населення за періодами, (M±m)	
		1988–2000 рр.	1998–2000 рр.
Інфекційні та паразитарні хвороби	001-139,8	217,6 ± 2,6	188,4 ± 14,3
Новоутворення	140-239	14,6 ± 7,09	4,0 ± 2,3
Хвороби ендокринної системи та обміну речовин	240-279,9	879 ± 8,03	150,0 ± 13,1
Хвороби крові та кровотворних органів	280-289,9	177 ± 10,8	168,2 ± 13,7
Психічні розлади	290-319	170 ± 8,4	20,1 ± 5,1
Хвороби нервової системи та органів чуття	320-389,9	542 ± 10,8	230 ± 15,4
Хвороби системи кровообігу	390-459,9	184,8 ± 8,4	63,2 ± 8,9
Хвороби органів дихання	460-519,9	4411 ±	2520,0±
Хвороби органів травлення.	520-579,9	1032,7 ±	442.7 ± 18,2
Хвороби сечостатевої системи	580-629,9	101,4 ± 6,5	76,7 ± 9,7
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	680-709.9	129,6 ± 7,3	61,5 ± 13,5
Хвороби кістково-м'язової системи	710-739	305 ± 10,02	148,0 ± 13,0
Уроджені аномалії	740-759	64,7 ± 5,3	41,7 ± 7,3
Травми та отруєння	800-999	126 ± 7,2	162,8 ± 13,5

Виявлено, що у когорті осіб віком 0–14 років на момент аварії найвищий показник за класами "хвороби органів дихання", "хвороби органів травлення", "хвороби ендокринної системи та обміну речовин", "хвороби нервової системи та органів чуття". Для класу "Психічні розлади" показник статистично не достовірний.

У когорті осіб 0–3 роки на момент аварії хвороби ендокринної системи змістилися на VIII місце у порівнянні з когортою 0–14 років

Структуру захворюваності осіб з когорти віком 0–14 років на момент аварії подано на рис. 21.20.

Таким чином, у когорті евакуйованих 0–14 років на момент аварії перші три місця займають хвороби органів дихання, травлення та ендокринної системи.



1 Інфекційні та паразитарні хвороби 2.6
2 Новоутворення 0.2
3 Хвороби ендокринної системи та обміну речовин 10.5
4 Хвороби крові та кровотворних органів 2.1
5 Психічні розлади 2.0
6 Хвороби нервової системи та органів чуття 6.5
7 Хвороби системи кровообігу 2.2
8 Хвороби органів дихання 53.0
9 Хвороби органів травлення 12.3
10 Хвороби сечостатевої системи 1.2
11 Хвороби шкіри та підшкірної кітковини 1.5
12 Хвороби кістково-м'язової системи 3.6
13 Уроджені аномалії 0.8
14 Травми та отруєння 1.5

Рисунок 21.20 — Структура захворюваності у когорті евакуйованих віком 0–14 момент аварії (%)

У таблиці 21.16 подано показники захворюваності за класами хвороб та нозологічними формами у евакуйованих з 30-км зони та місцевих жителів віком 0–3 роки на момент аварії, які проживають у Бородянському, Вишгородському та Макарівському районах. Чисельність дітей дорівнювала 317.

Ми використали узагальнений, сумарний показник за 3 роки 1998–2000 по 3-х районах, який розрахували за вперше виявленими випадками на 100 середньорічного населення, [17].

Таблиця 21.16 — Узагальнений сумарний показник захворюваності дітей віком 0–3 роки на момент аварії евакуйованих та місцевих жителів Бородянського, Вишгородського, Макарівського районів, які становлять дослідну та контрольну групи, період 1998–2000 рр.

Найменування класу	Код за МКХ-9	Узагальнений сумарний показник захворюваності у дослідній вибірці на 100 середньорічного дитячого населення (M ± m)	
		Евакуйовані 1998–2000	Місцеві жителі 1998–2000
Всі хвороби		8353	5258
Інфекційні та паразитарні хвороби	001-139,8	19,0 ± 2,2	12 ± 0,8
Новоутворення	140-239		0,8 ± 0,2
Хвороби ендокринної системи та обміну речовин	240-279,9	17,0 ± 2,1	4,0 ± 0,5
у тому числі хвороби ЩЗ	240-246	14,0 ± 1,9	2,7 ± 0,4
Хвороби крові та кровотворних органів	280-289,9	15,0 ± 2,0	1,9 ± 0,34
з них анемії	280-285.9	11,9 ± 1,8	1,7 ± 0,32
Психічні розлади	290-319	0,75 ± 0,5	0,7 ± 0,21
Хвороби нервової системи та органів чуття	320-389,9	26,4 ± 2,4	8,5 ± 0,7
з них хвороби перефиричної нервової системи	350-359	2,6 ± 0,3	1,9 ± 0,34
вегетосудинна дистонія	306.2	16,7 ± 2,1	2,5 ± 0,4
Хвороби системи кровообігу	390-459,9	3,1 ± 0,9	2,4 ± 0,38
Хвороби органів дихання	460-519,9	172,0 ±	240 ±
у тому числі, хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів	474	20,8 ± 2,2	6,7 ± 0,6
Хвороби органів травлення.	520-579,9	49,8 ± 2,8	12,8 ± 0,8
гастрит, дуоденіт	535-535.9	3,0 ± 0,9	4,0 ± 0,5
хвороби печінки, жовчного міхура та жовчновивідних шляхів	570-577	20,5 ± 2,26	2,5 ± 0,4
Хвороби сечостатевої системи	580-629,9	5,0 ± 1,2	4,4 ± 0,5
нефрит, нефротичний синдром, нефроз	580-589	0,5 ± 0,4	0,3 ± 0,13
інфекції нирок	590	2,2 ± 1,26	0,9 ± 0,24
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	680-709.9	19,8 ± 2,2	18,1 ± 0,97
Хвороби кістково-м'язової системи	710-739	18,9 ± 2,19	14 ± 0,8
Уроджені аномалії	740-759	0,5 ± 0,4	0,8 ± 0,2
Травми та отруєння	800-999	11,9 ± 1,8	13,6 ± 0,87

Таким чином, у евакуйованих, які проживають у Бородянському, Вишгородському та Макарівському районах, провідною патологією є хвороби печінки, жовчного міхура та жовчновивідних шляхів, хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів, вегетосудинна дистонія, анемії, хвороби ЩЗ. Серед місцевих жителів відповідного віку найбільш поширені хронічні хвороби

мигдаликів та аденоїдів, гастрити і дуоденіти, хвороби ЩЗ, вегетосудинні дистонії, анемії. Вищезазначені хвороби становлять більше 50% випадків у структурі відповідного класу.

4.2 Захворюваність дітей 1983–1986 рр. народження, які проживають у Бородянському, Вишгородському, Макарівському районах. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи та показників периферичної крові

На II етапі здійснено 10 виїздів у н. п. сільської місцевості Бородянського, Вишгородського та Макарівського районів Київської області. Оглянуто 600 дітей дослідної і контрольних груп. Работа виконувалась за участю гематологів та ендокринологів НЦРМ під керівництвом д.м.н. К.М. Бруслової та к.м.н. О.Я. Боярської.

Показники периферичної крові вивчались у мазках, забарвлених за Романовським-Гімзою, та підраховувались у світловому мікроскопі (збільшення препарату у 900 разів).

Оцінку стану гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи проведено з застосуванням ультра-звукового скринінгу ЩЗ з використанням автоматизованої системи "Ехо", лабораторного обстеження (прямі та непрямі методи визначення функції ЩЗ). Ультразвукове дослідження проводилось на апараті "Aloka-260" з використанням лінійного датчика з частотою 5 MHz. Функціональний стан ЩЗ оцінювався за рівнем в плазмі крові вільного тироксину, тиреотропіну, які визначалися за допомогою радіоємунологічного методу (RIA-Kits). Показання лічильника оброблялись на поєднаному комп'ютері за програмою RIA-AID.

Склад основної групи — це 141 підліток (Хл — 46,8%, Дівч — 53,2%) 1983–1986 рр. народження, тобто віком 14–17 років на час дослідження (0–3 роки на момент аварії) евакуйованих з 30-км зони, які проживають у вищезазначених районах.

Контрольна група сформована з місцевих жителів аналогічного до основної групи віку, методом випадкової вибірки. Її чисельність становить 275 осіб, (Хл — 43,6%, Дівч — 56,4%).

У дослідження введено 143 дитини 1987–1989 рр. народження як тих, що не зазнали йодного удару і за критеріями пре- і пубертатного віку ближчі до основної групи, з них Хл — 56,6%, Дівч — 43,4%.

Розподіл досліджуваних осіб за віком та статтю подано у табл. 21.17.

Таблиця 21.17 — Розподіл осіб дослідної і контрольних груп за віком і статтю, які проживають у Бородянському, Вишгородському та Макарівському районах

Рік народження	1983–1986 рр.						1987–1989 рр.		
	Дослідна			Контрольна			Група порівняння		
Стать / Райони	Разом	Хл	Дівч	Разом	Хл	Дівч	Разом	Хл	Дівч
Бородянський	29	11	18	98	44	54	24	13	11
Вишгородський	37	20	17	66	19	47	25	12	13
Макарівський	75	35	40	111	57	54	94	56	38
Всього	141	66	75	275	120	155	143	81	62
Відсоток		46,8	53,2		43,6	56,4		56,6	43,4

З метою оцінки стану ЩЗ, визначення реальної картини захворюваності тироїдною патологією застосовано "Клінічний тироїдний скринінг". Всього оглянуто 600 осіб 1983–1989 рр. народження, у т.ч.суцільний огляд 141 евакуйованого 0–3 років на момент аварії.

До роботи включено 559 осіб за місцем проживання: 151 особа — з Бородянського району, 280 — з Макарівського, 128 — з Вишгородського районах; з них особи, евакуйовані з 30-км зони 1983–1986 р. народження, становлять 141 (26,24%), місцеві жителі відповідного віку — 275 (44,72%), особи 1987–1989 р. народження, які не зазнали радіоактивного впливу I^{131} — 143 (29,04%).

Розподіл у дослідній та контрольних групах за кількістю осіб та за кількістю випадків патології ЩЗ на 100 оглянутих осіб подано в таблиці 21.18.

Таблиця 21.18 — Розподіл осіб дослідної групи 1983–1986 рр. народження та контрольних груп 1983 — 1986 рр., 1987 — 1989 рр. народження за кількістю оглянутих та частотою зустрічаємості патології ЩЗ на 100 оглянутих

Нозологічні форми	МКХ-9	Евакуйовані n – 141		Контрольна група			
				йодний період n – 275		безйодний період n – 143	
		1983–1986 рр.		1983–1986 рр.		1987–1989 рр.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без патології	-	61	43,4	108	39,2	55	38,4
Хронічний тироїдит	245.2	10	7,2	12	4,4	8	5,6
Дифузний зоб I А – I Б ст. зі структурними змінами	241.1	6	4,2	20	7,2	5	3,5
Дифузний зоб I А – I Б ст. без структурних змін	241	41	29,0	77	28,1	21	14,7
Гіпотиреоз	244	5	3,5	9	3,3	4	2,8
Дифузний еутироїдний зоб	240	17	12,0	39	14,2	48	33,5
Стан після тироїдектомії	244.0	1	0,7	3	1,1	1	0,7
Підгострий тироїдит	245.1	0	0	2	0,7	0	0
Змішаний еутироїдний зоб	240.9	0	0	3	1,1	1	0,7
Тиротоксикоз	242	0	0	2	0,7	0	0

У структурі патології дифузний еутіроїдний зоб складає 32%, що найбільш розповсюджений серед місцевих жителів, які народилися після аварії, тобто не мали впливу ^{131}I.

Якщо дані оглядів порівняти з даними обліково-звітних форм, то за допомогою клінічного тироїдного скринінгу виявлена додаткова кількість гіпотиреозу, тиротоксикозу, 5 випадків після тироїдектомії з приводу раку ЩЗ. Найбільший показник раку ЩЗ виявлено у групі місцевих жителів 1983–1986 рр. народження.

В результаті проведеного клінічного тироїдного скринінгу серед обстежених відібрано 80 (13,36%) дітей, які склали групу ризику розвитку тироїдної патології. Саме цей контингент може мати порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза, які потребують тестування.

Вивчення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи на першому етапі проведено за результатами визначення базального рівня тиротропного гормону (ТТГ) гіпофізу та вільного тироксину сироватки крові з урахуванням клінічної симптоматики.

Проведене обстеження показало, що середній рівень ТТГ крові дітей Макарівського району складав 3,12±0,21 МО/л, Вишгородського району — 2,93±0,37 МО/л, Бородянського району — 2,77±0,19МО/л. При індивідуальному аналізі у 8,4% дітей виявлено підвищення вмісту ТТГ крові до 4,2 МО/л, що потребує визначення функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи за допомогою навантажувальної проби з тиролібериномСтруктуру патології ЩЗ в дослідній вибірці подано на рис. 21.21.

Кровотворну та лімфоїдну системи відносять до радіочутливих структур організму

Вивчався стан еритроцитарної, лейкоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу в осіб, що були евакуйовані у дитячому віці з 30-км зони ЧАЕС у Макарівський, Вишгородський та Бородянський райони Київської області (1-а група спостереження). Отримані показники порівнювались з аналогічними параметрами у жителів, які постійно мешкають в цих же регі-

онах (2-а група спостереження). Всього обстежено 219 осіб. З них: 52 жителі Макарівського району, 139 жителів Вишгородського району та 28 жителів Бородянського району Київської області. Крім того, було обстежено двоє дітей, народжених від УЛНА.

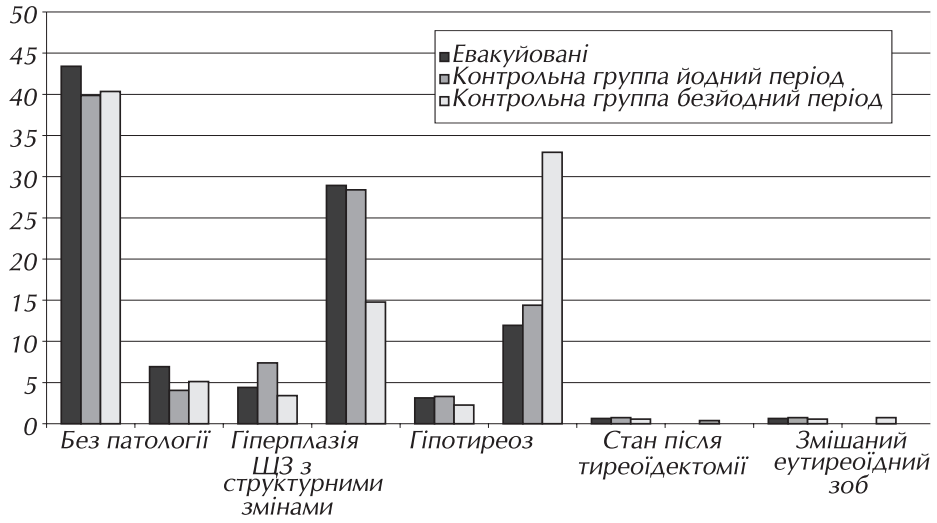


Рисунок 21.21 — Діаграма частоти випадків хвороб ЩЗ серед евакуйованих та місцевих жителів 1983 рр. та 1987–1989 рр. народження (%)

Примітка. За даними таблиці 21.18.

Розподіл обстежених за групами спостереження та статтю дано у табл. 21.19. У першій групі було 43 особи чоловічої статі та 34 — жіночої, у другій групі 65 та 75 осіб відповідно.

Таблиця 21.19 — Розподіл обстежених за місцем проживання, групами спостереження та статтю

Макарівський р-н n = 52				Вишгородський р-н n = 139				Бородянський р-н n = 28 (2)*			
1 група** n = 23		2 група*** n = 29		1 група ** n = 44		2 група *** n = 95		1 група ** n = 10		2 група *** n = 16	
Хл	Дівч	Хл	Дівч	Хл	Дівч	Хл	Дівч	Хл	Дівч	Хл	Дівч
14	9	17	12	24	20	39	56	5	5	9	7

Примітка: 1. * діти, які були народжені від УЛНА. 2. ** 1 група — евакуйовані з 30-км зони ЧАЕС. 3. *** 2 група — місцеві жителі районів.

За анемію вважався рівень гемоглобіну нижчий за 120 г/л (враховуючи, що вік обстежених був більший за 5 років); нейтрофільоз — число нейтрофілів понад 5,5 Г/л, еозинофілію — число еозинофілів більше за 0,6 Г/л, лімфоцитоз — число лімфоцитів більше за 3,5 Г/л, моноцитоз — число моноцитів більше за 0,8 Г/л, тромбоцитопенію — число тромбоцитів менше за 150 Г/л.

Отримані матеріали оброблялись за допомогою методів математичної статистики (коефіцієнт Ст'юдента, метод інтервальної оцінки).

Рівень гемоглобіну, число еритроцитів та середній вміст гемоглобіну в еритроциті знаходились у межах популяційних. Число тромбоцитів також було на рівні фізіологічних значень. Кількість лейкоцитів у крові становила 6,7±0,2 Г/л; 7,3±0,3 Г/л та 6,9±0,6 Г/л. Спів-

відношення елементів лейкограми у всіх обстежених знаходилось у межах нормативного. Усереднені дані показників крові по трьох районах області не визначили коливань, які б виходили за межі фізіологічних.

Результати отриманих даних не виявили суттєвих змін з боку середніх показників периферичної крові, що характеризують стан еритроцитарної, лейкоцитарної та тромбоцитарної ланок гемопоезу як у евакуйованих з 30-км зони ЧАЕС, так і місцевих жителів.

Оцінка структури та частоти гематологічної патології, виявленої при проведенні обстеження, показала, що в осіб 1-ї та 2-ї груп нагляду частіше діагностувались анемічні стани, обумовлені переважно дефіцитом заліза в організмі (32,2% та 31,8% відповідно). У решти пацієнтів анемії мали полідефіцитний характер. У 7 пацієнтів середній вміст гемоглобіну в еритроциті досягав верхньої межі норми (35,0 пг). На другому за частотою місці у першій групі посідали моноцитози (28,6%), у другій — еозинофілії (19,7%). Решта патології виявлялась майже в однаковому відсотку випадків і суттєво не розрізнялась**.** Частота діагностованої патології в обстежених 1-ї та 2-ї групи нагляду достовірної різниці не мала.

Слід підкреслити, що моноцитози спостерігаються за наявності хронічних вогнищ інфекції, тубінфікованості, токсоплазмозу, зміні в імунітеті, а також мієлодиспластичних синдромів. Осіб із підвищеним вмістом моноцитів у периферичній крові необхідно поглиблено дообстежувати для своєчасного визначення захворювань системи крові.

У евакуйованих з 30-км зони ЧАЕС у дитячому віці на одного обстеженого припадає 1,3 гематологічної патології, у жителів забруднених радіонуклідами територій — 1,71, що не має суттєвої різниці. У більшості випадків спостерігалось сполучення анемії з відхиленнями у лейкоцитарній формулі.

Також встановлено, що показники еритроцитарної, лейкоцитарної та тромбоцитарної ланок системи кровотворення в обстежених 1-й та 2-й груп спостереження, які проживають у Макарівському, Вишгородському та Бородянському районах Київської області, не виходять за межі фізіологічних норм. Оцінка індивідуальних значень гемограм дозволила виявити в осіб 1-ї групи нагляду гематологічну патологію у 28,6%, в обстежених 2-ї групи спостереження — у 39,3%, що суттєво не розрізняється.

Оцінка частоти виявленої патології в обстежених показала, що у 1-й групі частіше діагностувались анемічні стани (32,2% та 31,8% відповідно) та моноцитози (28,6%), у 2-й — еозинофілії (19,7%).

Таким чином, у когорті осіб 1972–1986 рр. та 1983–1986 рр. народження провідною патологією є хвороби органів дихання, травлення, ендокринної та нервової систем.

У евакуйованих віком 0 - 3 роки на момент аварії, які проживають у Бородянському, Вишгородському та Макарівському районах, провідною патологією є хвороби печінки, жовчного міхура та жовчновивідних шляхів, хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів, вегетосудинна дистонія, анемії, хвороби щитоподібної залози. Серед місцевих жителів відповідного віку найбільш поширені хронічні хвороби мигдаликів та аденоїдів, гастрити і дуоденіти, хвороби ЩЗ, вегетосудинні дистонії, анемії.

За даними клінічного тиреоїдного скринінгу виявлено, що у структурі патології щитоподібної залози дифузний еутиреоїдний зоб складає 32%, який найбільш розповсюджений серед місцевих жителів, які народилися після аварії, тобто не зазнавали впливу ^{131}I. Порушення стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи мали 13,3% оглянутих.

Клінічне дослідження периферичної крові показало, що еритроцитарна, лейкоцитарна та тромбоцитарна ланки системи кровотворення дослідної і контрольної груп не виходять за межі фізіологічних коливань; в цих же групах суттєво не відрізняються індивідуальні значення гемограм; у групі евакуйованих частіше діагностувались анемічні стани та моноцитози, в групі місцевих жителів — еозинофілії.

5 Оцінка у дітей дослідних груп поєднаної дії доз опромінення ЩЗ та солей важких металів на формування захворюваності дитячого населення, евакуйованого з 30-км зони у 1986 р.

При оцінці поєднаної дії радіаційних і нерадіаційних факторів використані інтегральний показник забруднення грунту хімічними елементами та дози опромінення ЩЗ. За шкалою значень F досліджувані території можуть бути розподілені за рангами таким чином:

1 ранг — значення інтегрального показника складають <2;
2 ранг — значення інтегрального показника складають 2–16;
3 ранг — значення інтегрального показника складають 16–32;
4 ранг — значення інтегрального показника складають 32–64;
5 ранг — значення інтегрального показника складають >64.

Дози опромінення ЩЗ (ДЩЗ) визначали за матеріалами тиродозиметричної паспортизації населених пунктів Київської області, та розрахунків, що проведено в лабораторії радіаційних ризиків (І. Кайро, В. Шпак), результати дано у табл. 21.20 та на рис. 21.22.

Таблиця 21.20 — Чисельність дослідних груп за факторами впливу на захворюваність осіб

Найменування групи	Загальна кількість осіб	Рівень F			Рівень ДЩЗ, сГр		
		до 16	16–32	до 30	30–99	100–199,9*	200>
		Кількість осіб у дослідних групах					
Евакуйовані	906	521	245	40	490	295	81
Місцеві	1403	441	857	658	706	38	1

Примітка. * — для більшої різниці у діапазоні доз (до 30 сГр у контрольній групі) у подальшому використано рівень ДЩЗ у межах 100–199,9 сГр

На рис. 21.22 дано порівняльну структуру доз опромінення ЩЗ у евакуйованих та місцевих жителів.

Таким чином, 96% евакуйованих мають ДЩЗ від 30 до 200 сГр і більше; дозу опромінення до 30 сГр мають 4%. Середня доза у когорті 102 сГр (1 Гр). Колективна ДЩЗ становить 923,7 люд.-Гр.

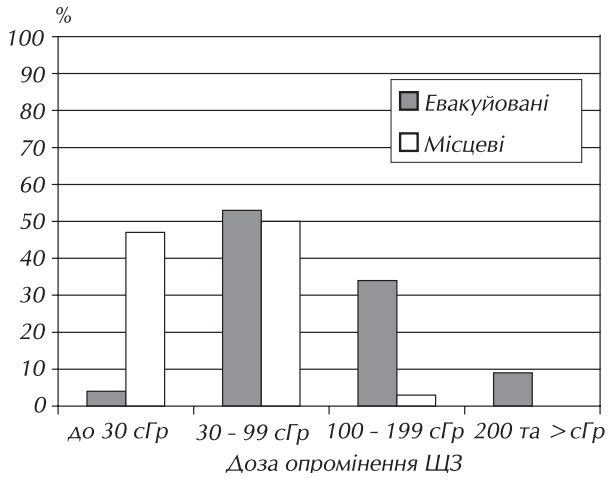


Рисунок 21.22 — Структура доз опромінення ЩЗ у дослідних групах

53% місцевих мають ДЩЗ у межах 30–200 сГр; 47% — до 30 сГр. Середня ДЩЗ у когорті дорівнює 31,4 сГр (0,3 Гр). Колективна ДЩЗ становить 443,0 люд.-Гр.

57,5% осіб з когорти евакуйованих проживає на територіях, ґрунт яких має слабкий ступінь забруднення хімічними елементами (2–16); 27% — на територіях з середнім ступенем забруднення ґрунту (16–32).

31,4% місцевих жителів проживає на територіях, ґрунт яких має слабкий ступінь забруднення хімічними елементами; 62% осіб — на територіях з середнім ступенем.

Виходячи з вищезазначеного, можна припустити, що у когорті евакуйованих основний фактор впливу на рівень захворюваності — це опромінення ЩЗ; у когорті місцевих жителів — забруднення ґрунту хімічними елементами.

Відповідно до таблиці 21.21 та визначеної методики розрахували суму Σ ефектів роздільної (групи А і В) та поєднаної (група АВ) дії ДЩЗ та хімічних елементів. Провели логарифмування первинних даних, так як при логарифмуванні легше виявити мультиплікативний (помножений) ефект.

Таблиця 21.21 — Захворюваність дітей у дослідних групах за рівнем доз опромінення ЩЗ та ступенем забруднення грунту хімічними елементами

Найменування хвороб за класами та нозологічними формами	Код за МКХ-10	K (n — 256)		A (n — 179)		B (n — 418)		AB (n — 114)	
		абс.	P ± m,%	абс.	P ± m,%	абс.	P ± m,%	абс.	P ± m,%
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	E00-E90	88	34,3 ± 2,9	175	97,7 ± 1,1	110	26,3 ± 2,1	76	66,6 ± 4,4
у тому числі: хвороби щитоподібної залози	E00-E07	87	33,9 ± 2,9	164	91,6 ± 2,07	103	24,6 ± 2,1	74	65,0 ± 4,4
з них: зоб 1 ступеня	E0.1; E04.0(1)	60	24,3 ± 2,6	33	18,4 ± 2,8	64	15,3 ± 1,7	47	41,2 ± 4,6
тиреоїдит	E06	3	1,17 ± 0,6	1					
вузловий зоб	E04.1,2	5	2 ± 0,87	1					
Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму	D50-D89	24	9,4 ± 1,8	8	4,4 ± 1,5	26	6,2 ± 1,1	21	18,4 ± 3,6
у тому числі: залізодефіцитна анемія	D50	9	3,5 ± 1,14	7	3,9 ± 1,4	10	2,4 ± 0,7	6	5,2 ± 2,07
Хвороби нервової системи	G00-G99	37	14,4 ± 2,1	54	30,1 ± 3,4	65	15,6 ± 1,7	55	48,2 ± 4,6
у тому числі: вегетосудинна дистонія	G90.9	4	1,5 ± 0,7	6	3,4 ± 1,3	3	0,7 ± 0,4	8	7,0 ± 2,3
Хвороби органів травлення	K00-K93	81	31,6 ± 2,9	137	76,5 ± 3,1	181	43,3 ± 2,4	194	170%
у тому числі: хвороби стравоходу, шлунку та 12-ти палої кишки	K20-K31	42	16,4 ± 2,3	61	34 ± 3,5	88	21 ± 1,9	69	60,5 ± 4,5
хвороби печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, підшлункової залози	K70-K77	39	15,2 ± 2,2	75	42,0 ± 3,6	93	22,2 ± 2	125	109%
Психічні розлади	FF	6	2,3 ± 0,9	19	10,6 ± 2,3	25	6,0 ± 1,1	13	11,4 ± 2,9
у тому числі: емоціональні розлади, що починаються у дитячому та підлітковому віці	F90-F98					10	2,4 ± 0,7	4	3,5 ± 1,7

Етапи математичної обробки первинних даних: визначення Σ дії роздільних ефектів факторів у групах А і В, сумісних (група АВ) та їх логарифми — подано у таблиці 21.22. та на рисунку 21.23, що складається з 6-ти блоків.

Таблиця 21.22 — Захворюваність у дослідних групах на 100 дітей при роздільній та поєднаній дії іонізуючого опромінення і хімічних елементів, їх логарифми

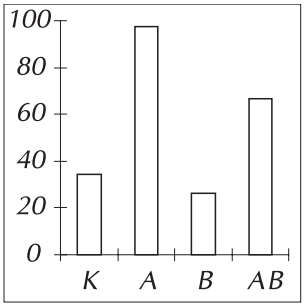
Найменування хвороб за класами та нозологічними формами	Код за МКХ-10	Σ показників при роздільній дії ДЩЗ та F	Захворю-ваність при поєднаній дії ДЩЗ та F
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	E00-E90	(97,7–34,3) + (26,3–34,3) = 54,4 LOG (1,98–1,53) + (1,41–1,53) = 0,33	66,6 LOG 1,82
у тому числі: хвороби щитоподібної залози	E00-E07	(91,6–33,9) + (24,6–33,9) = 50,2 LOG (1,96–1,53) + (1,39–1,53) = 0,29	65 LOG 1,81
з них: зоб I ступеня	E0.1;E04.0(1)	(18,4–23,4) + (15,3–23,4) = –13,1 LOG (1,26–1,36) + (1,18–1,36) = –0,28	
Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму	D50-D89	(4,4–9,4) + (6,2–9,4) = –8,2 LOG (0,64–0,97) + (0,79–0,97) = –0,51	
у тому числі: залізодефіцитна анемія	D50	(3,9–3,5) + (2,4–3,5) = –0,7 LOG (0,59–0,54) + (0,38–0,54) = –0,11	
Хвороби нервової системи	G00-G99	(30,1–14,4) + (15,6–14,4) = 16,9 LOG (1,47–1,15) + (1,19–1,15) = 0,35	48,2 LOG 1,68
у тому числі: вегето-судинна дистонія	G90.9	(3,4–1,5) + (0,7–1,5) = 1,1 LOG (0,53–0,17) + (-0,15–0,17) = 0,04	7 LOG 0,84
Хвороби органів травлення	K00-K93	(76,5–31,6) + (43,3–31,6) = 56,6 LOG (1,88–1,49) + (1,63–1,49) = 0,53	170 LOG 2,23
у тому числі: хвороби стравоходу, шлунку та 12-ти палої кишки	K20-K31	(34,0–16,4) + (21,0–16,4) = 22,2 LOG (1,53–1,21) + (1,32–1,21) = 0,43	60,5 LOG 1,78
хвороби печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, підшлункової залози	K70-K77	(42,0–15,2) + (22,2–15,2) = 33,8 LOG (1,62–1,18) + (1,34–1,18) = 0,6	109 LOG 2,03
Психічні розлади	FF	(10,6–2,3) + (6,0–2,3) = 12 LOG (1,02–0,36) + (0,77–0,36) = 1,07	11,4 LOG 1,05

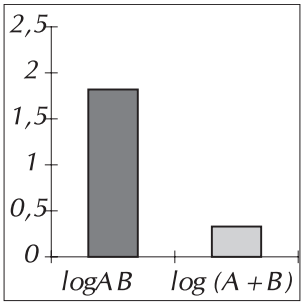
Виявили помножений, тобто мультиплікативний ефект, поєднаної дії ДЩЗ та хімічних елементів для хвороб ендокринної системи, зокрема ЩЗ; хвороб нервової системи, зокрема вегето-судинної дистонії; хвороб органів травлення.

Як бачимо на рисунку ефект поєднаної дії (log AB) перевищує ефект Σ роздільної дії.

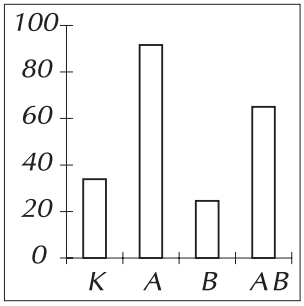
З метою визначення ризиків виникнення хвороб у групах за факторами впливу розраховували кумулятивні коефіцієнти захворюваності та МСВР. Статистичну вірогідність різниці коефіцієнтів захворюваності визначали за критерієм χ^2.

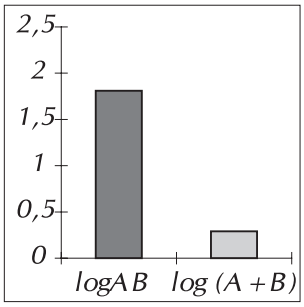
Результати подано у табл. 21.23.



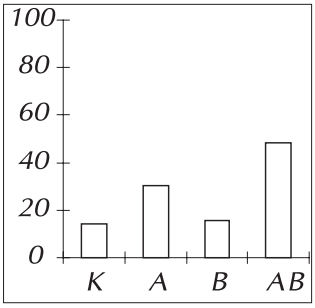


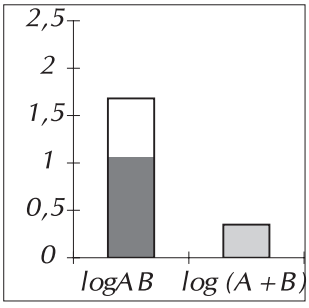
1 Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин



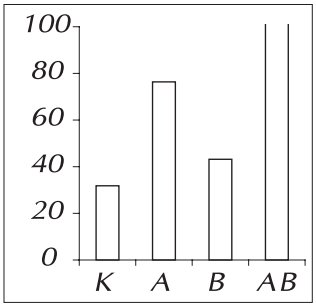


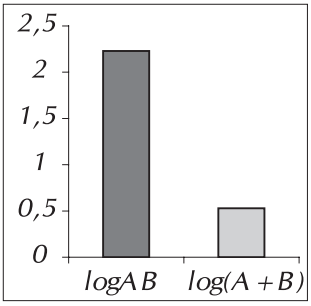
2 Хвороби щитоподібної залози





3 Хвороби нервової системи





4 Хвороби органів травлення

Рисунок 21.23 — Графіки захворюваності (%) осіб дослідних груп, та їх логарифмів

Таблиця 21.23 — Кумулятивні коефіцієнти захворюваності, МСВР та χ^2 у групах за фактором впливу ДЩЗ (А), хімічних елементів (В) та обох факторів (АВ) у порівнянні з контрольною групою (К) за класами хвороб та нозологічними формами

Назва хвороб за класами та нозологічними формами	Код за МКХ-10	Коефіцієнти захворюваності за контингентами спостереження				МСВР			Значення критерію χ^2		
		А	В	АВ	К	А/К	В/К	АВ/К	А/К	В/К	АВ/К
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	E00-E90	0,98	0,26	0,6	0,34	2,8	0,8	1,7	42,2	2,6	11,94
у тому числі: хвороби щитоподібної залози	E00-E07	0,9	0,2	0,6	0,3	2,6	0,6	1,8	37,2	3,77	11,24
із них: зоб I ступеня	E0.1; E04.0(1)	0,2	0,2	0,4	0,2	0,8	0,8	1,7	1,02	4,7	6,37
Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення із залученням імунного механізму	D50-D89	0,04	0,06	0,9	0,09	10,2	15,4	1,9	3,2	1,9	4,58
Хвороби нервової системи	G00-G99	0,3	0,15	0,5	0,14	2,1	1,0	3,4	10,5	0,11	26,6
Хвороби органів травлення	K00-K93	0,8	0,4	1,7	0,3	2,5	1,26	5,3	27,3	4,08	99,67

З вірогідністю 95% ($p<0,05$) встановили:

- різниця кумулятивних коефіцієнтів захворюваності між групами А та К є статистично достовірною для хвороб ендокринної системи, ЩЗ, нервової системи та органів травлення;
- різниця кумулятивних коефіцієнтів захворюваності між групами АВ та К статистично достовірна для всіх вивчених хвороб;
- різниця кумулятивних коефіцієнтів захворюваності між групами В та К статистично достовірна для хвороб ЩЗ, у т. ч. зобу I ступеня, та органів травлення.

Виявили, що у групі А (фактор ДЩЗ) ризик виникнення патології ендокринної системи, зокрема щитоподібної залози, у 3,5 рази вищий, порівняно з ризиком у групі В (фактор F); за класами хвороб нервової системи та органів травлення — у 2 рази.

При поєднаній дії двох факторів виявили перевищення ризиків для хвороб нервової системи, органів травлення та зобу I ступеня порівняно з групами з роздільною дією факторів.

Виявлено тенденцію щодо підвищення ризику у 1,5 рази для хвороб крові та кровотворних органів у групі В порівняно з групою А.

Таким чином:

- 96% осіб з когорти евакуйованих мають дози опромінення ЩЗ у межах від 30 до 200 сГр і більше;
- серед місцевих жителів 53% осіб мають подібні дози;
- евакуйовані та місцеві жителі мають найбільший рівень захворюваності на хвороби ендокринної системи і, зокрема, щитоподібної залози, та захворювання органів травлення.

- у евакуйованих майже за всіма класами рівень захворюваності вищий порівняно з місцевими жителями. Рівень захворюваності на хвороби крові та кровотворних органів, ризик виникнення зобу I ступеня вищий у місцевих жителів. В обох групах рівень захворюваності дівчаток вищий, ніж хлопчиків;
- у дослідній групі, де головний фактор впливу — опромінення ЩЗ, ризик виникнення патології ЩЗ у 3,5 разів вищий порівняно з ризиком у групі, де головний фактор впливу — забруднення ґрунту хімічними елементами, і у 2 рази вищий за класами хвороб нервової системи та органів травлення;
- встановлено помножений (мультиплікативний) ефект поєднаної дії іонізуючого опромінення ЩЗ та хімічних елементів для хвороб ендокринної системи, зокрема ЩЗ; хвороб нервової системи, зокрема вегето-судинної дистонії; хвороб органів травлення;
- визначено, що з 2 факторів, що вивчали, головний внесок у формування захворюваності евакуйованих осіб належить фактору "опромінення ЩЗ"; у місцевих жителів — фактору "забруднення ґрунту хімічними елементами".

Таким чином сумісна дія іонізуючого випромінювання та солей важких металів призводить до підсилення ефекту впливу іонізуючого опромінення на стан захворюваності дитячого населення, що було евакуйоване з 30-км зони.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Romanenko A.E., Bomko E.I., Bomko A.A.* Estimation of health effects of long-term chronic exposure of the low level radiation among children exposed in consequence of the disaster at the Chernobyl nuclear power plant // Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control: Materials of Int. Conf. Contributed Papers, Seville, 17–21 November 1997. — Vienna: IAEA, 1997. — P. 326–329.
2. Radiation risk assessment of the thyroid cancer in ukrainian children exposed due to Chernobyl / *B. Sobolev, I. Likhtarev, I. Kairo et al.* // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proc. 1-st Int. Conf., Minsk, 18-22 March 1996. — Luxembourg, 1996. — P. 741–749.
3. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident (1986–1996) / *N. Tronko, T. Bogdanova, V. Tereshchenko et al.* // Long-term health consequences of the Chernobyl disaster: Proc. 2nd Int. Conf., Kiev, June 1–6, 1998. — K.: Chernobylinterinform, 1998. — P. 145.
4. Свинец и другие тяжелые металлы во внешней среде после Чернобыльской катастрофы (к экологической ситуации в Украине) / *И.М. Трахтенберг, В.М. Шестопалов, О.А. Бобылева и др.* // Междунар. мед. ж. — 1998. — Т. 4, № 3. — С. 94–98.
5. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / *И.В. Мудрый, Т.К. Короленко, Р.Г. Шкула и др.* // Лікарська справа. — 2002. — № 3–4. — С. 6 — 9.
6. *Верпівський О.М.* Експериментальне вивчення і гігієнічна оцінка поєднаної дії іонізуючого випромінювання і хімічних забруднювачів грунту. — Автореф. дис.... канд. мед. наук. — К., 1996. — 24 с.
7. Оценка влияния радиационных и нерадиационных факторов окружающей среды на заболеваемость населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС / *Л.К. Байда, А.Е. Романенко, А.В. Михайлов* // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — Кн. 1. — С. 153–167.
8. Оценка риска сочетанного влияния радиационных и нерадиационных факторов окружающей среды на заболеваемость критических групп населения, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, с учетом эколого-гигиенических условий / *А.Е. Романенко, Л.К. Байда, Е.И. Бомко и др.* // Междунар. ж. радиац. мед. — 2001. — Т. 3, № 1–2. — С. 280–281.
9. Виявлення закономірностей формування захворюваності осіб, евакуйованих з 30-км зони ЧАЕС у дитячому віці, з урахуванням впливу радіаційних та нерадіаційних чинників (комплексне дослідження) / Наук. центр радіац. медицини. Кер. Романенко А.Ю. — Шифр 313; Інв. №... р — К., 2000–2003.
10. Реконструкция и прогноз доз облучения населения, проживающего на территориях Украины, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: Инструктивно-метод. указания. — К.: НЦРМ АМН Украины, 1998. — 76 с.
11. Радіаційно-дозиметрична паспортизація населених пунктів території України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС, включаючи тиредозиметричну паспортизацію: Інструктивно-метод. вказівки. — К.: НЦРМ АМН України. — К., 1996. — 75 с.

12. *Goulko G.* Estimation of ^{131}I thyroid doses for the evacuees from Pripjat // Radiat. Environ. Biophys. — 1996. — Vol. 35. — P. 81–87.
13. Київська область // Географічна енциклопедія України. — К., 1990. — Т. 2. — С. 142–149.
14. Оцінка впливу радіаційних і нерадіаційних факторів навколишнього середовища на здоров'я дітей, які проживають на територіях, що постраждали від аварії на ЧАЕС. — Методичні рекомендації. — К., 2000. — 33 с.
15. Гематологические и иммунологические показатели у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС / *В.Г. Бебешко, Е.М. Бруслова, Е.П. Винницкая и др.* // Тез. докл. респ. конф., Гомель, 15–17 апреля 1992. — Минск, 1992. — Ч. 1. — С. 25–33.
16. *Чумак А.А., Базыка Д.А.* Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы. Иммунная система // Чернобыльская катастрофа. — К.: Наукова думка, 1995. — С. 460–462.
17. Общая гигиена. Пропедевтика гигиены / *Е.И. Гончарук, Ю.И. Кундиев, А.П. Яворовський и др.* — К.: Вища школа, 2000. — С. 459–487.

(Романенко А.Ю., Бомко О.І., Гудзенко Н.А., Костенко А.І.)

21.3. СТАН ЗДОРОВ'Я КРИТИЧНИХ ГРУП ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО НАСЕЛЕННЯ, ЯКЕ ПОСТРАЖДАЛО ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Двадцятирічний післяаварійний період, який характеризувався залученням наукового потенціалу як трьох найбільш уражених країн, так і світового наукового потенціалу, дав відповіді на багато запитань стосовно медичних, екологічних і соціальних наслідків. Міжнародна спільнота висвітлює свій погляд на наслідки Чорнобильської аварії, насамперед, в резолюціях ООН, які базуються на висновках міжнародних експертів. Організаторами зустрічей світових міжнародних експертів виступають різні агенції ООН, перш за все ВООЗ та МАГАТЕ. Саме МАГАТЕ ініціювало створення в 2003 році Чорнобильського форуму, основним завданням якого є отримання найбільш повної інформації з авторитетних наукових джерел для вдосконалення заходів щодо подолання наслідків аварії [1]. На жаль, висновки Чорнобильського форуму 2005 р. щодо впливу Чорнобильських наслідків на здоров'я постраждалого населення, в тому числі і дитячого, призвели до широкої дискусії як серед політиків і дипломатів, так і серед науковців-лікарів. Практично всі неурядові організації, які об'єднують різні верстви постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС населення, поставились негативно до резолюції Чорнобильського форуму. Значна негативізація стану здоров'я постраждалого дитячого населення трактувалося як така, що не має зв'язку з опроміненням; було викладено припущення, що погіршення популяційних показників стану здоров'я є наслідком психо-соціальної напруги всього постраждалого населення, а також недоліками системи диспансеризації як постраждалих, так і населення трьох країн (Беларусі, Російської Федерації і України) в цілому. В той же час в рекомендаціях викладено необхідність продовжувати епідеміологічні дослідження, які необхідно проводити на основі клініко-епідеміологічних реєстрів, особливо окремих, критичних груп населення [1].

Лімітовані матеріальні і людські ресурси, а також обмежена інформація щодо отриманих доз опромінення з самого початку наукових досліджень (1987–1989) не дозволяла провести широкомасштабний епідеміологічний проект по вивченню непухлинної патології серед постраждалих дітей ні в одній з вищезгаданих трьох країн; тобто одним із важливіших виснов-

ків на сучасному етапі щодо цього напрямку наукових досліджень є визнання необхідності об'єднання потенціалу трьох найбільш вражених країн з міжнародною науковою спільнотою щодо розробки єдиної схеми наукових епідеміологічних досліджень.

Загальна кількість постраждалих дітей та підлітків, які знаходяться на обліку в Міністерстві охорони здоров'я України, досягла 1,6 млн. [2]. В той же час зібрати докладну клінічну, дозиметричну, соціально-гігієнічну та іншу інформацію, яка потрібна для аналітичної епідеміології, можна тільки на обмежені за кількістю пріоритетні та критичні групи постраждалого дитячого населення. Це важливо як в практичному (термінова розробка заходів щодо вдосконалення медичного обслуговування та зниження негативних наслідків опромінення), так і в теоретичному плані (можливість екстраполяції виявлених закономірностей формування захворюваності на все постраждале дитяче населення). Тобто в умовах обмежених дослідницьких (як матеріальних, так і наукових) ресурсів необхідно сконцентрувати увагу на найбільш критичних групах постраждалого дитячого населення. Критичні групи можна визначити так: — це постраждале дитяче населення, об'єднане за категорією нагляду (евакуйовані, опромінені з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше, опромінені in utero та народжені від ліквідаторів та евакуйованих), яке потребує особливої медичної, наукової, психологічної та соціальної уваги.

21.3.1. Обґрунтування структури та методів дослідження

Основні вимоги екологічної медицини щодо методології вивчення віддалених наслідків дії вражаючих факторів викладено в рекомендаціях Чорнобильського форуму ООН-2005 р. [1]. Основою епідеміологічних досліджень названо наукові клініко-епідеміологічні реєстри. Епідеміологічне обґрунтування вибірок, які підлягають обстеженню та включенню в клініко-епідеміологічний реєстр, забезпечує репрезентативність результатів, можливість екстраполяції виявлених закономірностей формування захворюваності на все постраждале населення. Детальна інформація (протокол клініко-епідеміологічного реєстру) дає можливість ранжувати значимість кожного із чинників (соціально-гігієнічних, психоемоційних, дозиметричних, індивідуально-спадкових) для різних наслідків.

Визначення наукових реєстрів для епідеміологічних досліджень стану здоров'я постраждалого дитячого населення може бути викладено так: наукові реєстри це — автоматизовані індивідуальні дані про стан здоров'я епідеміологічно обґрунтованих та сформованих за правилом репрезентативності вибірок постраждалого дитячого населення; реєстри є відкритими для подальшого доформування з можливістю розширення обсягу інформації, яка заноситься до них. Тобто розширення інформації відбувається за такими основними напрямками: формування даними поточного року; включення нових контингентів як народжених в поточному році, так і населення, яке не було включено в науковий реєстр, розширення обсягу інформації за рахунок включення в дослідження нових показників (психологічні тести, дозиметричне анкетування батьків, результати соціального опитування та інші).

Для аналітичних розрахунків використано реєстри контрольних груп, або реєстри порівняння. Для розрахунку необхідної кількості населення контрольних реєстрів використовували показники поширеності захворювань постраждалого населення за середніми даними попередніх років. Для розрахунків використано програму EPI-INFO-6. Вибірку дитячого населення контрольного реєстру було сформовано методом випадкових чисел в шкільних закладах, де навчаються як постраждалі, так і дитяче населення.

Формування реєстрів постраждалих та груп порівняння даними про стан здоров'я проведено за матеріалами поліклініки радіаційного реєстру (ПРР) та дитячих територіальних медичних об'єднань (ДТМО) м. Києва, які обслуговують як постраждале дитяче населення, так і дітей-киян.

Алгоритм наукового реєстру сумісний з базою даних ПРР та з базами ДТМО, сформованих за протоколом огляду дитини, що постраждала внаслідок аварії на ЧАЕС. База Державного реєстру України (ДРУ) використовувалась для уточнення списку населення, що підлягає включенню в наукові реєстри.

Протокол огляду заповнюється згідно з технологією проведення обстеження дитини, яка входить до наукового реєстру. В обстеженні беруть участь гематолог, стоматолог, гастроентеролог, невропатолог, педіатр-генетик, психолог, ЛОР, педіатр, ендокринолог, радіолог та лікарі, відповідальні за проведення інструментальних досліджень (УЗД, ЕКГ, рентген, електроенцефалографія). УЗД та ЕКГ є обов'язковими при обстеженні, інші — за направленням спеціалістів.

Опис протоколу огляду дитини, яка постраждала внаслідок аварії на ЧАЕС, надано в звіті НДР № ДР 01.9.10 047735; Інв. № БІІ9691 [3].

Інформацію з ДТМО у вигляді протоколів огляду дитини, які заповнюють керівники педіатричних підрозділів, заносять до бази даних наукових реєстрів фахівці лабораторії популяційних досліджень здоров'я дітей. Науковці лабораторії здійснюють також методичне супроводження та організацію збору даних. Це, насамперед, семінари з питань заповнення протоколу огляду дитини та протоколів психологічного обстеження, а також вибіркова верифікація діагнозів та аналіз результатів диспансеризації.

Фахівцями лабораторії популяційних досліджень здоров'я дітей розроблено структуру епідеміологічних досліджень стану здоров'я постраждалого дитячого та підліткового населення, яка враховує не тільки багатофакторність вражаючих факторів Чорнобильської аварії, але й існуючу технологію накопичення даних, особливості диспансерного нагляду дитячих популяцій України.

При розробці структури дослідження використано досвід наукових лабораторій, з якими здійснюється співробітництво. Це, насамперед, відділ епідеміології Фонду досліджень радіаційних ефектів (Японія, Нагасакі), Інститут досліджень наслідків атомних бомбардувань, Університет м. Нагасакі, кафедра психології післятравматичних станів Університету у м. Утрехт (Нідерланди).

Враховано також наявні програмно-аналітичні ресурси, зокрема, програмне забезпечення "Епікур", яке надано відділом епідеміології Фонду досліджень радіаційних ефектів, можливість консультацій із фахівцями цього відділу та проведення спільного аналізу.

Таким вимогам відповідає двоступенева за динамікою та використанням епідеміологічних підходів схема.

На першому етапі використано дескриптивне епідеміологічне дослідження популяційних показників (поширеність, захворюваність, групи здоров'я). Проводився аналіз нозологічної структури груп здоров'я та інвалідності, захворюваності, пов'язаної з аварією, досліджувались результати психологічного обстеження. У структурі дослідження аналітичну частину наведено у вигляді трьох напрямків: когортного, крос-секційного та випадок-контроль.

В 1987–1988 рр. в лабораторії був створений спецреєстр критичних груп дитячого населення [3]. Серед дитячого населення, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС, найбільш критичною групою є евакуйовані діти, які, крім променевого ураження, перенесли весь комплекс негативних факторів, пов'язаних з евакуацією. Серед них визначена особливою група дітей з дозою опромінення на щитоподібну залозу 2 Гр і більше.

На обліку в науковому реєстрі лабораторії (на момент 1989 р.) знаходилось 3550 евакуйованих дітей, в т. ч. 1542 дитини з дозою опромінення щитоподібної залози більше 2 Гр. Ця група зменшувалась за кількістю та остаточно вибула за віком з педіатричного нагляду в 2004 р.

Ще однією критичною групою визнані опромінені in utero. Це фіксована вибірка, склад якої не змінювався на протязі всього після аварійного періоду і становить 450 дітей.

Критичною групою, яка в цей час зростає по кількості, є діти та підлітки, народжені від УЛНА в 1986–1987 рр., а також від евакуйованих, які отримали опромінення щитоподібної

залози 2 Гр і більше. Ця група постійно збільшується. Тобто на даному етапі це найважливіша критична група постраждалого дитячого населення.

21.3.2. Склад реєстрів постраждалого дитячого та підліткового населення та реєстрів порівняння

Склад реєстрів постраждалого дитячого та підліткового населення та реєстрів порівняння наведено в таблицях 21.24–21.26.

Важливим фактором при епідеміологічних дослідженнях є характер динаміки складу реєстрів. Віковий склад наукових реєстрів дитячого населення становить від 7 днів до 18 років. Так, за період нагляду (1989–2004 рр.) реєстр евакуйованих зменшувався за рахунок вибування дітей за віком; навпаки, склад реєстру дітей, народжених від постраждалих осіб, збільшувався за рахунок новонароджених. Такі коливання складу реєстрів не впливають на результативність даних і є допустимими в аналітичній епідеміології. Склад реєстрів опромінених in utero не змінювався і становить на момент 2004 року 450 дітей.

Таблиця 21.24 — Склад реєстру евакуйованих дітей та підлітків та реєстру порівняння

Рік обстеження	Евакуйоване населення			Реєстр порівняння		
	всі діти	хлопці	дівчата	всі діти	хлопці	дівчата
1989	3550	1826	1725	3550	1826	1725
1990	3896	1995	1901	3896	1995	1901
1991	3602	1831	1771	3602	1831	1771
1992	2634	1308	1326	2634	1308	1326
1993	3043	1515	1528	3043	1515	1528
1994	2549	1265	1284	2549	1265	1284
1995	2328	1144	1184	2328	1144	1184
1996	1659	815	844	1659	815	844
1997	1557	774	783	1557	774	783
1998	2615	1325	1290	2615	1325	1290
1999	2518	1259	1259	2518	1259	1259
2000	2558	1280	1278	2558	1280	1278
2001	2158	1071	1087	2158	1071	1087
2002	1229	644	695	1229	644	695
2003–2004	503	249	254	503	249	254

Таблиця 21.25 — Склад реєстру дітей та підлітків з дозою опромінення щитоподібної залози 2 Гр і більше та реєстру порівняння

Рік обстеження	Опромінені з дозою 2 Гр і більше на щитоподібну залозу			Реєстр порівняння		
	всі діти	хлопці	дівчата	всі діти	хлопці	дівчата
1989	1542	853	689	1542	853	689
1990	1611	877	734	1611	877	734
1991	1528	735	793	1528	735	793
1992	1270	597	673	1270	597	673
1993	1511	722	789	1511	722	789
1994	1522	731	791	1522	731	791
1995	1496	712	784	1496	712	784
1996	1459	693	766	1459	693	766
1997	1280	614	666	1280	614	666
1998	1660	786	874	1660	786	874
1999	1414	669	745	1414	669	745
2000	1410	671	739	1410	671	739
2001	1295	611	684	1295	611	684
2002	732	320	412	732	320	412
2003–2004	460	238	222	460	238	222

Опромінені in utero — 450 осіб.

Таблиця 21.26 — Склад реєстру дітей, народжених від УЛНА та евакуйованих та реєстру порівняння

Рік обстеження	Народжені від УЛНА та евакуйованих			Реєстр порівняння		
	всі діти	хлопці	дівчата	всі діти	хлопці	дівчата
1989	538	252	286	538	252	286
1990	980	516	464	980	516	464
1991	1221	648	573	1221	648	573
1992	1510	794	716	1510	794	716
1993	1598	843	755	1598	843	755
1994	1967	1045	922	1967	1045	922
1995	2195	1161	1034	2195	1161	1034
1996	2411	1294	1117	2411	1294	1117
1997	2472	1327	1145	2472	1327	1145
1998	2630	1417	1213	2630	1417	1213
1999	3139	1661	1478	3139	1661	1478
2000	7647	3980	3667	7647	3980	3667
2001	7983	4171	3812	7983	4171	3812
2002	7640	3999	3641	7640	3999	3641
2003	8499	4492	4007	8499	4492	4007
2004	8616	4547	4069	8616	4547	4069

В окремих фрагментах досліджень та при розробці профілактичних програм дитяче населення поділяється більш детально на вікові групи. Так, на даному етапі психологічні дослідження стосуються постраждалого населення підліткового та старшого шкільного віку (13–18 років). Такі вибірки за віковою ознакою формуються окремо [4].

21.3.3. Реєстр психологічного стану постраждалого населення підліткового та старшого шкільного віку

Одним з найважливіших факторів аварії визначено психоемоційне напруження, наявність якого в популяціях постраждалих дітей було ідентифіковано, як власними дослідженнями, так і за даними літератури [5–7].

Важливо оцінити зв'язок психоемоційного напруження з соматичною патологією, що надасть можливість ідентифікувати групи ризику та розробити напрямки втручання (загальні та специфічні для окремих нозологій) щодо зміцнення психосоматичного здоров'я постраждалого населення. Такий зв'язок соматичної патології з психоемоційним напруженням можна виявити тільки епідеміологічними аналітичними розрахунками на основі реєстру психологічного стану постраждалого населення.

Для вирішення таких завдань стало доцільним формування окремого реєстру психологічного стану постраждалого населення підліткового та старшого шкільного віку, інформаційне забезпечення якого базувалось на попередньому досвіді, тобто забезпечувались спадкоємність та сумісність з існуючими реєстрами, що є однією з умов епідеміологічно правильного функціонування нових реєстрів.

Для проведення популяційних досліджень психоемоційного стану визначено методики, які можуть бути використані при обстеженні значної за розміром вибірки в невеликий проміжок часу і в той же час бути достатньо чутливими для ідентифікації патологічних станів, їх ранжування та можливості відслідковування динаміки. Саме таким вимогам відповідає рекомендована ВООЗ методика (GHQ-12) та шкала депресії Гольдберга [8].

Ці методики були отримані в Центрі психічного здоров'я людини ВООЗ (Нагасакі, Японія). Їх широко використовують при визначенні психологічного ушкодження населення, яке зазнало впливу іонізуючого випромінювання при атомних бомбардуваннях. Наймолодший вік щодо якого можливо використання цієї методики — 13 років. Тобто вищезазначений ре-

єстр формувався для постраждалого населення підліткового та старшого шкільного віку, який є особливим етапом фізичного, психологічного, емоційного та соціального становлення людини. Саме на цей вік припадає бурхливе фізичне та фізіологічне формування організму, перехід до емоційного та соціального життя дорослих.

Шкала вищеназваної методики дозволяє провести розподіл обстеженого населення за двома групами: перша група об'єднує обстежених, які мають добрий стан психічного здоров'я та емоційний спокій або незначне емоційне напруження, вихід з якого обстежений знаходить самостійно (1–3 бали); друга група об'єднує обстежених, стан яких характеризується значним емоційним напруженням з наявністю таких порушень як безсоння, зниження уваги тощо — обстежений не бачить можливості вирішення такої емоційної ситуації та потребує професійної допомоги (4 бали і більше). Шкала оцінки включає тільки ті відповіді на запитання GHQ-12, які характеризують негативну психоемоційну реакцію. Таким чином, максимальна вираженість психоемоційного порушення, яку можна виявити за методикою GHQ-12 при опитуванні, відповідає 12 балам. Це можливо тоді, коли відповіді на всі 12 запитань GHQ-12 є негативними, а стан абсолютного емоційного здоров'я характеризується як нуль балів.

Психологічне обстеження проводиться одночасно з клініко-епідеміологічним обстеженням на базі ПРР та ДТМО. Реєстр психологічного стану було сформовано на базі реєстрів про стан здоров'я постраждалого дитячого та підліткового населення без врахування категорії нагляду населення.

Склад реєстру психологічного стану за віком та статтю наведено в табл. 21.27.

Відносний ризик виникнення захворювань розраховували для вищеописаних двох груп: обстежені, у яких за результатами опитування виявлено емоційне напруження (≥4 бали), та такі, які мали оцінку "емоційний спокій" (1–3 бали).

Таблиця 21.27 — Розподіл реєстру психологічного здоров'я за віком та статтю

Вік	Усього	Юнаки	Дівчата
14-15	603	283	320
16-17	455	395	460
Усього	1058	678	780

21.3.4. Стан здоров'я критичних груп постраждалого дитячого та підліткового населення

Практично весь післяаварійний період нагляду виявляє значну негативізацію основних показників здоров'я серед всіх критичних груп постраждалого дитячого та підліткового населення, як в динаміці, так і в порівнянні з контрольними реєстрами.

Стан здоров'я евакуйованого дитячого та підліткового населення

Рівень захворювань, виявлених при диспансеризації евакуйованих, протягом всього післяаварійного періоду перевищує аналогічний показник реєстру порівняння; на етапі 2003 р. практично втричі: 49317‰, проти 18256‰ в контрольній групі (рис. 21.24).

Найбільш значимі зміни у порівнянні з першими етапами диспансеризації виявлено за класами хвороб

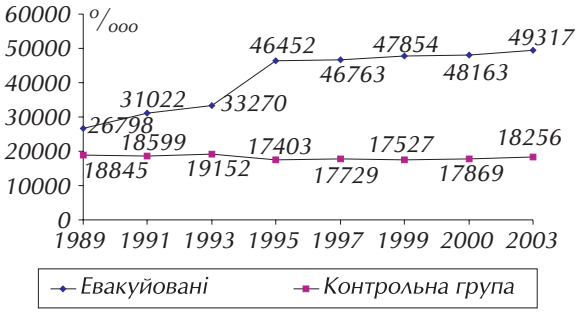


Рисунок 21.24 — Динаміка рівня захворювань (‰), виявлених при диспансеризації у евакуйованого дитячого та підліткового населення

органів травлення. Зареєстровано значний внесок хвороб органів нервової системи та хвороб органів кровообігу (рис. 21.25).

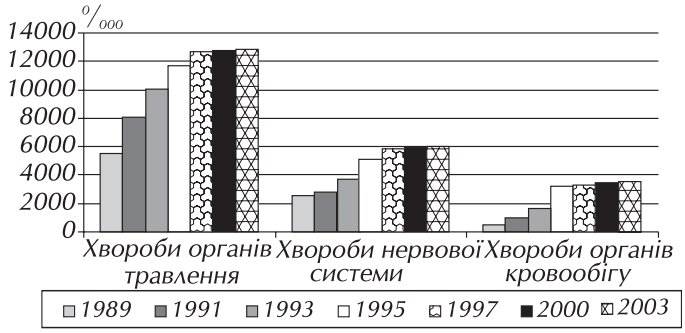


Рисунок 21.25 — Динаміка рівня захворювань (‰) за окремими класами, виявлених при диспансеризації у евакуйованого дитячого та підліткового населення

Динаміка за період з 1989 р. по 2003 р. розподілу евакуйованого дитячого та підліткового населення згідно з інтегральною оцінкою стану здоров'я представлена на рис. 21.26. На етапі 2003 р. обстеження здоровими визнано тільки 3,8% обстежених, 15,9% серед них мають другу групу здоров'я. Найбільший відсоток (69,4%) припадає на третю групу здоров'я, яку сформовано з тих, які мають хронічні захворювання різного ступеня компенсації.

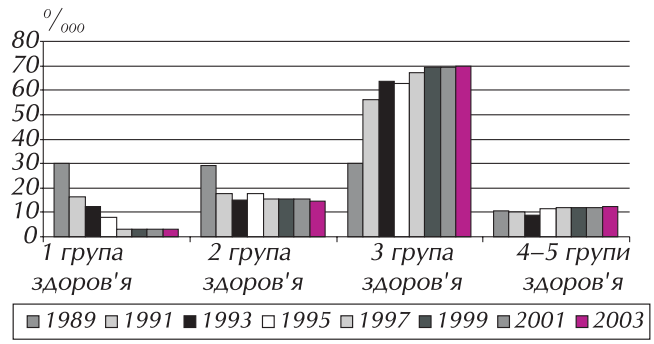


Рисунок 21.26 — Розподіл евакуйованого дитячого та підліткового населення згідно з інтегральною оцінкою стану здоров'я (%)

Майже в 40% випадків причиною визначення третьої групи здоров'я впродовж всього після аварійного періоду були хвороби органів травлення. Найвагомішими нозологіями серед них визнано: хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози, гастрити та гастродуоденіти, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки.

На другому місці в структурі причин, які обумовлюють третю групу (34,0%), — хронічні запалення органів дихання, з них на першому місці хронічні запальні процеси мигдаликів у стані декомпенсації, на другому — бронхіти та бронхіальна астма. Динаміка рівня захворюваності цих показників негативна (рис. 21.27)



Рисунок 21.27 — Динаміка рівня захворюваності органів дихання (‰), серед евакуйованого дитячого та підліткового населення

На етапі 1999 р. було визначено ризик розвитку (3,9) бронхіальної астми серед евакуйованих. Подальший нагляд включно до 2003 р. свідчить про стабільність цього показника: можна зробити висновок, що хронічні бронхіти та бронхіальна астма, діагностовані у цього населення, можуть розглядатися як пріоритетні соматичні наслідки. Саме хвороби органів дихання (обструктивний

бронхіт, легеневий фіброз, бронхіальна астма) найчастіше зумовлюють встановлення 4 та 5 груп здоров'я.

Третє місце в структурі причин третьої групи здоров'я посідають хвороби органів нервової системи. Четверте - хвороби опорно-рухового апарату (порушення статури), органів кровообігу.

Кількість тих, кому встановлено четверту та п'яту групу здоров'я, серед евакуйованого дитячого та підліткового населення (11,2%) перевищує аналогічний показник у контролі (2,2%).

Опромінені з дозою 2 Гр і більше на щитоподібну залозу

Аналітична оцінка основних показників здоров'я опромінених з дозою опромінення щитоподібної залози 2 Гр і більше свідчить про значну негативну динаміку впродовж усього після аварійного періоду: кількість здорових серед постраждалих зменшилась з 30% за даними перших після аварійних років, до 5–2,1% в останні роки; практично вдвічі збільшився відсоток тих, що страждають хронічними захворюваннями різного генезу.

Статистично достовірне збільшення рівня захворювань, виявлених при диспансеризації, відбулось на етапі 1995 р. порівняно з даними 1993 р., що є характерним також для евакуйованого дитячого та підліткового населення. На етапі 1997–2003 рр. зберігається тенденція до збільшення (рис. 21.28). Порівняння з однолітками виявляє значне перевищення показників захворюваності над аналогічними у контролі на всіх етапах нагляду.

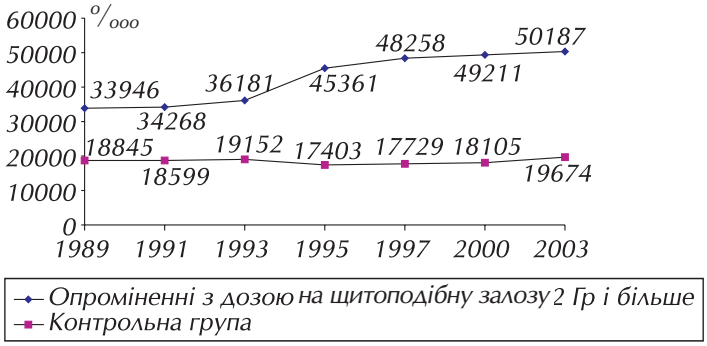


Рисунок 21.28 — Аналітична характеристика рівня захворювань (‰) у опромінених з дозою 2 Гр і більше на щитоподібну залозу

Як і для евакуйованих в цілому, найбільш вагомі зміни за весь період включно до 2003 року відбулись за класами хвороб органів травлення, нервової системи та органів кровообігу (рис. 21.29).

Структура захворюваності впродовж всього періоду набула якісних змін. У 1988 р. перше місце в структурі всіх захворювань посідали хвороби органів дихання. У 1995 р. — відсоткова частина цього класу значно зменшилась, а в 1996 р. хвороби органів дихання посідають 2-ге місце, на першому — хвороби органів травлення. Період нагляду 1997–2003 рр. свідчить про стабільність структури, де — на першому місці хвороби органів травлення. Рівень захворювань цього класу виріс удвічі проти показника 1989 р.

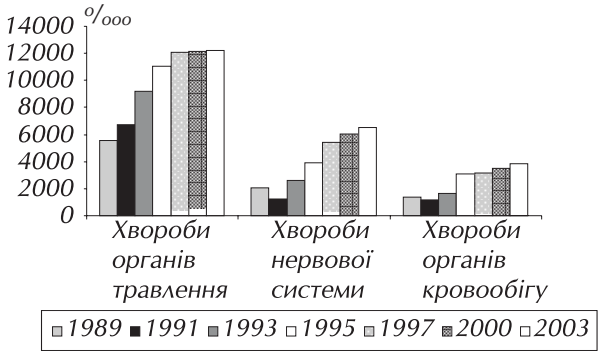


Рисунок 21.29 — Характеристика рівня захворювань (‰), виявлених при диспансеризації у опромінених з дозою 2 Гр і більше на щитоподібну залозу

і становить 12129‰. У структурі класу захворювань органів травлення основна частка припадає на хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози. Рівень захворювань цієї нозологічної групи в 1989 р. становив 963‰; за даними 1995 р. виріс до 2703‰; у 2001–2003 рр. досягнув 6168‰. Таким чином, за 10 років рівень хвороб печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози виріс майже в сім разів.

Рівень захворюваності, зумовлений хворобами органів дихання суттєво не змінювався, починаючи з 1993 р. Проте, значно зросла первинна захворюваність на хронічні бронхіти та бронхіальну астму. У 1997 р. рівень захворювань становив 265,8‰ і 39,1‰, відповідно. На етапі 2000 року відбувається значне (втричі) збільшення рівня захворюваності на бронхіальну астму — 120,1‰, що в чотири рази перевищує рівень у контрольному реєстрі. Таким чином, на цьому етапі визначено відносний ризик розвитку (4,2) бронхіальної астми серед дітей з дозою опромінення щитоподібної залози 2 Гр і більше. Результати подальших досліджень свідчать про стабільність цього показника, з чого можна зробити висновок, що хронічні бронхіти та бронхіальна астма, діагностовані у дітей з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше, можна вважати, як один з важливих наслідків непухлинної захворюваності. Аналогічні зміни цих показників зареєстровано в іншій критичній групі — евакуйованих. Третє місце в структурі захворюваності посідають хвороби нервової системи та органів чуття. Порівняно з попередніми роками рівень цього класу хвороб збільшився майже втричі на етапі 2000–2003 рр. Значний приріст спричинено насамперед вегетативною дистонією. Близько 50% у структурі хвороб нервової системи припадає на цю нозологію в 1995 році, у 2000–2003 рр. — 72%. Ріст первинної захворюваності на вегетативну дистонію є характерним для препубертатного і пубертатного віку. Саме такий віковий склад домінує на етапі 1995 р. в когорті дітей з дозами опромінення на щитоподібну залозу 2 Гр і більше, але порівняно з контрольною групою та популяційними рівнями вегетативна дистонія має вірогідно більшу питому вагу в структурі і більш високий рівень первинної захворюваності [9].

Показники стосовно захворюваності кістково-м'язової системи, як і в попередні роки, мають закономірні флюктуації відповідно до змін у віковому складі.

Не виявлено впродовж всього післяаварійного періоду статистично значимих змін у динаміці рівня хвороб сечостатевої системи. За уточненими даними 1995 року рівень цієї нозологічної групи становив 321‰. Дані 2000–2003 рр. свідчать про незначне зменшення цього показника — 311,0‰.

Не змінювався рівень хвороб шкіри та підшкірної клітковини.

Рівень хвороб ендокринної системи, порушення обміну речовин та імунітету мало змінювався — 466‰, і не був статистично відмінним від контрольної групи. Структура зумовлена на 46,5% порушеннями із залученням імунних механізмів, 34,5% — ожирінням, 13,8% — хворобами щитоподібної залози (тиреоїдит, гіпотиреоз), на цукровий діабет припадає 2,5%. Така ж структура і в контрольній групі.

Розподіл опромінених з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше, згідно з інтегральною оцінкою стану здоров'я, виявив, що здоровими визнано тільки 2,1% дітей та підлітків (дані 2003 р.). Невелика кількість цього населення (16%) має другу групу здоров'я. Найбільша питома вага (67,9%) припадає на третю групу здоров'я. Найбільший відсоток серед причин належності до третьої групи належить хворобам органів травлення, які посідають перше місце в структурі захворювань. Такий же розподіл характерний для контрольної групи.

Важливе місце належить і хронічним запальним процесам органів дихання, особливо це стосується хронічного бронхіту та бронхіальної астми. Як і на попередніх етапах, продовжують інвалідизувати населення цієї критичної групи такі хвороби органів дихання: обструктивний бронхіт, легеневий фіброз, бронхіальна астма. Кількість дітей 4–5-ї групи

здоров'я збільшилась до 12,1%, і, перш за все, за рахунок хвороб органів дихання, що визначає цей клас хвороб як найважливіший.

Серед інших причин, що зумовлюють четверту групу — патологія органів травлення, особливо хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози у поєднанні з вегетативною дистонією.

Усім опроміненим з дозою 2 Гр і більше, які мають захворювання щитоподібної залози та цукрового діабету, встановлено зв'язок захворювання з аварією.

Привертає увагу хронологічна аналогія кількісних змін рівня захворювань, виявлених при диспансеризації, серед усіх евакуйованих, як опромінених з дозою менше 2 Гр на щитоподібну залозу, так із дозою більше 2 Гр (рис. 21.24, 21.28). Аналогічними є також якісні зміни структури захворювань та розподілу динаміки за групами здоров'я. Пріоритетними для всіх евакуйованих, в тому числі для опромінених з дозою 2 Гр і більше визнано такі: хвороби органів дихання (хронічні бронхіти, бронхіальна астма), хвороби органів травлення (хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози) та нервової системи.

Окремо проаналізовано стан здоров'я залежно від категорії нагляду: діти та підлітки з дозою опромінення щитоподібної залози 2 Гр і більше — 2-ї категорія; діти та підлітки з дозою менше 2 Гр — 3-я категорія нагляду.

Статистично вірогідну різницю не виявлено ні в загальних рівнях захворюваності, ні за класами при порівнянні в залежності від дози опромінення щитоподібної залози.

Оцінка динаміки основних показників здоров'я опромінених in utero

Динаміка основних показників здоров'я серед опромінених in utero, після значної негативізації в 1993 р., в подальшому має приблизно однакові рівні показників за п'ятирічний період. Проте, показники захворюваності перевищують аналогічні у контрольному реєстрі (рис. 21.30).

Статистично вірогідного характеру різниця в показниках за класами захворювань серед основної групи та реєстру порівняння набула на етапі 1991 р. і в наступні роки збільшувалась. Найбільш вагомі зміни стосуються патології органів травлення за рахунок хвороб печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози.

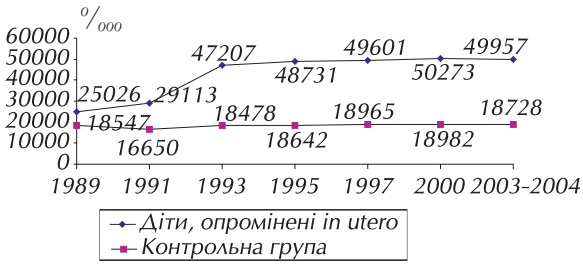


Рисунок 21.30 — Динаміка рівня захворювань (‰), виявлених при диспансеризації у опромінених in utero

Поширеність захворювань, згідно з даними 1995 р., за нозологічною групою 535 (гастрити та гастродуоденіти) серед опромінених in utero становить 1335‰, що більше, ніж в два рази перевищує цей показник у контрольній групі та популяційний рівень для цього віку. У 1997 р. цей показник збільшився до 1920‰, у 2001 р. досягнув 2468‰, що свідчить про постійний ріст захворюваності.

Показник інвалідності серед опромінених in utero, становить 3%; як і в попередні роки вищий у порівнянні з контролем (1,3%).

Динаміка розподілу опромінених in utero згідно з інтегральною оцінкою здоров'я свідчить про значні відмінності в розподілі на групи здоров'я у порівнянні з однолітками. Здоровими за даними 2003 р. визнано 3,0%. Серед дитячого населення контрольних реєстрів здорових — 14%.

Стан здоров'я дітей, народжених від УЛНА та евакуйованих

Рівень соматичних захворювань, виявлених при диспансеризації в цій критичній групі набуває статистично вірогідних змін на етапі 1991 р. (рис. 21.31).; а в 1997 р. після значного збільшення цей показник перевищує аналогічний в контрольному реєстрі в 2,5 рази. Після такого значного підвищення рівень соматичних захворювань, виявлених при диспансеризації, не зазнає змін.

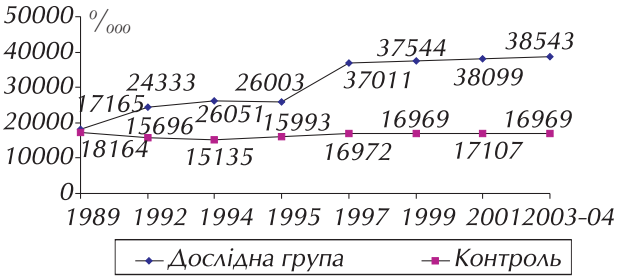


Рисунок 21.31 — Динаміка рівня захворювань (‰), виявлених при диспансеризації у дітей, народжених від УЛНА та евакуйованих

Зростання відбувається за класами хвороб органів травлення, органів кровообігу, крові, кровотворних органів та нервової системи.

Привертає увагу динаміка показників захворюваності за нозологічною групою невротичних станів, невротичних розладів, психопатії та інших психічних розладів непсихотичного характеру (300-315 за МКХ-9). У 1997 р. виявлено значне збільшення показників захворюваності та поширеності за цими нозологіями. За трирічний період (1999–2001 рр.) зафіксовано зниження цього показника порівняно з попередніми роками більше, ніж у два рази. Рівень поширеності цієї нозологічної групи серед дітей, народжених від УЛНА та евакуйованих, на етапі 1997 р. становив 534,8‰, що майже в 18 разів перевищував цей показник у контролі (30,3‰). За даними 1999–2001 рр. він становив 187,9‰, а в 2004 р. — 143,8‰, тобто знизився більше ніж у два рази у порівнянні з даними 1997 р. Проте, порівняння з показником контрольного реєстру свідчить про значне перевищення його у постраждалих (143,8‰ проти 29,3‰). Структура цієї патології практично не змінилась і на 54,0% представлена нозологічною групою "невротичні розлади" (300 за МКХ-9), а саме, неврозом тривоги. 15% у структурі посідають специфічні затримки розвитку, насамперед це стосується читання і вирішення завдань з арифметики, 12,4% — порушення фізіологічних функцій психогенної етіології (306 за МКХ-9), 11% — логопедична патологія (307 за МКХ-9). Така позитивна динаміка показників захворюваності (зниження з 534,8‰ у 1997 р. до 143,8‰ у 2004 р.), на наш погляд, свідчить про ефективність заходів психологічної та соціальної підтримки постраждалого населення, як дорослого так і дитячого, які проводились у районах міста Києва, куди компактно було переселено евакуйоване населення. В той же час перевищення рівня цих захворювань в порівнянні з контрольним реєстром свідчить про негативний психоемоційний та психосоматичний стан цього постраждалого населення як дорослого, так і дитячого.

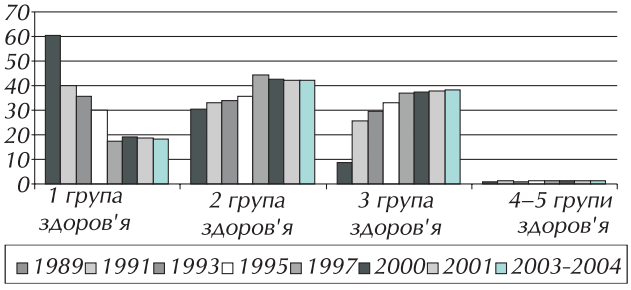


Рисунок 21.32 — Динаміка розподілу дітей, народжених від УЛНА та евакуйованих, згідно з інтегральною оцінкою стану здоров'я (%)

Дані розподілу дітей, народжених від УЛНА та евакуйованих, згідно з інтегральною оцінкою стану здоров'я представлено на рис. 21.32.

Відсоток дітей з першою групою здоров'я, починаючи з 1989 р. по 2004 р. зменшився приблизно втричі, причому, різке зниження рівня припадає на 1997 р. Для 3-ї групи здоров'я характерний значний ріст (більше, ніж у 3 рази) у 1991 р. у порівнянні з 1989 р., подальший поступовий ріст у 1993 р. і наступних роках, включно до 2004 р., що збігається з хронологією змін рівня захворювань, виявлених при диспансеризації (рис. 21.31); 4-а та 5-а групи здоров'я характеризуються стійким поступовим збільшенням частки таких дітей.

Нозологічна структура третьої групи здоров'я представлена хронічними захворюваннями печінки та жовчного міхура, жовчних шляхів, порушеннями алергічного генезу та невротичними станами. Майже 80% дітей з цією групою здоров'я мають вегетативну дистонію, як суміжний діагноз. Показник інвалідності серед дослідної групи досягає 2%.

Таким чином, основними відмінностями в загальних показниках здоров'я серед дитячого населення, народженого від УЛНА та евакуйованих, в порівнянні з евакуйованими та опроміненими на щитоподібну залозу 2 Гр і більше є хронологія кількісних змін — найбільші зміни відбувалися у 1997 р., пріоритетні класи та нозології та відсутність якісних змін в структурі як серед евакуйованих, так і опромінених 2 Гр в 1995 р.

Основні відмінності в загальних показниках здоров'я різних груп постраждалого дитячого та підліткового населення (евакуйовані, опромінені з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше, опромінені in utero та народжені від ліквідаторів та евакуйованих) стосуються хронології кількісних змін: найбільший приріст рівня захворювань, виявлених при диспансеризації серед евакуйованих та опромінених з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше припадає на 1995 р., серед опромінених in utero — на 1993; серед народжених від УЛНА та евакуйованих — на 1997. Пріоритетними нозологіями для всіх критичних груп є хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози, особливо в поєднанні з вегетативною дистонією. Специфічно важливими для евакуйованих та опромінених з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше було визначено хронічні бронхіти і бронхіальну астму, для народжених від УЛНА та евакуйованих — нозологічну групу невротичних станів та невротичних розладів, особливо невроз тривоги. Аналіз стану здоров'я дітей та підлітків залежно від дози опромінення щитоподібної залози свідчить про відсутність різниці як у загальних рівнях захворюваності, так і за класами.

Психологічний стан здоров'я та непухлинна захворюваність постраждалого населення підліткового та старшого шкільного віку

Епідеміологічний аналіз непухлинних захворювань постраждалого населення підліткового і старшого шкільного віку (13–17 років) проводився на даних сформованого окремого реєстру психологічного стану, інформаційне забезпечення якого базувалось на попередньому досвіді, тобто забезпечувались спадкоємність та сумісність з існуючими реєстрами, що є однією з умов епідеміологічно правильного функціонування нових реєстрів.

Результати проведеного аналізу основних показників непухлинної захворюваності і психологічного стану постраждалого населення підліткового та старшого шкільного (13–17 років) віку свідчать, що психоемоційне напруження може бути пов'язано з погіршенням загального стану здоров'я. Так, серед обстежених, які мали високі показники за шкалою GHQ-12 (≥4 бали), загальний рівень поширеності захворювань та питома вага дітей з третьою групою здоров'я значно вищі, ніж у однолітків, які мали при опитуванні нижчі показники (1–3 бали).

Рівні поширеності захворювань з урахуванням психоемоційного стану показано в табл. 21.28.

Значний відсоток (81%) обстежених, у яких встановлено четверту чи п'яту групи здоров'я, отримали високий бал при опитуванні за шкалою GHQ-12.

Таблиця 21.28 — Загальний рівень поширеності непухлинних захворювань залежно від результатів опитування по GHQ-12

Бали по GHQ-12	Рівень поширеності захворювань (‰)	
	хлопці	дівчата
1–3	31130	32666
4 і більше	54028	59204

Вище викладені дані дають можливість припустити, що не тільки негативний психологічний стан може ініціювати психосоматичні розлади (бути фактором ризику розвитку деяких соматичних захворювань), але й соматичний стан хворого також може призвести до виникнення, або до збільшення існуючого рівня емоційної напруги. Обстежені, стан у яких характеризується п'ятою чи четвертою групою здоров'я, мають значні обмеження у повсякденній активності, відхід від спортивного життя в колективі однолітків, що викликає відчуття зниженої якості життя, відсутність позитивного сприйняття життя. Симптоматика вираженої емоційної нестабільності є відображенням обмеженої фізичної та соціальної активності. Підлітки майже не беруть участі в повсякденному спілкуванні, де потрібна звичайна фізична активність, а це в свою чергу впливає на формування емоційної сфери зі зниженою самооцінкою. Виявлені особливості необхідно враховувати при розробці програм психологічної підтримки осіб, які мають четверту чи п'яту групи здоров'я.

Аналіз психоемоційного стану населення підліткового та старшого шкільного віку проведено з урахуванням усіх виявлених серед обстежених нозологій. Найбільш високий відносний ризик виникнення патологічних станів захворювання визначено для таких нозологічних форм, при яких ідентифікація психоемоційного розладу рівнозначна наявності одного (провідного) із симптомів клінічного стану. Уся нозологічна група невротичних розладів, психопатій та інших психічних розладів непсихотичного характеру має прямий корелятивний зв'язок з психоемоційними порушеннями, які визначено при опитуванні. Найбільш чіткі результати отримано щодо такого захворювання як "невроз тривоги" (табл. 21.29).

Таблиця 21.29 — Кількісний вимір зв'язку між результатами за GHQ-12 та неврозом тривоги

Бали	Невроз тривоги		Усього
	наявність	відсутність	
≥4	23	94	117
1–3	74	1276	1341
Усього	97	1361	1458

Відносний ризик = 4.2; 95%, довірчий інтервал = 2.60-6.75

Таким чином, найбільш тісний корелятивний зв'язок психоемоційного напруження виявлено для захворювань, при яких емоційні розлади є діагностичним критерієм. Тобто результати дослідження за шкалою GHQ-12 відображають симптоматику невротичного розладу.

Аналогічним може бути зв'язок психоемоційного напруження із непухлинними захворюваннями щитоподібної залози (гіпофункція, гіперфункція залози, тироїдит), який характеризується високими показниками відносного ризику розвитку зазначеної групи патологічних станів. Ендокринологи описують специфічний "психоемоційний портрет" хворого з патологією щитоподібної залози [10]. Проте, невисокі рівні поширеності захворювань щитоподібної залози серед обстежених, не дають можливості провести розрахунки для окремої патології (табл. 21.30).

Таблиця 21.30 — Кількісний вимір зв'язку між результатами за GHQ-12 та захворюваннями щитоподібної залози

Бали	Захворювання щитоподібної залози (число випадків)		Усього
	наявність	відсутність	
≥4	9	108	117
1–3	35	1306	1341
Усього	44	1414	1458

Відносний ризик = 3.1; 95%, довірчий інтервал = 1.51-6.40.

Попередніми дослідженнями доведено тісний корелятивний зв'язок обох типів вегетативної дистонії (дисбаланс із симпатоадреналовими перевагами чи з вагоінсулярними) з психоемоцій-

ним напруженням. Динаміка захворюваності на вегетативну дистонію свідчить про причиннонаслідковий зв'язок з психоемоційним розладом. Рівні показників захворюваності на вегетативну дистонію були найвищими серед тих, кому було раніше індентифіковано психоемоційне напруження [7].

Результати аналізу психоемоційного напруження вегетативної дистонії показано в табл. 21.31.

Відносний ризик розвитку хвороб нозологічної групи, яка включає гастродуоденальну патологію (гастрити, гастродуоденіти, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки), в залежності від психоемоційного напруження дещо нижчий, але статистично достовірний (табл. 21.32).

Таблиця 21.31 — Кількісний вимір зв'язку між результатами за GHQ-12 та вегетативною дистонією

Бали	Вегетативна дистонія (число випадків)		Усього
	наявність	відсутність	
≥4	53	64	117
1–3	358	983	1341
Усього	411	1047	1458

Відносний ризик = 2.3 (95%, довірчий інтервал = 1.56-3.31).

Таблиця 21.32 — Кількісний вимір зв'язку між результатами за GHQ-12 та хворобами шлунку і дванадцятипалої кишки

Бали	Патологія шлунку і дванадцятипалої кишки (число випадків)		Усього
	наявність	відсутність	
≥4	49	68	117
1–3	437	904	1341
Усього	486	972	1458

Відносний ризик = 1.5; 95%, довірчий інтервал = 1.02-2.19

На наш погляд, виявлені зв'язки соматичної непухлинної патології з психоемоційним напруженням свідчать про різне.

З одного боку, це захворювання, при яких ідентифікація психоемоційного розладу рівнозначна наявності провідного симптому. Це стосується такої нозологічної групи як невротичні розлади, психопатії та інші психічні розлади непсихотичного характеру, які є суто психіатричною проблемою. Вони потребують уваги фахівців — психіатрів і не можуть розглядатись в ракурсі профілактичних чи корегуючих розробок педіатрів-епідеміологів.

Розробка програм психологічної та соціальної підтримки і корекції для постраждалого населення підліткового та старшого шкільного віку, повинна включати профілактичні та оздоровчі заходи (дієтотерапія, ЛФК, фітнес, бальнеотерапія, профілактична фізіотерапія, масаж тощо) щодо захворювань, які можуть бути наслідком психоемоційних розладів. Це вищеназвані захворювання органів травлення та вегетативні порушення.

Зовсім інший медичний сенс має ситуація, коли емоційний розлад є наслідком хворобливого стану, при якому мають місце значні емоційні та фізичні обмеження, з частими лікувальними курсами, спеціальними режимами, госпіталізацією. Тому обстежені, яким встановлено четверту та п'яту групи здоров'я, потребують проведення загальних програм психологічної підтримки, з орієнтацією на одужання та альтернативну емоційну мотивацію.

Це дає можливість ідентифікувати групи ризику та розробити напрямки втручання, як загальні, так і специфічні щодо окремих нозологій, для зміцнення психосоматичного здоров'я постраждалого населення.

Ризик розвитку соматичної патології в результаті емоційного розладу та погіршення психоемоційного стану в зв'язку з наявністю хронічних захворювань необхідно враховувати при розробці програм психокорекції та соціальної підтримки підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Висновки

Виявлено значну негативну динаміку в стані здоров'я усіх критичних груп постраждалого дитячого населення та підлітків: кількість здорових зменшилась з 30%, за даними перших після аварійних років, до 9% в критичній групі народжених від УЛНА та евакуйованих, та

4–2% для інших критичних груп; практично вдвічі серед усього постраждалого дитячого населення збільшився відсоток тих, що страждають хронічними захворюваннями різного генезу, показники інвалідності в 3–4 рази перевищують популяційний рівень; найбільш вагомі зміни за весь період нагляду відбулися за класами хвороб органів травлення, нервової системи та органів кровообігу; рівень поширеності патології органів травлення зріс майже втричі, вдвічі — органів нервової системи та патології органів кровообігу.

Основні відмінності в загальних показниках здоров'я постраждалого дитячого та підліткового населення різних критичних груп стосуються хронології кількісних змін: найбільший приріст рівня захворювань, виявлених при диспансеризації серед евакуйованих та опромінених з дозою на щитоподібну залозу, припадає на 1995 р., серед опромінених in utero — на 1993; серед народжених від УЛНА та евакуйованих — на 1997. Пріоритетними нозологіями для всіх критичних груп є хвороби печінки, жовчного міхура, жовчних шляхів та підшлункової залози, особливо в поєднанні з вегетативною дистонією. Специфічно важливими для евакуйованих та опромінених з дозою на щитоподібну залозу 2 Гр і більше було визначено хронічні бронхіти і бронхіальну астму, для народжених від УЛНА та евакуйованих нозологічну групу невротичних станів, невротичних розладів, особливо невроз тривоги.

Аналіз стану здоров'я дітей та підлітків залежно від дози опромінення щитоподібної залози свідчить про відсутність різниці як у загальних рівнях захворюваності, так і за класами.

Виявлено статистично значимі зв'язки психоемоційного напруження з окремими нозологічними групами: невротичні розлади, психопатії та інші психічні розлади непсихотичного характеру; непухлинні захворювання щитоподібної залози (гіпофункція, гіперфункція залози, тиреоїдит); гастродуоденальна патологія (гастрити, гастродуоденіти, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки) та вегетативні порушення, що надає можливість ідентифікувати групи ризику та розробити напрямки втручання, як загальні так і специфічні щодо окремих нозологій, для зміцнення психосоматичного здоров'я постраждалого населення.

Ризик розвитку соматичної патології в результаті емоційного розладу та погіршення психоемоційного стану в зв'язку з наявністю хронічних захворювань необхідно враховувати при розробці програм психокорекції та соціальної підтримки підлітків, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наследие Чернобыля: Медицинские, экологические и социально-экономические последствия и рекомендации правительствам Беларуси, Российской Федерации и Украины — Чернобыльський форум МАГАТЭ-2005
2. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні та шляхи їх пом'якшення / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, В.О. Бузунов та ін.* // 18 річниця Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Матеріали парламентських слухань. — К.: Парламентське вид-во, 2004. — С. 64–120.
3. Отчет о научно-исследовательской работе проведения мониторинга за здоровьем детей II категории наблюдения и родившихся от женщин, беременных на момент аварии на ЧАЭС для исследования сомато-стохастических эффектов радиационного воздействия и формирования эталонного регистра: Отчет о НИР / Научный центр радиационной медицины (НЦРМ); Руководитель В.Н. Бугаев. — № ГР 01.9.10 047735; N БШ9691. — К., 1992. — 150 с.
4. *Tokaro T.* Risk analysis and risk communication — Seattle: University of Washington, 2001. — 230 p.
5. Report on the 2000 Chernobyl Sasakawa Project Workshop, Moscow, May, 2001 — Moscow, 2001. — 120 p.
6. *Korol N., Shibata Y., Nakane Y.* Psychosomatic Health Status of Children Exposed to the Chernobyl Accident // Acta Med. Nagasakiensia. — 1998. — Vol. 43. — P. 215–217.
7. *Korol N., Treskynova T., Shibata Y.* Mental conditions as a risk factor for somatic outcoms among Chornobyl children // Пробл. радіац. мед. та радіобіол. — К., 2005. — Вип. 11. — С. 228–231.
8. General Health Questionarie // World Health Organizationn. Geneva, 1984. — 34 p.
9. *Король Н.О., Тріскунова Т.В., Петриченко А.А.* Стан здоров'я дітей та підлітків з дозою опромінення щитоподібної залози 2 Гр і більше// Пробл. радіац. мед. та радіобіол. — К., 2005. — Вип. 11. — С. 643-653.
10. *Рачев Л., Тодоров Й., Статева С.* Обмен веществ в детском возрасте // Медицина и фізкультура. — София, 1984. — 463 с.

(Н.О. Король)

Розділ 22

КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ

22.1. ВПЛИВ РАДІАЦІЙНОГО ЧИННИКА НА СТАН ЗДОРОВ'Я ТА ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ОПРОМІНЕННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Дослідження ефектів внутрішньоутробного опромінення є одним з пріоритетних напрямків сучасної радіобіології [1, 2]. На сьогодні з'ясована закономірність проявів ранніх реакцій плода. Показано, що радіочутливість плода тим вище, чим він молодший. При цьому критичним є період від дев'ятого до сорокового дня після зачаття [3–5]. Ризик виникнення несприятливих ефектів у цей термін в 4 рази перевищує аналогічний ризик при опроміненні в інші періоди ембріогенезу [6–9].

За даними досліджень, проведених на постраждянському просторі, у дітей, опромінених внутрішньоутробно, у порівнянні з контролем, виявлено підвищення показників загальної захворюваності та захворюваності за такими класами хвороб як органів дихання, травлення, ендокринної та нервової систем [10, 11].

На підвищення показників загальної захворюваності цього контингенту в віці 1–12 років, хвороб органів дихання до 6 років і нервової системи у 7–15 років вказали [12, 13].

Порушення фізичного розвитку дітей, опромінених внутрішньоутробно в прибережних селах р. Теча (доза на плід 38,0 мЗв), спостерігали Н.Н. Евтушенко [14]; а в Чорнобильського контингенту — И.Г. Воробцова и соавт. [15]. Діти народжувалися з меншою, ніж у контролі, масою тіла, а в наступні роки життя у них частіше виявлявся дисгармонійний тип фізичного розвитку [16, 17].

Для оцінки наслідків дії радіаційного чинника на плід нами вивчалися стан здоров'я та фізичний розвиток внутрішньоутробно опромінених дітей загальною чисельністю 1144 особи, які народилися з 26 квітня 1986 по 20 лютого 1987 року. Цей контингент був розподілений на 3 групи:

I основна група — діти, які народилися від вагітних на час Чорнобильської аварії жінок, евакуйованих з м. Прип'ять.

II основна група — діти, які народилися від вагітних на час Чорнобильської аварії жінок, та залишилися проживати в II–III зонах радіоактивного забруднення.

III контрольна група — діти 1986 р.н., які народилися та проживають у благополучному з радіаційної обстановки регіоні.

Розподіл дітей за гестаційним віком на час аварії наведено на рис. 22.1.

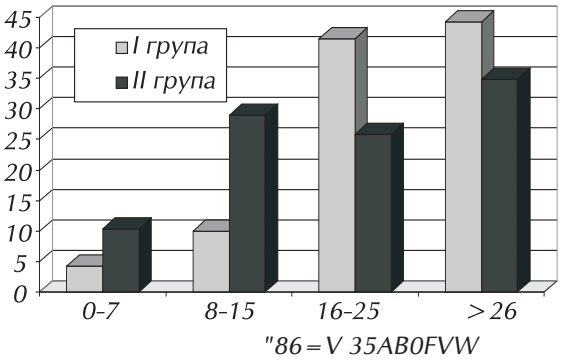


Рисунок 22.1 — Розподіл внутрішньоутробно опромінених дітей за гестаційним віком на час Чорнобильської аварії

Дозове навантаження на щитоподібну залозу плода в I та II основних групах вірогідно не відрізнялось та коливалось від 0,01 до 3,34 Гр.

В залежності від гестаційного віку середні дози опромінення щитоподібної залози плода склали: до 8 тижнів — 0,0; від 8 до 15 тижнів — 0,31; від 16 до 25 тижнів - 0,85; більш 25 тижнів — 0,62 Гр.

Дози загального опромінення плода у I основній групі коливались від 10,0 до 376,0 мЗв; у дітей II основній групі сумарні дози загального опромінення, що були накопичені до 2004 року, складали 10,5–72,1 мЗв [18].*

Відомо, що здоров'я дітей багато в чому визначається станом здоров'я їх батьків, характером перебігу вагітності та пологів у матері, умовами життя родини та мікросоціальним оточенням. Не підлягає сумніву, що певний внесок вносять фактори довкілля, які можуть діяти як безпосередньо на плід, так і опосередковано через материнський організм. Саме діти, які зазнали впливу несприятливих чинників в антенатальний і перші місяці постнатального періоду, відрізняються зниженими адаптивними можливостями до мінливих умов зовнішнього середовища [19, 20].

Для оцінки впливу різних чинників ризику на стан здоров'я дітей та їх фізичний розвиток нами вивчалися: стан здоров'я батька та матері, особливості їх професійної діяльності, наявності шкідливої звички (тютюнопаління), акушерсько-гінекологічний анамнез, особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, дані про стан дитини у період новонародженості, її фізичний розвиток та перенесені захворювання впродовж усього дитинства. Отримані дані були зіставлені з гестаційним віком на час дії радіаційного чинника, дозами опромінення усього тіла, щитоподібної залози плода та дитини.

Відмічено, що професійні чинники ризику мали переважно батьки дітей I основної групи, оскільки вони працювали на Чорнобильській АЕС ще до аварії. За кількістю інших факторів ризику діти обох основних груп не відрізнялися від контролю (табл. 22.1).

Для встановлення ймовірного взаємозв'язку між станом здоров'я дітей та дією антенатальних чинників ризику нами використовувався кореляційний аналіз.

Таблиця 22.1 — Частота деяких чинників ризику у дітей основних та контрольної груп (%)

Чинник ризику	I основна група	II основна група	Контрольна група	P	
	1	2	3	1–3	2–3
Професійні шкідливості у батька	19,2	3,4	2,8	<0,05	>0,05
Шкідливі звички у батьків	20,8	21,6	25,1	>0,05	>0,05
Наявність хронічної соматичної патології:					
- у батька	19,2	17,9	19,4	>0,05	>0,05
- у матері	22,2	19,2	20,5	>0,05	>0,05
Пізні первороділля	12,9	13,4	10,4	>0,05	>0,05
Повторнороділля старші 35 років	18,5	19,2	20,1	>0,05	>0,05
Обтяжений акушерський анамнез	18,5	26,9	26,4	>0,05	>0,05
Ускладнений перебіг вагітності	44,9	40,4	41,1	>0,05	>0,05
Ускладнений перебіг пологів	57,4	59,6	61,7	>0,05	>0,05
Радіаційний чинник	100,0	100,0	–		

* Розрахунки доз проводилися в лабораторії непрямих та розрахункових методів дозиметрії НЦРМ АМН України під керівництвом професора В.С. Репіна.

Розрахунки показали, що на стан здоров'я дітей основних та контрольної груп впливали наступні чинники ризику: професійні шкідливості у батьків (r= 0,337–0,390); шкідливі звички у батьків (r= 0,402–0,486); наявність хронічної соматичної патології у батька (r= 0,374–0,382) та у матері (r= 0,412–0,443); вік матері (r=0,415–0,432); обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (r=0,454–0,467); ускладнений перебіг вагітності (r=0,507–0,523) та пологів (r=0,318–0,339).

Ці фактори ризику обумовлювали зниження адаптаційних можливостей організму не тільки в неонатальний період, ранньому віці, але й на наступних етапах онтогенезу, підвищували ризик розвитку хронічної соматичної патології та сприяли виникненню відхилень у процесах фізичного розвитку [16].

При додатковому впливі радіаційного чинника на плід рівень здоров'я дітей основних груп на всіх етапах постнатального розвитку був більш низьким, ніж у дітей контрольної групи. Починаючи з трирічного віку, серед них більш високими темпами знижувалася кількість практично здорових дітей та підвищувалося число дітей, які мали хронічну соматичну патологію (рис. 22.2).

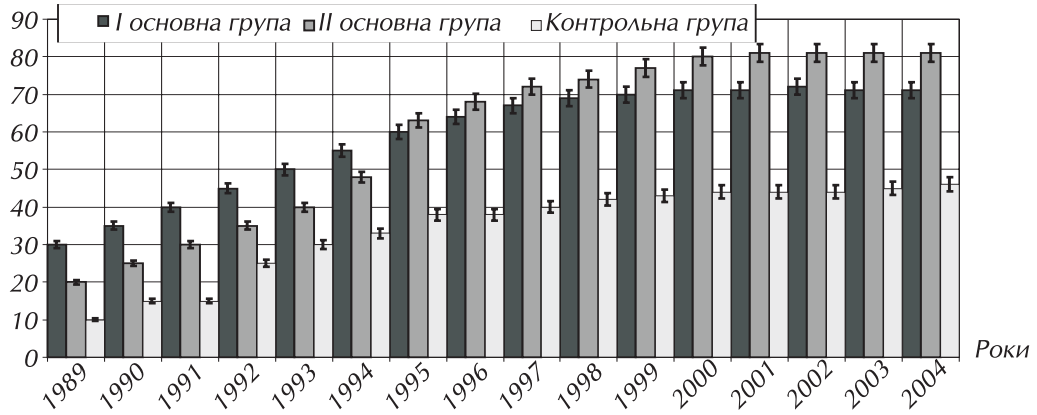


Рисунок 22.2 — Кількість дітей, які мали хронічну соматичну патологію (III група здоров'я), у динаміці післяаварійного періоду

Причому найбільш інтенсивно формування хронічної соматичної патології відбувалося у дітей, які зазнали внутрішньоутробного опромінення в ранні строки гестації (рис. 22.3).

Для визначення впливу радіаційного чинника на стан здоров'я дітей ми розраховували дози загального опромінення та щитоподібної залози плода.

Розрахунки показали, що мав місце прямий кореляційний зв'язок між дозою загального опромінення в період внутрішньоутробного розвитку та наявністю у дітей хронічної соматичної патології (тобто III групи здоров'я).

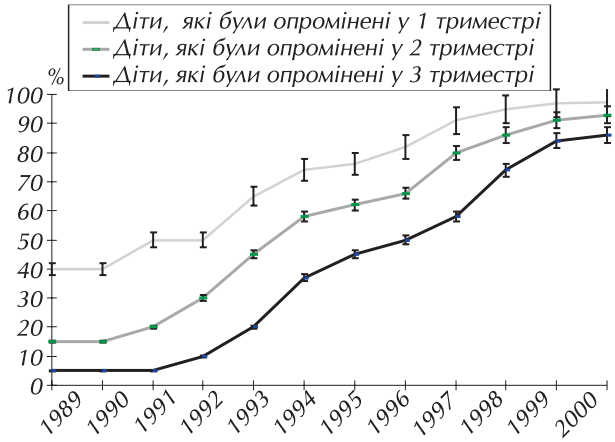


Рисунок 22.3 — Формування хронічної соматичної патології в динаміці післяаварійного періоду у дітей, які зазнали дії радіаційного чинника в різні строки внутрішньоутробного розвитку

В І основній групі коефіцієнт кореляції складав r =0,43, в ІІ основній групі — r=0,39 (p<0,05). В апроксимованому вигляді ця залежність відображена на рис. 22.4.

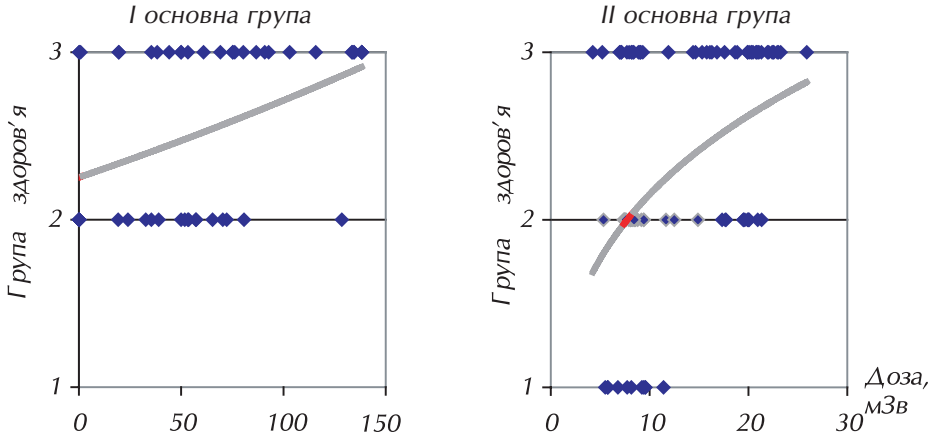


Рисунок 22.4 — Залежність рівня здоров'я дітей від дози загального опромінення в період внутрішньоутробного розвитку

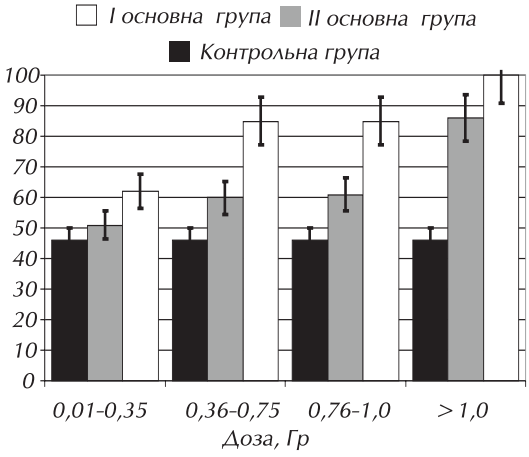


Рисунок 22.5 — Кількість дітей, які мали хронічну соматичну патологію при опроміненні щитоподібної залози плода в різному діапазоні доз

На формування хронічної соматичної патології в постнатальний період онтогенезу суттєво впливала і доза опромінення щитоподібної залози плода. Відмічено, що у 1993–1997 рр. ІІІ група здоров'я вірогідно частіше реєструвалася у дітей при дозовому навантаженні на щитоподібну залозу плода, що перевищувало 0,36 Гр, а при дозі понад 1,0 Гр вона реєструвався майже у всіх дітей (рис. 22.5).

У 2002–2005 роках такої залежності не спостерігалося, оскільки у переважній більшості підлітків обох основних груп сформувалась хронічна соматична патологія (ІІІ група здоров'я).

Оцінка фізичного розвитку показала, що середньогрупові параметри маси, довжини тіла, окружності голови (ОГ) і грудної клітки (ОГК) у новонароджених основних груп не відрізнялися від показників контролю (p>0,05) і відповідали популяційній нормі (табл. 22.2).

Таблиця 22.2 — Показники фізичного розвитку новонароджених основних та контрольної груп

Показник	Групи дітей		
	І основна	ІІ основна	контрольна
Маса тіла, г	3524,0 ± 70,0	3272,30 ± 74,70	3304,00 ± 59,1
Довжина тіла, см	52,62 ± 0,31	52,10 ± 0,37	51,04 ± 0,28
Окружність голови, см	35,83 ± 0,55	33,90 ± 1,05	35,76 ± 1,01
Окружність грудної клітки, см	35,00 ± 0,61	33,50 ± 0,51	34,50 ± 0,51

Аналіз індивідуальних параметрів показав, що число великих плодів в I та II основних групах становило 7,2 і 10,7% та не перевищувало дані контролю — 7,8% ($p>0,05$). Однак серед дітей II основної групи вірогідно частіше (7,6%), ніж у контролі (2,9%), народжувалися діти з "малою до строку" масою тіла ($p<0,01$).

Серед "малих до строку" дітей переважав гіпопластичний варіант (пропорційно маленька дитина). Для великих плодів характерним було збільшення не тільки маси, але й довжини тіла, а також інших параметрів фізичного розвитку, виражене, однак, у меншому ступені, ніж збільшення маси. У жодному випадку не зареєстроване народження дітей з окружністю голови нижче вікових нормативів.

На першому році життя у дітей I основної групи щомісячні збільшення маси та довжини тіла відповідали показникам контролю, і у віці 1 рік вони досягали 10,52±0,23 кг і 75,02±1,07 см (у контролі 10,64±0,21 кг і 75,12±1,09 см, $p>0,05$). У дітей, що народилися в 2-й та 3-й зонах радіоактивного забруднення, відзначена менша величина маси тіла у віці 1 рік (9,50±0,38 кг) — $p<0,05$, тоді як довжина тіла (74,72±1,35 см) не відрізнялася від такої дітей контрольної групи ($p>0,05$).

У дошкільному та молодшому шкільному віці середні величини показників фізичного розвитку дітей I і II основних груп істотно не відрізнялися від вікових норм. При оцінці індивідуальних параметрів встановлено, що в 64,2–71,1% дітей вони відповідали середньому рівню, в 18,9–21,1% були нижче, а в 9,8–16,9% перевищували його. Відзначено підвищення, у порівнянні з контролем, кількості дітей з дисгармонійним фізичним розвитком, особливо в II основній групі (табл. 22.3).

Таблиця 22.3 — Частка дітей з дисгармонійним фізичним розвитком в динаміці післяаварійного періоду

Група спостереження	Частка дітей з дисгармонійним фізичним розвитком по роках обстеження (%)							
	1989	1991	1993	1995	1997	1999	2001	2003
I основна	6,2	8,3	12,7	16,9	27,4	28,6	32,4	40,7
II основна	9,1*	13,2*	19,8	27,6*	49,3*	48,3*	50,2*	52,7*
Контрольна	4,7	6,9	11,1	15,1	17,1	17,0	24,4	29,3

Примітка. *— вірогідність різниці з контрольною групою ($p<0,05$)

Результати досліджень показали, що дисгармонійний тип фізичного розвитку частіше спостерігався у дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання до 16 тижня гестації. Його частота залежала від дози опромінення щитоподібної залози в період внутрішньоутробного розвитку. Якщо доза не перевищувала 0,35 Гр, дисгармонійний тип фізичного розвитку у дітей I та II основних і контрольної груп зустрічався однаково часто (відповідно 10,5%, 11,2% та 11,1%). Тенденція до підвищення кількості дітей основних груп з порушеннями фізичного розвитку з'являлася при опроміненні щитоподібної залози плода в діапазоні доз 0,36–0,75 Гр; в дозовому діапазоні 0,76–1,0 Гр вона набувала статистичної значимості ($p<0,05$), а найбільш високий відсоток дисгармонійно розвинутих дітей реєструвалася при дозах, що перевищували 1,0 Гр (рис. 22.6).

Спостереження у динаміці післяаварійного періоду Чорнобильської катастрофи показали, що у дітей і підлітків, які зазнали гострого внутрішньоутробного опромінення, відмічалося переважно прискорення темпів фізичного розвитку.

На противагу цьому, у дітей і підлітків, які зазнали тривалої дії радіаційного чинника як в період внутрішньоутробного розвитку, так і на наступних етапах онтогенезу, в усі вікові періоди частіше виявлялося уповільнення темпів фізичного розвитку, а крива пубертатного спурту не мала характерного пікового підйому (рис. 22.7).

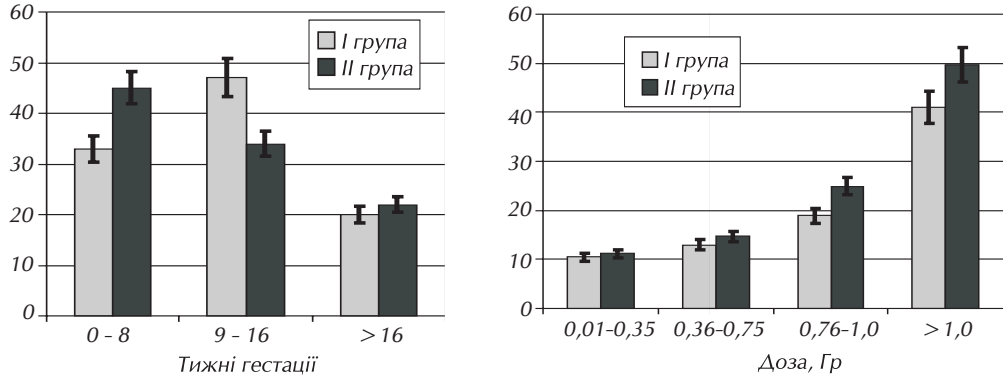


Рисунок 22.6 — Частота порушень фізичного розвитку дітей у віці 7 років в залежності від гестаційного віку та дози опромінення щитоподібної залози плода

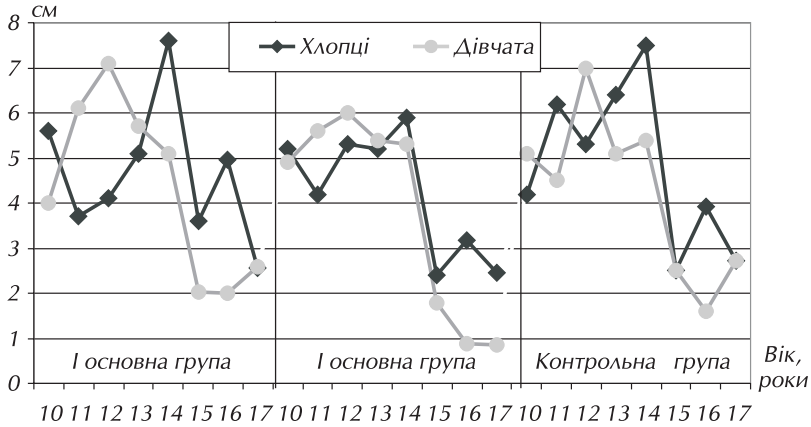


Рисунок 22.7 — Динаміка щорічних прибавок росту у дітей та підлітків основних та контрольної груп

Таким чином, рівень здоров'я внутрішньоутробно опромінених дітей на всіх етапах постнатального онтогенезу був нижчим, ніж у дітей контрольної групи. Виявлено вірогідний взаємозв'язок між наявністю хронічних соматичних захворювань у дітей та дозою загального опромінення плода. Доведено, що хронічна соматична патологія вірогідно частіше спостерігалася при опроміненні щитоподібної залози плода в дозі понад 0,36 Гр. Тенденція до зростання порушень фізичного розвитку дітей з'являлася при опроміненні щитоподібної залози плода в діапазоні доз 0,36–0,75 Гр; в діапазоні доз 0,76–1,0 Гр вона набувала статистичної значимості, а найбільш високий відсоток дисгармонійно розвинутих дітей реєструвався при дозах, що перевищували 1,0 Гр. Отже, дозу опромінення щитоподібної залози плода понад 0,36 Гр, з нашої точки зору, слід вважати порогом виникнення несприятливих ефектів у дітей, опромінених внутрішньоутробно.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Stepanova E.I.* Health condition of children irradiated in utero. One decade after Chernobyl: Summing up the consequences of the accident // Int. Conf. heid in Vienna, 8–12 April 1996. — Vienna: IAEA. — September 1997. — P. 253–260.
2. Clinical effects in children irradiated prenatally: 11 year survey results / *E.I.Stepanova, V.G. Kondrashova, V.Yu. Vdovenko et al.* // Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control: Materials of Int. Conf. Contributed Papers, Seville, 17–21 November 1997. — Vienna: IAEA, 1997. — P. 82–86.

3. Чернобыльская катастрофа и динамика нарушений эмбрионального развития у населения Беларуси / *Г.И. Лазюк, Г.Л. Николаев, И.В. Новикова и др.* // Десять лет после Чернобыльской катастрофы: Научные аспекты проблемы: Тез. докл. науч. конф., Минск, 28–29 февраля 1996 г. — Минск, 1996. — С. 75–76.
4. Развивающийся организм ребенка и ионизирующая радиация. Организация медицинской помощи / *Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Р.Н. Терлецкая и др.* // Рос. мед. ж. — 1998. — № 5. — С. 6–11.
5. *Мельнов С.Б.* Экологическая генетика человека в постчернобыльский период // Экологическая антропология (ежегодник). — Минск, 2000. — С. 255–267.
6. *Рябухин Ю.С.* О возможном механизме активного ответа на облучение в малой дозе // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1999. — Т. 44, № 1. — С. 9–14.
7. Оценка реакции организма человека на однократное облучение в малой дозе / *Р.В. Ставицкий, В.П. Гуслистый, И.В. Ковальчук и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1999. — № 3. — С. 66–71.
8. *Ярмоненко С.П.* Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты. Аналитический обзор // Мед. радиология. — 2000. — Т. 45, № 3. — С. 35–40.
9. *Булдаков Л.А., Калистратова В.С.* Радиоактивное излучение и здоровье. — М.: Информ-Атом, 2003. — 165 с.
10. *Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В.* Экопатология и здоровье детей. Концепции республиканской научно-практической программы // Материнство и детство. — 1992. — № 12. — С. 30–35.
11. Развивающийся организм ребёнка и ионизирующая радиация: организация медицинской помощи / *А.Е. Сипягина, Л.С. Балева, И.И. Сусков и др.* // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 5. — С. 43–47.
12. Чернобыль и здоровье будущих поколений / *В.И. Кулаков, Т.Н. Сокур, И.С. Цыбульская и др.* // Чернобыль: долг и мужество. — М., 1999. — 214 с.
13. *Егорычев В.Е.* Состояние здоровья детского населения в регионах, загрязненных радионуклидами // Рос. педиатр. ж. — 2002. — № 2. — С. 46–48.
14. *Евтушенко Н.Н.* Особенности репродуктивной функции облучившихся жителей южного Урала в отдаленные сроки от начала радиационной аварии // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 60–68.
15. *Воробцова И.Г.* Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека // Мед. радиология. — 1993. — Т. 9. — С. 31–34.
16. Комплексная оценка состояния здоровья детей, облученных внутриутробно, в динамике после аварии на Чернобыльской АЭС / *Е.И. Степанова, В.Г. Кондрашова, Т.Я. Галичанская и др.* // Пробл. радиац. мед. –К., 1993. –Вып. 5. — С. 94-97.
17. Results of 14 years observation of children exposed to radiation in prenatal period after the Chernobyl accident/ *E.I. Stepenova, V.G. Kondrashova, V.Yu. Vdovenko et al.* // Int. J. Rad. Med. — 2002. — № 4 (1-4). — P. 250–259.
18. Клинико-дозиметрический мониторинг детей, облученных внутриутробно/ *Е.И. Степанова, В.С.Репин, В.Ю. Вдовенко и др.* // 4-й съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. — Москва, 20-24 ноября 2001 г. — М., 2001. — Т. 1. — С. 224.
19. *Лук'янова О.М., Антипкін Ю.Г., Дашкевич В.С.* Динаміка показників здоров'я дітей з позиції впливу Чорнобильської аварії на систему вагітна-плід-дитина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 1. — С.5-10.
20. *Сорокман Т.В., Пішак В.П., Набухотний Т.К.* Педіатричні аспекти Чорнобильської Катастрофи. — Чернівці: Прут, 1998. — 252 с.

(Є.І. Степанова, В.Ю. Вдовенко, В.Г. Кондрашова)

22.2 МЕДИЧНІ НАСЛІДКИ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ РАДІАЦІЙНОГО ФАКТОРУ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

У результаті Чорнобильської катастрофи створилася безпрецедентна ситуація, коли сотні тисяч дітей зазнали не тільки гострого опромінення, але продовжують жити, рости, розвиватися в умовах тривалого впливу малих доз іонізуючої радіації та інших несприятливих чинників післяаварійного періоду.

Оцінка медичних наслідків вказує на те, що вплив факторів радіаційної і нерадіаційної природи обумовив стійкі негативні зміни в стані здоров'я постраждалого дитячого населення [1, 2].

За сучасними уявленнями, в основі цих несприятливих зрушень лежить комплексна дія усіх негативних чинників Чорнобильської аварії на дитячий організм [3, 4].

Незважаючи на значні зусилля, спрямовані на збереження та відновлення здоров'я дітей, які зазнали впливу несприятливих чинників Чорнобильської аварії, його рівень у динаміці післяаварійного періоду має стійкі негативні тенденції [5, 6].

Спостерігається зниження питомої ваги практично здорових дітей (з 27,5% у 1986–1987 р. до 8,5% у 2003 р.) та збільшення числа дітей з хронічними захворюваннями (з 8,4% у 1986–1987 рр. до 76,6% у 2003 р.).

Найбільш несприятливі зрушення відмічено у підлітків з дозами опромінення щитоподібної залози понад 2,0 Гр (рис. 22.8). Серед них частка практично здорових не перевищує 2,8%.

Зростає показник загальної інвалідності. Так, у 2000 році він становив 3,1; у 2002 році — 4,0; у 2003 році — 4,5; у 2004 році — 4,57 на 1000 потерпілих дітей віком від 0 до 14 років включно. Основними причинами інвалідності є вроджені вади розвитку та новоутворення, у тому числі злоякісні.

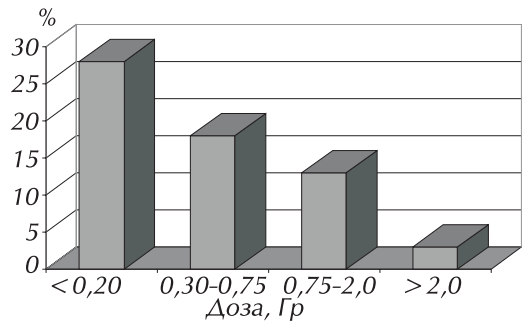


Рисунок 22.8 — Кількість практично здорових підлітків в популяції з різними дозами опромінення щитоподібної залози

Статистичні дані про стан здоров'я дітей 2, 3, 4-ї груп первинного обліку свідчать, що в усі наступні післяаварійні роки захворюваність потерпілого контингенту дітей має тенденцію до поступового зростання.

На популяційному рівні встановлено, що показник загальної захворюваності дітей віком від 0 до 14 років включно зріс за цей час в 3,12 рази.

Так, у 1987 році він становив 455,4 на 1000 відповідного населення; у 1990 р. — 866,5; у 1995 р. — 1160,9; у 2000 р. — 1367,2; у 2004 р. — 1422,9.

Поширеність захворювань у 1987 р. становила — 786,6; у 1990 р. — 1222,5; у 1995 р. — 1620,2; у 2000 р. — 2207,4; у 2004 р. — 2375,4, тобто з 1987 по 2004 р. зросла у 3,01 рази.

Якщо в перші роки після аварії на Чорнобильській АЕС (1987–1992 рр.) показник захворюваності постраждалих дітей не перевищував такий по Україні в цілому, то, починаючи з 1993 року, перевищує його. Тенденція до збільшення показників захворюваності у потерпілих дітей, у порівнянні з непотерпілими, спостерігається практично за усіма основними класами хвороб.

В структурі захворюваності дітей до 14 років протягом усього післяаварійного періоду провідні місця займають:

- хвороби органів дихання (1987 р. — 69,0%; 1991 р. — 66,6%; 1995 р. — 62,4%; 2000 р. — 60,5%; 2004 р. — 58,4%);
- хвороби нервової системи та органів чуття (1987 р. — 3,3%; 1991 р. — 5,3%; 1995 р. — 6,2%; 2000 р. — 7,7%; 2004 р. — 6,7%);
- хвороби органів травлення (1987 р. — 5,2%; 1991 р. — 4,1%; 1995 р. — 5,4%; 2000 р. — 5,3%; 2004 р. — 5,2%);
- хвороби шкіри та підшкірної клітковини (1987 р. — 3,9%; 1991 р. — 4,7%; 1995 р. — 5,1%; 2000 р. — 4,8%; 2004 р. — 5,0%);
- інфекційні та паразитарні хвороби (1987 р. — 4,6%; 1991 р. — 4,5%; 1995р. — 5,2%; 2000 р. — 4,1%; 2004 р. — 4,5%);

- хвороби крові та кровотворних органів (1987 р. — 3,1%; 1991 р. — 2,8%; 1995 р. — 3,7%; 2000 р. — 3,1%; 2004 р. — 2,7%).

Інші класи хвороб, незважаючи на меншу питому вагу в структурі захворюваності, також мають значні темпи зростання за ці роки.

На контингенті дітей та підлітків, що постійно проживають у зоні радіоактивного забруднення, розподілених на 2 дозові підгрупи (по 600 осіб у кожній) з колективними дозами в I підгрупі — 2,6 та в II — 9,4 люд.-Зв, встановлено вірогідно більш високу частоту захворювань органів дихання (у 2,0 рази), вегето-судинної дисфункції (у 1,52 рази), дисметаболічних порушень і фібротизації тканини печінки (у 1,4 та 2,3 рази), кількості еозінофілій (у 1,7 рази) і лімфоцитозів (у 2,5 рази) в підгрупі дітей з колективною дозою 9,4 люд.-Зв.

Відзначається негативний вплив наслідків Чорнобильської катастрофи на імунну систему дітей та підлітків — мешканців забруднених територій. У 56,9 –82,5% з них реєструється імунний дисбаланс, що лежить в основі формування багатьох хронічних захворювань. У дітей, які належали до групи з більш високою колективною дозою, відзначене більш виражене пригнічення метаболізму, фагоцитарної функції, бактерицидної активності нейтрофілів (табл. 22.4).

Таблиця 22.4 — Функціональні параметри нейтрофілів периферичної крові дітей та підлітків різних дозових підгруп (X ± m)

Показник	I дозова підгрупа	II дозова підгрупа	Контрольна група	P		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
ВФ,%	54,06 ± 2,16	47,53 ± 1,79	68,94 ± 2,67	< 0,05	< 0,001	< 0,001
ФЧ	7,09 ± 0,56	5,15 ± 0,45	7,68 ± 0,32	< 0,001	> 0,05	< 0,001
ВФПК-СП,%	26,3 ± 33,21	21,78 ± 1,75	45,31 ± 2,92	> 0,05	< 0,001	< 0,001
СЦП-СП, од.	38,23 ± 4,89	31,11 ± 3,22	65,80 ± 3,89	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ВФПК-СТ,%	32,53 ± 2,16	24,03 ± 1,61	55,53 ± 3,77	> 0,05	< 0,001	< 0,001
СЦП-СТ, од.	46,70 ± 4,61	34,74 ± 3,13	83,84 ± 6,03	> 0,05	< 0,001	< 0,001
$K_{ФМА}$	0,18	0,10	0,22	< 0,05	> 0,05	< 0,001

Примітки: ВФ — відсоток фагоцитуючих клітин; ВФПК-СП — відсоток формазанпозитивних клітин, спонтанний варіант; ВФПК-СТ — відсоток формазанпозитивних клітин, стимульований варіант; СЦП-СП — середній цитохімічний показник тетразолієвої активності, спонтанний варіант; СЦП-СТ — середній цитохімічний показник тетразолієвої активності, стимульований варіант; $K_{ФМА}$ — коефіцієнт функціональної метаболічної активності.

У дітей та підлітків обох дозових підгруп мав місце широкий діапазон коливань індивідуальних показників гуморальної ланки імунітету. Однак у дітей та підлітків I дозової підгрупі показники IgA та IgM вірогідно частіше виходили за верхню межу, а у II дозової підгрупи, навпаки, — за нижню межу фізіологічної варіабельності (рис. 22.9). У I дозовій підгрупі формувався переважно активаційний тип імунологічних порушень (12,5%); у II дозовій підгрупі — депресивний тип (14,06%).

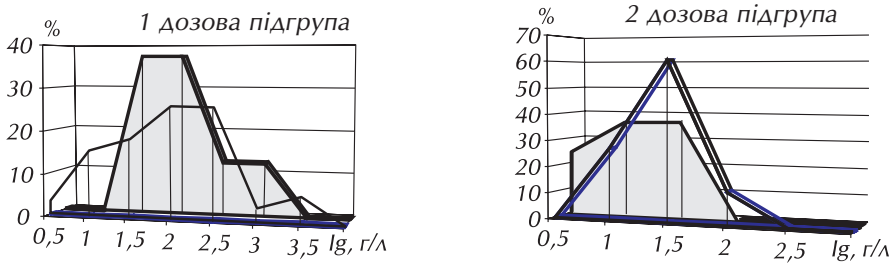


Рисунок 22.9 — Розподіл індивідуальних показників IgA та IgM у дітей та підлітків різних дозових підгруп

Беручи до уваги значну протективну роль IgA щодо слизових оболонок дихальних шляхів і травного каналу, діти та підлітки II підгрупи, у яких спостерігалося зниження рівню IgA, становлять групу підвищеного ризику з виникнення захворювань органів дихання та запальних процесів в травному каналі, що відмічалося у динаміці післяаварійного періоду.

Одночасно з ростом хвороб органів дихання серед постраждалих контингентів дітей і підлітків, звертає на себе увагу схильність до затяжного перебігу патологічного процесу. Підґрунтям цього є наявність бронхіальної гіперреактивності, порушень функціонування сурфактантної системи легенів, інтенсифікація вільнорадикальних процесів та зниження факторів місцевого захисту органів дихання. Найбільш виразні зміни функціонального стану системи дихання виявлялися у 1986–1987 рр. У підлітків — мешканців забруднених територій, вони збереглися до 2004 р. (рис. 22.10, 22.11).

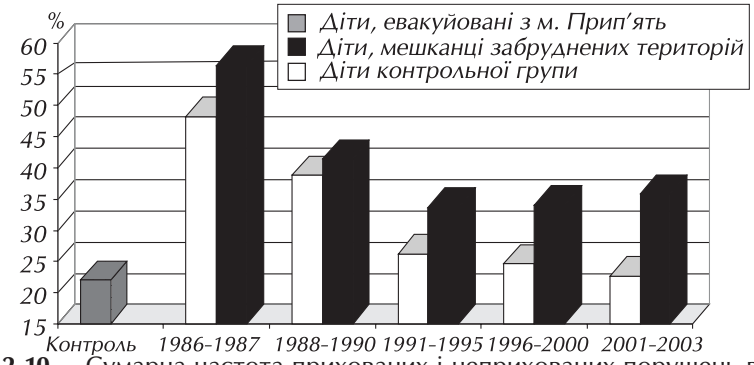


Рисунок 22.10 — Сумарна частота прихованих і неприхованих порушень вентиляційної функції легенів у дітей та підлітків основних груп

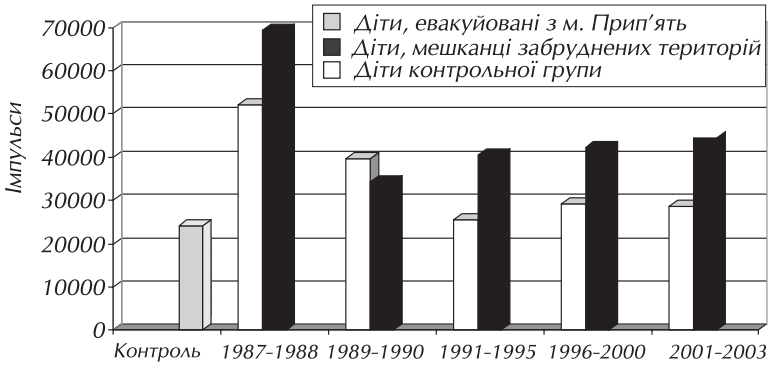


Рисунок 22.11 — Динаміка показників світлосуми хемілюмінісценції конденсату видихуваного повітря у дітей та підлітків основних груп

Динамічні клінічні спостереження дозволили встановити деякі особливості патології органів травлення у дітей та підлітків, які проживають в умовах хронічного надходження до організму радіонуклідів з тривалим періодом напіврозпаду. Патологія травної системи, здебільшого, мала сполучений характер (66,20%) із залученням в патологічний процес декількох зон травного каналу. Провідною формою був хронічний гастродуоденіт з превалюванням поверхневого запалення. Виявлена значна частота уражень субатрофічного і змішаного характеру (22,6% і 26,4%). Рідше виявлялися гіперпластичні (9,3%) і катаральні зміни (8,3%).

Оцінка кислотоутворюючої функції шлунку показала, що у 42,0–48,0% дітей та підлітків спостерігалося її зниження та переважно визначався гіпостенічний тип реагування на фізіологічний стимулятор.

Відмічено погіршення параметрів, що характеризують структуру паренхіми печінки, особливо після відміни заходів, що обмежували вживання продуктів харчування місцевого виробництва.

Порівняльний аналіз ехографічних симптомів у дітей та підлітків I та II дозових підгруп дозволив встановити деякі розбіжності. У II дозовій підгрупі відмічено чітку тенденцію до більш високої частоти, в порівнянні з I дозовою підгрупою, ехосимптомів, що характеризують дисметаболічні процеси (в 1,4 рази) і фібротизацію тканини печінки (2,3 рази).

Слід зазначити, що перебіг патологічних станів у дітей та підлітків — мешканців забруднених територій, як правило, відбувався на тлі порушень вегето-судинної регуляції.

У дітей молодшого і середнього шкільного віку, які проживають в умовах тривалої дії малих доз іонізуючого випромінювання та інших несприятливих чинників Чорнобильської аварії, спостерігається незадовільна адаптація серцево-судинної системи до умов навколишнього середовища. Підґрунтям цього є особливості вегетативної регуляції серцевого ритму, а саме: незначна участь центральних механізмів керування ритмом серця, що не супроводжується збільшенням активності автономного контуру і не забезпечує, в достатній мірі, здатність організму досягати адекватної адаптації без порушень вегетативного гомеостазу. Такі співвідношення показників, що характеризують центральний і автономний контури керування ритмом серця, вказують на наявність дисбалансу вегетативної регуляції серцевого ритму.

Не дивлячись на те, що у підлітків 15–17 років адаптація серцево-судинної системи до умов навколишнього середовища була задовільною, проте вона забезпечувалася неадекватними процесами вегетативної регуляції серцевого ритму, переважно за рахунок гуморального каналу регуляції, при незначній участі парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

Звертає на себе увагу, що при моделюванні тривалого функціонального навантаження у дітей та підлітків усіх вікових груп виявлялася недостатня активація (швидке виснаження) симпатоадреналової системи, тобто превалював асимпатикотонічний варіант вегетативного забезпечення діяльності.

Таким чином, можна констатувати, що у дітей і підлітків, які проживають в умовах тривалої дії малих доз іонізуючого випромінювання та інших несприятливих чинників Чорнобильської аварії, виявляються зміни вегетативної регуляції серцевого ритму у вигляді незначної участі центральних механізмів регуляції, недостатньої активації симпато - адреналової системи при моделюванні тривалого функціонального навантаження та превалювання гуморально-метаболічних впливів, що може бути патогенетичною основою розвитку реакцій дезадаптації, сприяти формуванню та ускладненому перебігу соматичної патології.

Виявлено деякі особливості розвитку соматичної патології, а саме: полісистемний, поліорганний характер уражень, рецидивуючий перебіг з відносною резистентністю до терапії.

В цілому, оцінка радіаційних ризиків для дітей та підлітків, які проживають на забруднених територіях, показала, що 92,8% радіаційних ефектів буде пов'язано з опроміненням щитоподібної залози; 4,8% — з зовнішнім гамма-опроміненням; 2,3% — внутрішнім опроміненням за рахунок радіоцезію та 0,1% — за рахунок радістронцію (рис. 22.12). Ці ризики можуть реалізовуватися до 2055 року [7].

Встановлено деякі механізми розвитку порушень функціонування різних органів і систем. Серед них найважливішим, з нашої точки зору, є підвищення інтенсивності вільнорадикальних процесів в організмі, що може бути пов'язане як з безпосередньою дією іонізуючого випромінювання, що ініціює утворення вільних радикалів [8], так і з впливом інших несприятливих чинників, які супроводжували Чорнобильську катастрофу (дефіцит в раціонах

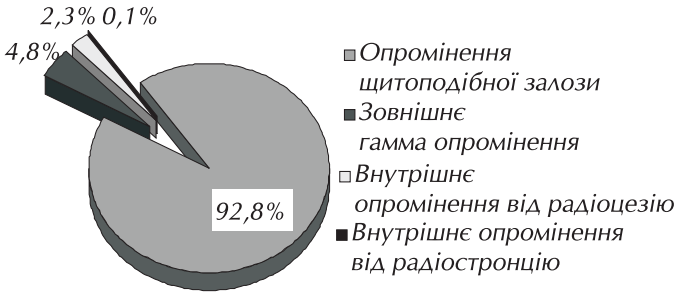


Рисунок 22.12 — Внесок різних джерел опромінення у ризик розвитку радіаційних ефектів у дітей, які проживають на забруднених територіях

харчування протеїнів тваринного походження, вітамінів-антиоксидантів, макро- і мікроелементів, при одночасному надлишку вуглеводів та жирів, які легко засвоюються, тощо) [9, 10].

Цей механізм розглянемо на прикладі розвитку порушень в системі дихання.

Результати наших досліджень [11], а також дані інших авторів [10] показали, що підвищення активності вільнорадикальних процесів у легеневій тканині, незалежно від чинника, який його обумовив, призводить до посилення перекисного окиснення і накопичення його продуктів у мембранних структурах сурфактанту легенів, зниження антиоксидантних властивостей сурфактанту, порушень процесів його внутрішньоклітинного утворення, депонування, послаблення секреції на поверхню альвеол, що, в свою чергу, обумовлює підвищення показників поверхневого натягу, зниження вмісту загальних ліпідів, фосфоліпідів, білка у конденсаті видихуваного повітря. Якісні і кількісні зрушення, перебудова функціональної активності сурфактанту змінюють мембранно-респіраторні взаємодії. Наслідком цього є порушення проникності аерогематичного бар'єру для водяної пари і зниження респіраторного вологовиділення, що здатне викликати гіперреактивність бронхів [11]. Причинами порушень вентиляційної здатності легенів можуть бути також зрушення співвідношень адренергічних та холінергічних впливів на рецепторний апарат та гладку мускулатуру бронхів, обумовлені як змінами місцевих механізмів тканинного метаболізму (в тому числі і внаслідок інтенсифікації вільнорадикальних процесів), так і механізмів центральної регуляції тонусу бронхів при вегетативній дисфункції, висока частота якої властива для даних контингентів дітей. Продукти вільнорадикального окиснення, які утворюються у тканинах легенів у надлишковій кількості, призводять до деструкції клітинних мембран і звільнення протеолітичних ферментів (протеаз, еластаз та інших), що опосередковано викликає відносний дефіцит α-1-антитрипсину у зв'язку з його підвищеною витратою на інгібірування цих ферментів, сприяючи тим самим зниженню неспецифічного захисту органів дихання.

Таким чином, концепція механізмів виникнення порушень функціонування системи дихання у дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи полягає в наступному. Підвищення інтенсивності вільнорадикальних процесів в органах дихання при дії іонізуючого випромінювання в діапазоні малих доз та інших несприятливих чинників, супутніх аварії на ЧАЕС, спричиняє гіперреактивність бронхів, порушення сурфактантної системи легенів і ряд змін зовнішнього дихання.

Оскільки активація вільнорадикального окиснення є пусковою ланкою складних патофізіологічних змін, що виникають в опроміненому організмі в цілому та в окремих органах і тканинах, її можна розглядати як важливий пусковий механізм формування патології у дітей, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях.

Суттєву роль відіграють також дисбаланс у системі про- і антиоксидантів, супресія енергетичного обміну, дестабілізація клітинних мембран, пригнічення клітинного імунітету та факторів неспецифічного захисту, зниження резервних можливостей симпатоадреналової системи на тлі нестабільності генетичного апарата соматичних клітин [12].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бебешко В.Г.* Вплив радіаційного та інших чинників Чорнобильської катастрофи на здоров'я дітей: сьогодення і майбутнє // Ж. АМН України. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 450-458.
2. Медико–биологические последствия Чернобыльской катастрофы у пострадавшего детского населения Украины. Клинические эффекты у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в постнатальный период онтогенеза / *Е.И. Степанова, И.Е. Колпаков, В.Г. Кондрашова и др*// Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции: Монография в 3 книгах. Книга 2. Клинические еффекты Чернобыльской катастрофы / *Под. ред. В.Г.Бебешко, А.Н.Коваленко* — К.: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — С. 6–16.
3. *Лукьянова Е.М.* Клинические и практические аспекты здоровья детей через девять лет после Чернобыльской катастрофы // Ж. АМН Украины. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 48–60.
4. *Бобильова О.О.* Оцінка стану здоров'я дітей в залежності від радіоекологічної ситуації, що склалася внаслідок аварії на ЧАЕС // Укр. радіол. ж. — 1996. - № 1. — С. 21–23.
5. Стан здоров'я потерпілого населення України та ресурси охорони здоров'я через 15 років після Чорнобильської катастрофи / Статистично-аналітичний довідник. — К.: Техмедекол, 2001. — 400 с.
6. Стан здоров'я населення України, потерпілих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС за 2002 рік: Матеріали Колегії. –К.: Чорнобильінтерінформ, 2003. — 23 с.
7. *Степанова Є.І., Лапушенко О.В., Кондрашова В.Г., Колпаков І.Є.* Наслідки Чорнобильської катастрофи для здоров'я дитячого населення України // Довкілля та здоров'я — 2004. — № 2. — С. 59–62.
8. *Лихолат О.А., Ананьєва Т.В., Лутова Н.Б.* Метаболічні зрушення в тканині легень у ранні та віддалені терміни після опромінення в низьких дозах // Укр. радіол. ж. — 2000. — Т. 8, Вип. 3. — С. 265–268.
9. *Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.Н.* Перекисное окисление и радиация. — К.: Наукова думка, 1991. — 256 с.
10. *Степанова Е.И., Колпаков И.Е., Вдовенко В.Ю.* Функциональное состояние системы дыхания детей испытавших радиационное воздействие в результате Чернобыльской катастрофы. –К.: Чернобыльинтеринформ, 2003. — 160 с.
11. *Корзун В.Н. Степанова Е.И. Курило Л.В. Торбин В.Ф.* Ионизирующая радиация и питание детей. - К.: Чорнобыльинтеринформ, 1997. — 121 с.
12. Clinical effects in children, exposed in the postnatal period of ontogenesis / *E.I.Stepanova, I.E.Kolpakov, V.G.Kondrashova et all* // Health effects of Chornobyl accident: Monograph in 4 parts / *Eds. A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Bazyka.* — K.: DIA, 2003. — P. 387–396.

(Є.І. Степанова, І.Є. Колпаков, В.Г. Кондрашова, В.Ю. Вдовенко, Т.Я. Абрамова)

22.3. СТАН ГЕМОПОЕЗУ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Система кровотворення є однією з найбільш радіочутливих систем організму. Відомо, що малі дози іонізуючого випромінювання можуть бути промоторами генетичних та канцерогенних ефектів у людини та в комплексі з іншими негативними факторами призводити до дестабілізації процесів проліферації та диференціювання.

Вплив гострого та хронічного опромінення, характерного для Чорнобильської аварії на систему кровотворення було вивчено у 46 000 дітей. Гострі ефекти опромінення в діапазоні доз від 5,0 до 75,0 мЗв оцінювались у дітей, які в перші години після аварії знаходились в м. Прип'яті, та евакуйованих з 30-км зони до 09.05.86 р. Дія хронічного опромінення на систему кровотворення в діапазоні доз від 3,1 до 49,4 мЗв вивчалась у дітей, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей України (вміст ^{137}Cs в ґрунті коливався від 37 кБк/м^2 до 555 кБк/м^2). В групу порівняння увійшли діти, жителі тих самих регіонів, з забрудненням ґрунту ^{137}Cs меншим за 37 кБк/м^2

(середня доза опромінення становила до 2,6 мЗв). Обстеження проводились в динаміці після аварійного періоду з 1986 по 2005 рр. (1986–1990, 1991–1995, 1996–2005 рр.).

Вивчались кількісні, якісні та функціональні параметри елементів гемопоезу периферичної крові та кісткового мозку, показники перекисного окиснення ліпідів, обмін заліза та синтезу порфіринів, рівень свинцю в сечі. Проводились цитогенетичні та дерматогліфічні дослідження.

Оцінювалась динаміка захворюваності на лейкемії дітей, які проживають на контамінованих територіях Київської, Житомирської, Чернігівської та Рівненської областей України, до і після аварії: 1980–1985 рр. та 1986–2005 рр. та аналізувались випадки онкогематологічних захворювань.

Стан гемопоезу в дітей, евакуйованих з м. Прип'яті та 30-км зони після аварії на ЧАЕС

Оцінка впливу радіоактивного йоду та інших факторів Чорнобильської аварії на систему кровотворення з урахуванням первинної реакції (209 осіб) дозволила виділити 4 групи спостереження: діти без клінічних проявів (98 осіб), з патологією травної системи (49 осіб), з патологічними бронхо-легеневими процесами (35 особи) і "променевою травмою"* (27 осіб) (рис. 22.13).

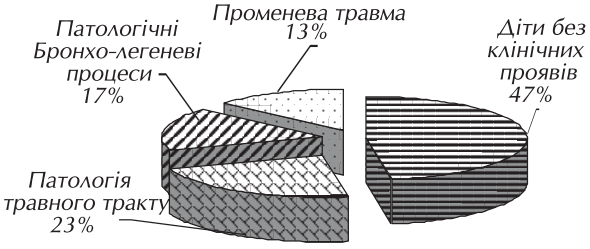


Рисунок 22.13 — Розподіл дітей, евакуйованих з м. Прип'яті в перші години після аварії, з урахуванням клінічної симптоматики

У дітей з бронхо-легеневими ускладненнями та"променевою травмою" на 16–18 та 26-ту добу було помірне зниження кількості еритроцитів. У 62% обстежених з "променевою травмою" також виявлялась бронхолегенева патологія, обумовлена, можливо, впливом хімічних речовин, які застосовувались для гасіння пожежі на атомній станції.

В усіх обстежених в гемограмі реєструвався нейтрофільний лейкоцитоз. В групі дітей без клінічних проявів кількість лейкоцитів і нейтрофілів нормалізувалась на 3-5-у добу. У дітей з шлунково-кишковою патологією нейтрофільоз утримувався до 9 діб. Бронхолегеневі процеси супроводжувались лейкоцитозом в перші 11 діб після аварії.

Найбільш виразні зміни спостерігались у дітей з "променевою травмою": в перші 12–14 днів у них був гіперлейкоцитоз (абсолютна кількість лейкоцитів 11,8–12,7 Г/л) зі зміщенням формули крові вліво до мієлоцитів (рис. 22.14). Еозинофілія (абсолютна кількість еозинофілів 0,8–1,2 Г/л) та збільшений вміст великих гранулярних лімфоцитів у крові до 0,2–0,4 Г/л виявлялись практично у всіх дітей цієї групи.

Рівні тромбоцитів крові у обстежених знаходились в межах фізіологічних величин. У 1,5% дітей з патологією шлунково-кишкового тракту визначався гіпертромбоцитоз (збільшення кількості тромбоцитів понад 500,0 Г/л).

У дітей першого року життя (32 дитини) на 16-у добу діагностувалась анемія. Число лейкоцитів в крові коливалось в межах 8,9–11,2 Г/л, вміст нейтрофілів — 2,2–4,5 Г/л, число

* Термін "променева травма" був запропоновий провідними гематологами СРСР у 1986 р. для визначення потерпілих, у яких в клінічній симптоматиці і гематологічних показниках не було ознак, характерних для гострої променевої хвороби, але відмічались деякі зміни в органах і тканинах, які могли бути індуковані іонізуючим випромінюванням. (Острая лучевая болезнь. Метод. рекоменд. А.И. Воробьев. — М., 1986 — 23 с.).

еозинофілів — 0,7–0,9 Г/л. Тромбоцити знаходились в межах 200,0–320,0 Г/л.

В перші 35–40 днів після аварії реєструвались якісні порушення в клітинах грануло- і лімфопоезу. Спостерігалось збільшення числа нейтрофілів з токсигенною зернистістю, гіпер- та гіпосегментацією ядер; в окремих клітинах визначалась дисоціація дозрівання цитоплазми та ядра, нетиповий розподіл токсигенної зернистості й вакуолізація цитоплазми, анізоцитоз (рис. 22.15).

Цитоплазма лімфоцитів була гіпербазофільною з фестончастими краями, в деяких клітинах реєструвалась аномальне відшнурування фрагментів ядра (рис. 22.16).

У дітей з "променевою травмою" (27 осіб) якісні зміни в нейтрофілах та лімфоцитах були більш виразними у порівнянні з іншими. У 36,0% спостерігався анізоцитоз нейтрофілів і гіперсегментація ядер гранулоцитарної ланки, перерозподіл токсигенної зернистості в цитоплазмі. У 25% випадків відмічені лізовані клітини; у 32% — каріолізис та каріорексис ядер. У дітей до року якісні зміни з боку гранулоцитів були аналогічними, але проявлялись у меншій мірі. У більшості лімфоцитів була базофільна цитоплазма, що свідчило про посилення процесів синтезу РНК. У 7–9% випадків зустрічались ріддеровські форми ядер лімфоцитів з фестончастими краями цитоплазми. У 90% дітей з "променевою травмою" спостерігались функціональні порушення властивостей мембран еритроцитів крові та кісткового мозку. Зафіксовано порушення окисного гомеостазу. У 50–60% випадків спостерігалось порушення текучості мембран еритроцитів, у 40–45% з'являлись ехіноцити (рис. 22.17). Частіше подібні зміни спостерігали у дітей з осередками хронічної інфекції в організмі.

Активність пероксидази в гранулоцитах крові у всіх обстежених в ранні терміни після аварії була підвищена, незалежно від соматичної патології, і знаходилась в межах 2,42–2,57 ум.од. Через 6 міс. активність пероксидази нормалізувалась і в цілому не відрізнялась від нормативної (рис. 22.18).

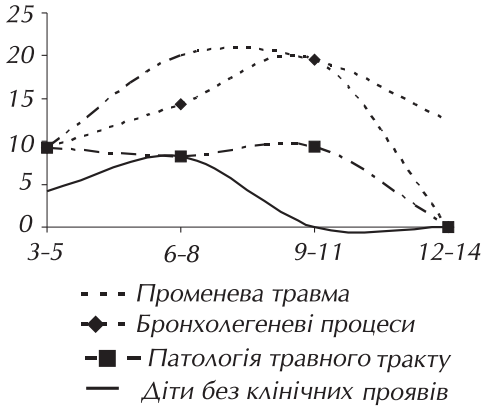


Рисунок 22.14 — Кількість лейкоцитів в периферичній крові дітей, що були евакуйовані з м. Прип'яті в перші години після аварії, з урахуванням клінічної симптоматики

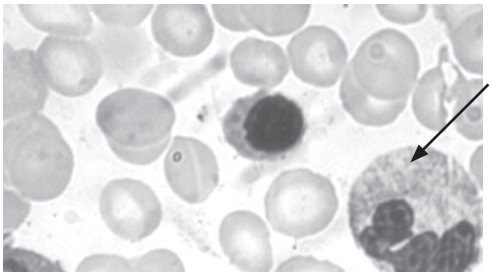


Рисунок 22.15 — Нейтрофіл з сегментацією ядер і токсичною зернистістю (стрілка). Забарвлення за Папенгеймом, ×900

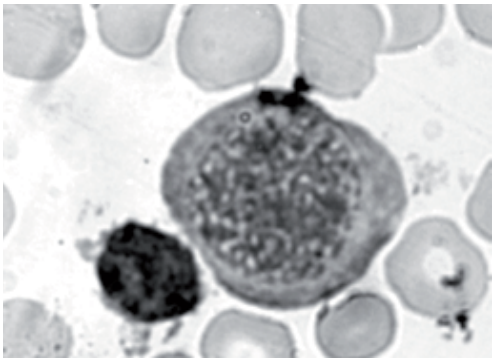


Рисунок 22.16 — Лімфоцит з фестончастими краями. Забарвлення за Папенгеймом, ×900

При впливі радіоактивного йоду на щитоподібну залозу в дозах понад 700 сГр, за даними електронної мікроскопії, зустрічались еритроцити з ознаками порушення цілісності

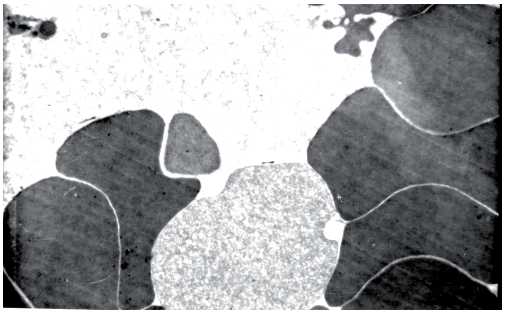


Рисунок 22.17 — Зміни текучості мембран еритроцитів. Електронна мікроскопія, ×15000

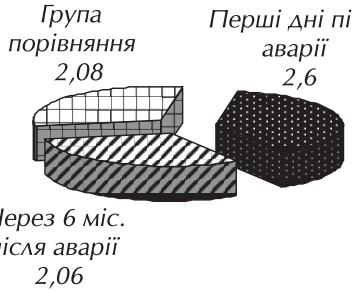


Рисунок 22.18 — Активність пероксидази (ум.од) в гранулоцитах периферичної крові дітей, евакуйованих з м. Прип'ять в динаміці спостереження

мембран, реєструвався феномен "склеювання" двох-трьох клітин. В 63% гранулоцитів та лімфоцитів зустрічались ознаки підвищеної мембранної активності. Зустрічались нейтрофіли з відхвістями цитоплазми, за допомогою яких клітини контактували між собою. В тромбоцитах були знайдені крупні вакуолі.

Протягом першого року після аварії рівні еритроцитів, вміст гемоглобіну крові та середній вміст гемоглобіну в еритроциті у дітей різного віку знижувались, що, на нашу думку, пов'язано зі стресом на ситуацію, змінами умов побуту і порушенням харчування, так як в наступні часи спостереження всі показники, що характеризують еритроцитарну ланку у обстежених, підвищувались. Число лейкоцитів і показники лейкограми у дітей в динаміці спостереження нормалізувались.

Оцінка якісних характеристик лейкоцитів у дітей до 3 років в динаміці після варійного періоду показала підвищення числа широкоплазмених лімфоцитів з бахромчатістю цитоплазми і зниження вмісту гранулоцитів з каріорексисом ядер з 9,2±1,2% до 3,3±0,5%. У дітей 4–7 років кількість великих форм нейтрофілів (макроформи) збільшувалась у 1,7 рази.

Клітинний склад циркулюючого і маргінального пулу лейкоцитів суттєво не змінювався під час нагляду: число лейкоцитів після проведення адреналінової проби збільшувалось в 1,3–1,7 рази у порівнянні з вихідними даними. У 60% дітей сегментоядерні елементи поповнювались за рахунок мікроформ, що є варіантом норми.

У евакуйованих з м. Прип'яті дітей у віддалений період після аварії спостерігається підвищення колонієутворюючої активності кісткового мозку — зберігається здатність формувати збільшену кількість гранулоцитарних та еозинофільних колоній.

Не визначено кореляційної залежності між кількісними, якісними характеристиками елементів гемопоезу крові та променевим навантаженням на щитоподібну залозу в діапазонах доз: до 30 сГр, 30–100 сГр, 100–200 сГр, 200–500 сГр і понад 500 сГр.

Ферокінетичні показники і синтез порфіринів у дітей перебували в межах фізіологічних величин і суттєво не змінювались у всі терміни обстеження (табл. 22.5)

Таблиця 22.5 — Ферокінетичні показники і синтез порфіринів у дітей, евакуйованих з м. Прип'яті в динаміці спостереження

Показники	Терміни нагляду		
	1986 р.	1991 р.	1998-2005 рр.
Сироваткове залізо, мкмоль/л	15,7±0,24	15,3±1,4	16,3±2,1
Сироватковий феритин, нг/л	64,7±10,6	73,2±8,2	75,4±6,9
Копропорфірин, мкг г/кр	61,7±7,0	53,3±7,1	43,7±13,3
Дельта-амінолевулінова кислота, мг г/кр	2,3±0,1	2,27±0,21	2,42±0,14
Свинець мг/л	0,061±0,006	0,060±0,004	0,061±0,005

Дослідження показників периферичної крові у дітей, евакуйованих з м. Прип'яті, через 3, 6, 12 міс. після аварії на ЧАЕС, а також в наступні терміни спостереження не виявили суттєвих змін.

Таким чином, аналіз кількісних та якісних показників гемограм у дітей, евакуйованих із зон з підвищеною радіоактивністю, свідчить про розвиток у них своєрідних гематологічних змін, обумовлених високою іонізацією повітря за рахунок підвищення рівня ^{131}I, інших короткоживучих радіонуклідів та хімічних активних елементів, що виділялись при гасінні пожежі. Однак, ці гематологічні відхилення не призвели до розвитку гематологічного синдрому, характерного для гострої променевої хвороби, у жодної дитини як в ранній йодний період, так і наступні терміни спостереження після аварії.

Стан гемопоезу у дітей, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях після аварії на ЧАЕС

Стан еритроїдної, тромбоцитарної, мієлоїдної ланки системи кровотворення вивчався у дітей та підлітків найбільш забруднених радіонуклідами територій Київської, Житомирської та Чернігівської областей України.

У дітей Київської області у віці до 3 років, які проживають на контамінованих радіонуклідами територіях України, в динаміці післяаварійного періоду число еритроцитів, рівень гемоглобіну крові, колірний показник та середній вміст гемоглобіну в еритроциті у динаміці спостереження суттєвої різниці не мали. У обстежених віком від 4 до 7 років у 1999 р. було виявлено підвищення числа еритроцитів крові, зниження колірного показника та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті порівняно з даними 1986 р. У дітей 8–15 років відмічено підвищення числа еритроцитів та рівня гемоглобіну при обстеженні у 1992 та 1999 рр. у порівнянні з початковими даними.

Характерним для дітей Житомирської області, обстежених у 1999 р., було зменшення числа еритроцитів та насичення їх гемоглобіном, зниження колірного показника та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті у порівнянні з 1986 р.

У дітей Чернігівської області показники еритроцитарного паростку в динаміці спостереження з урахуванням віку та періоду спостереження різниці не мали.

Незалежно від місця проживання дітей, були відмічені деякі односпрямовані зміни у показниках гемограм, які ми пояснювали як віково-статеві. Так, число еритроцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит та середній об'єм еритроциту підвищувались з віком дітей. Причому, у хлопчиків середній об'єм еритроцита та гематокритна величина були вищі, ніж у дівчат. У дівчат молодшого віку кількість еритроцитів була вищою, ніж у хлопчиків. У хлопчиків старшої вікової групи число еритроцитів та рівні гемоглобіну були вищі, порівняно з їх вмістом у дівчат. Зі збільшенням віку дітей знижувалась кількість лейкоцитів, лімфоцитів, еозинофілів та моноцитів у периферичній крові. Визначені дискретні віково-статеві особливості кровотворення та виявлені відмінності їх для дітей, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, можуть бути обумовлені нерівномірним, мозаїчним характером розподілу стабільних хімічних елементів та варіюванням їх вмісту в ґрунті, зокрема у деяких регіонах Київської та Житомирської областей вміст хрому, міді, цинку та нікелю у ґрунті суттєво перевищує гранично допустимі концентрації.

Результати дослідження стану еритроцитарної ланки кровотворення у дітей та підлітків Київської, Житомирської та Чернігівської областей України в динаміці спостереження показали, що середні значення числа тромбоцитів суттєво не розрізнялись в межах визначених областей і знаходились на межі фізіологічних величин (у 1986 р. — 248,3±6,2 Г/л; у 1992 р. — 254,0±9,2 Г/л, у 2000 р. — 246,2±8,4 Г/л). Відмічені деякі коливання показників. Так, через рік після аварії у дітей 4–7 років вміст тромбоцитів був вищим у жителів Житомирської області

порівняно з їх числом у жителів Чернігівської області. Більш низький вміст тромбоцитів у дітей 8-14 років було відмічено у жителів Чернігівської області порівняно з їх числом у дітей інших регіонів. Так, у осіб старшої вікової групи спостереження Чернігівської області рівні тромбоцитів складали 222,5±4,2 Г/л, у дітей Київської та Житомирської областей — 245,6±7,6 Г/л та 256,5±8,4 Г/л відповідно.

Дослідження стану лейкоцитарної ланки кровотворення у дітей Київської, Житомирської та Чернігівської областей України в динаміці післяаварійного періоду виявило, що всі показники лейкограми знаходились у межах фізіологічної норми. Число лейкоцитів та еозинофілів були вищі в осіб до 3 років порівняно з іншими обстеженими, крім останнього терміну обстеження, де їх значення практично не відрізнялись. У дітей молодшого та старшого віку в перший період обстеження число лімфоцитів було нижчим, ніж в осіб середньої вікової групи. Потім простежувалось достовірне зниження їх кількості зі збільшенням віку дітей. У 1999 р. рівні лімфоцитів були вище у осіб молодшого віку. У дітей 4–7 років спостерігалось зниження кількості моноцитів у крові. У старшій віковій групі відмічено підвищення числа еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів порівняно з початковими рівнями.

Дослідження якісних параметрів лімфоцитів крові у дітей Київської, Житомирської, Чернігівської областей показали, що число малих лімфоцитів у осіб віком 0–3 років було вище (53,0±2,4%), ніж у дітей середньої (43,1±4,4%) та старшої вікових груп (46,6±2,0%). Вміст лімфоцитів великих розмірів був практично однаковим у всіх дітей. Число лімфоцитів з бахромчатістю та базофілією цитоплазми було вище у дітей 4–7 і 8-14 років.

Якісні зміни сегментоядерних нейтрофілів крові у дітей, жителів контамінованих радіонуклідами регіонів Київської, Житомирської та Чернігівської областей, не залежали від їх віку. Кількість нейтрофілів з токсигенною зернистістю та вакуолізацією ядер була достовірно нижчою у дітей молодшого віку і складала 3,7±0,8%, тоді як у дітей середнього і старшого віку вона становила 13,6±0,7% та 14,3±0,5% відповідно.

Причиною цих порушень у дітей були хронічні осередкові інфекції (16,8%). Патологія лімфоглоточного кільця та множинний карієс у 13,3% випадків супроводжувались реактивними шийними лімфаденітами. Лімфаденопатії різної етіології зустрічались у 9,3% дітей. Причинами їх були: лімфатичні діатези — 18,9%, порушення в імунному статусі — 15%, перенесені вірусні інфекції — 11%, токсоплазмоз — 5%, інфікованість туберкульозом — 6%. Гостра респіраторна інфекція спостерігалась у 10,9% обстежених. Практично здорові діти складали 33,2%.

У 38% дітей з порушеннями в гемограмах найбільш частими скаргами були осалгії і артралгії різного походження. У 1,5% осіб вони були постійними та спостерігались протягом 3–6 міс. У 3,1–4,2% дітей реєструвались транзиторні лейкопенії та тромбоцитопенії, найчастіше — після перенесених респіраторних інфекцій та застосування різних медикаментозних препаратів. Лімфоцитози відмічались у 60% дітей з лімфатичним діатезом після вірусних інфекцій. У 20% випадків підвищення числа лімфоцитів спостерігалось при застосуванні антибактеріальних препаратів, у 12% осіб — після профілактичної вакцинації. У дітей першого року життя лімфоцитози спостерігались на фоні гіперплазії лімфоїдної тканини та збільшення розмірів тимусу та сполучались, як правило, з підвищеним числом лейкоцитів, еозинофілів та зниженням Т-лімфоцитів у крові. Еозинофілії реєструвались у дітей з гельмінтозами, алергозами, токсоплазмозом.

У 52% обстежених відмічались якісні порушення у клітинах крові: конформаційні перебудови мембран, активація процесів синтезу РНК та перерозподіл числа малих та великих форм лімфоцитів. У 28% випадків в гранулоцитах виявлялась гіперсегментація ядер з каріорексисом та вакуолізацією. У 15–18% дітей відмічалось зменшення гранулоцитарного резерву, що визначалось як переважання малих форм нейтрофілів (понад 50%) в циркулюючому руслі.

Анемія легкого ступеню діагностувалась у 87% випадків, середнього ступеню важкості — 10% та тяжка форма — 3% дітей. У 64% дітей анемія була обумовлена дефіцитом заліза в організмі.

Оцінка стану еритроцитарної ланки проводилась у 732 хворих у віці 5–14 років з анеміями. Відсутність різниці в діагностиці та перебізі анемій в осіб, які були евакуйовані з м. Прип'яті та мешкали на контамінованих територіях, дозволило об'єднати їх в одну групу спостереження.

Залізодефіцитні анемії (ЗДА) характеризувались зниженим колірним показником, середнім вмістом та концентрацією гемоглобіну в еритроциті, середнім діаметром і об'ємом еритроцита порівняно з нормативними величинами. Рівні сироваткового заліза та феритину були нижчі за нормативні (табл. 22.6). При полідефіцитних анеміях (ПДА) спостерігалось більш низьке число еритроцитів у крові та більш високий середній об'єм еритроцита при нормативному або підвищеному рівні сироваткового заліза.

Таблиця 22.6 — Показники, що характеризують стан еритроцитарної ланки та обміну заліза у дітей з анеміями

Показники	Діти з анеміями		Здорові діти
	залізо-дефіцитними	полі-дефіцитними	
Еритроцити, Т/л	4,00±0,02*	3,34±0,02	4,18±0,25
Гемоглобін, г/л	98,0±1,1	101,2±1,3	134,2±1,2
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, пг	24,5±0,2*	30,2±0,2	32,4±0,2
Середній об'єм еритроцитів, фл.	75,0±0,8 *	84,2±1,6	88,2±1,5
Сироваткове залізо, мкмоль/л	8,4±1,2*	15,6±1,2	18,6±2,3
Сироватковий феритин, нг/л	33,0±6,5*	75,0±6,1	86,0±9,1

Примітка.* — достовірні розбіжності між показниками у дітей із залізодефіцитними та полідефіцитними анеміями.

У механізмі розвитку полідефіцитних анемій відіграють роль різні зовнішні та внутрішні фактори: порушення процесів обміну заліза, важкі метали, дефіцит мікроелементів та білка в харчовому раціоні, захворювання шлунково-кишкового тракту. Показники синтезу порфіринів (вміст D-амінолевулінової кислоти та копропорфіріну в сечі) у осіб з анеміями не мали суттєвих змін.

Вміст свинцю в сечі дітей, евакуйованих з м. Прип'яті, не залежав від наявності або відсутності у них анемій та складав 0,05±0,001 мг/г і 0,05±0,001 мг/г відповідно. У дітей, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, рівні свинцю у сечі були вище порівняно з дітьми, евакуйованими з м. Прип'яті, і також не мали зв'язку з розвитком анемії. Так, у дітей з анеміями вміст свинцю у сечі був 0,06±0,001 мг/л, у здорових осіб — 0,06±0,001 мг/л. Слід відмітити, що у жителів контрольованих регіонів на фоні більш високого рівню свинцю в сечі спостерігався достовірно більший середній об'єм еритроцита, ніж у дітей, евакуйованих з м. Прип'яті, і дорівнював 93,6±1,7 фл. і 85,8±0,9 фл. відповідно. У дітей з підвищеним рівнем свинцю у сечі не реєструвалось клінічних проявів свинцевої інтоксикації.

При вивченні функціональних властивостей лімфоцитів та нейтрофілів циркулюючого та маргінального пулів лейкоцитів крові за допомогою адреналінової проби спостерігалось підвищення загальної кількості лейкоцитів крові з 3,4±0,08 Г/л до 6,4±0,2 Г/л та кількості гранулоцитів у 2,1 раза. Кількість лейкоцитів поповнювалась за рахунок гранулоцитів і лімфоцитів малих розмірів, що є безпосереднім доказом наявності у резервному пулі малих форм нейтрофілів і лімфоцитів.

Ультраструктура еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів периферичної крові дітей була різноманітною. У значної частини клітин відмічались ознаки підвищеної мембранної активності, спостерігався феномен "склеювання" декількох клітин, які контактували між собою за допомогою наростів цитоплазми, добре видних на електронограмах. У цитоплазмі та ядрі з'являлись вакуолі різних розмірів. Субмікроскопічна будова тромбоцитів у 10-12% дітей була змінена у порівнянні зі здоровими дітьми. Крім того, активність окиснювально-відновлювальних ферментів, в тому числі активність пероксидази, залишалась на високому рівні — середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) склав 2,49±0,03 протягом 2 років після аварії.

Проведення гематологічного скринінгу серед дитячого населення дало змогу виявити кількісні порушення у показниках гемограми у 30,5% мешканців Київської області, у 30,8% — Чернігівської області, у 28,5% — Житомирської області, а також у 23,2% — евакуйованих з м. Прип'яті.

В табл. 22.7 наведені результати обстеження 46 027 дітей гематологами НЦРМ в динаміці післяаварійного періоду. Не визначено різниці в частоті кількісних змін в гемограмах дітей в залежності від їх місця проживання. В подальшому результати обстежень дітей представлені без урахування регіону.

Таблиця 22.7 — Частота та види гематологічної патології у дітей, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України (%)

Зміни в гемограмі	Періоди спостереження (роки)		
	1986–1990 рр. (n = 29743)	1991–1995 рр. (n = 9854)	1996–2005 рр. (n = 6430)
Анемії залізодефіцитні	8,7	7,8	5,3
Анемії полідефіцитні	2,9	4,6	4,3*
Лейкопенії	4,6	3,5	3,3
Лейкоцитози	2,7	2,8	2,2
Лімфоцитози	7,1	7,4	6,8
Моноцитози	4,1	3,7	4,3
Еозинофілії	6,5	6,3	6,9

Примітка. * — достовірна різниця між показниками в перший та останній строк спостереження.

Не виявлено суттєвої різниці в показниках залежно від періодів обстеження, хоча дещо збільшилась частка дітей з дефіцитними анеміями порівняно з залізодефіцитними з 1991 р. Крім того, в динаміці спостереження підвищилась кількість дітей, у яких реєструвались якісні зміни в елементах гемопоезу, зокрема збільшилось число дегенеративних і аберантних їх форм. Так, до 1991 р. якісні зміни в лімфоцитах, гранулоцитах та моноцитах периферичної крові реєструвались у 46% дітей, в подальші терміни нагляду кількість цих осіб збільшилась до 67%.

Після аварії встановлено збільшення числа випадків раку щитоподібної залози та іншої ендокринної патології серед постраждалого населення, що може негативно впливати на механізми нейроендокринної регуляції гемопоезу та ініціювати розвиток патологічних змін в системі кровотворення. Все це визначає умови, за яких може посилюватись проліферативна активність тканин, в тому числі й гемопоетичної, скорочення мітотичного циклу клітин-попередників та кількісні і якісні зміни в елементах гемопоезу, зокрема збільшення числа дегенеративних та аберантних їх форм. Так, у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції, мають осередки хронічної інфекції та зміни в імунному і ендокринному статусі, реєструються якісні зміни в гранулоцитах, лімфоцитах, моноцитах більш, ніж в 55–60% клітин.

Отримані дані свідчать про необхідність проведення подальших розробок щодо виявлення причинно-наслідкових залежностей між різними факторами, які можуть відігравати роль в розвитку лейкемій у дітей.

Стан гемопоезу в дітей, які народились від батьків з гострою променевою хворобою

Вивчення стану еритроїдної, мієлоїдної та тромбоцитарної ланок системи кровотворення у 42 дітей, народжених від батьків, які перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) різного ступеню, не виявило у них злоякісних захворювань системи крові.

Характер соматичної патології у дітей цієї групи відповідав популяційному (табл. 22.8). Найчастіше реєструвались хронічні захворювання ЛОР-органів, лімфатичний діатез та хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту.

Таблиця 22.8 — Види соматичної патології у дітей, які народились від батьків з гострою променевою хворобою

Вид патології	Число дітей
Хронічні захворювання ЛОР-органів	12
Лімфатичний діатез	11
Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту	7
Хронічні захворювання легень	2
Хвороби крові (геморагічний васкуліт)	1
Вегето-судинна дистонія	3
Гельмінти	3
Вроджені вади розвитку (кісток)	3

Кількісні та якісні показники елементів гемопоезу у дітей надані в табл. 22.9, 22.10. Не визначено різниці в показниках гемограми у дітей, народжених від постраждалих внаслідок аварії батьків, порівняно з дітьми групи порівняння, за винятком більш низького числа еозинофілів та більш високої кількості моноцитів, хоча обидва показники, незважаючи на їх коливання, знаходились в межах нормативних.

Таблиця 22.9 — Показники гемограми у дітей, які народились від батьків з гострою променевою хворобою

Показники	Діти, які народились від батьків з ГПХ, n=42	Група порівняння, n=89
Гемоглобін, г/л	127,3±1,9	130,4±2,9
Еритроцити, Т/л	4,03±0,04	4,10±0,05
Середній вміст гемоглобіну в еритритах, пг	31,5±0,2	31,8±0,2
Середній об'єм еритритів, фл.	86,5±1,2	87,3±1,3
Лейкоцити, Г/л	5,8±1,0	6,3±0,9
Лімфоцити, Г/л	3,50±0,07	2,7±0,1
Еозинофіли, Г/л	0,20±0,01*	0,26±0,01
Моноцити,Г/л	0,36±0,01*	0,28±0,02
ШОЕ, мм/год	5,3±1,5	4,8±1,2

Примітка. * — достовірна різниця між показниками

Якісні характеристики елементів гемопоезу у дітей, які народились від батьків з ГПХ, свідчили про активацію імунних процесів, що визначалось збільшенням числа широкоплазменних лімфоцитів та лімфоцитів з базофільною і бахромчастою цитоплазмою, підвищенням числа сегментоядерних нейтрофілів малих розмірів з маргінального пулу з токсигенною зернистістю, що було обумовлено наявністю осередків хронічної інфекції в організмі. Крім

того, звертає на себе увагу число нейтрофілів з каріорексисом та вакуолізацією ядер, яке вище, ніж в групі порівняння. Тобто, кількісні та якісні зміни в елементах гемопоезу крові були аналогічними з тими, які реєструвались в ранню фазу аварії, і були обумовлені, як правило, наявністю супутньої соматичної патології.

Таблиця 22.10 — Якісні характеристики лімфоцитів і гранулоцитів крові в дітей, які народились від батьків з гострою променевою хворобою

Показники	Діти, які народились від батьків з ГПХ, n=42	Група порівняння, n=89
	Лімфоцити:	
малі, %	46,8±1,5*	64,2±3,1
середні, %	10,3±1,5	7,5±1,6
великі, %	23,8±2,0*	12,0±2,5
широкоплазмені, %	22,1±1,2*	10,6±2,0
бахромчата цитоплазма, %	18,9±1,4*	10,8±1,7
базофілія цитоплазми, %	23,7±1,5*	12,5±1,9
	Нейтрофіли:	
середнє число сегментів	4,7±0,02	4,3±0,05
з діаметром <6 мкм	32,4±1,2*	11,3±2,1
з діаметром >14 мкм	12,1±1,2	8,3±2,6
токсигенна зернистість, %	31,2±2,0*	10,8±3,0
каріорексис ядра, %	14,7±1,4*	10,0±0,2
вакуолізація ядра, %	13,1±1,1*	9,4±1,6

Примітка. * - вірогідна різниця між показниками

Стан гемопоезу у дітей, які народились від батьків 1–3 груп спостереження

За даними МОЗ України нараховується біля 470 тис. дітей, які народились від батьків 1–3 груп спостереження**. Дози опромінення батьків, які мешкали в районах посиленого радіоекологічного контролю, перебували в межах від 10 до 49 мЗв. Серед дітей цієї когорти 100-120 осіб щорічно захворюють на злоякісні новоутворення лімфоїдної, кровотворної та спорідненої тканини та у 47 тис. реєструються анемії (в тому числі залізодефіцитні), геморагічні діатези, кількісні та якісні зміни в елементах гемопоезу. У цих хворих спостерігаються зміни в імунному і оксидантному статусі. Підвищується кількість лімфоцитів з ознаками проліферативної активності та конформаційними перебудовами мембран.

Частота виявлення гематологічної патології у дітей в розрізі областей України різна. В цілому по Україні серед дітей, народжених від батьків 1–3-ї груп спостереження, ця патологія зустрічається приблизно у 10% обстежених, що не відрізняється від популяційних показників.

Стохастичні (онкогематологічні) захворювання

Вивчалась динаміка показників захворюваності на лейкемії та лімфоїми дітей, які проживають на контамінованих територіях Київської, Житомирської, Чернігівської та Рівненської областей України, до і після аварії: з 1980 до 2000 р., а також оцінювалися аналогічні показники у жителів Полтавської та Сумської областей (контрольна група за радіаційним фактором). Всього до вибірки було залучено 1699 хворих, віком від 4 міс. до 18 років. З них до аварії захворіло 439 осіб, після аварії — 1260 дітей.

** 1–3 категорії постраждалих: 1-а - ліквідатори; 2-а — евакуйовані; 3-я — особи, що мешкають на територіях радіологічного контролю

Не виявлено підвищення частоти лейкемій і лімфом серед дітей та підлітків, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях, у порівнянні з рівнем до аварії та по Україні в цілому (рис. 22.19).

Аналіз всіх випадків лейкемій у дітей, які проживали на територіях Поліського та Іванківського районів Київської області, а також Народицького, Овруцького, Ємельчинського, Лугинського, Олевського районів Житомирської області, де забруднення ґрунту радіоцезієм коливалось від 37 кБк/м^2 до 555 кБк/м^2, в динаміці післяаварійного періоду не виявив різниці в частоті розвитку гострих лейкемій та лімфом. В Народицькому, Овруцькому, Ємельчинському, Лугинському, Олевському районах області число випадків лейкемій коливалось від 4 до 6 випадків щорічно (загальна чисельність дитячого населення в цих регіонах за звітний період складала від 53 до 31 тис.). Число випадків лейкемій в Чернігівському, Козелецькому та Ріпкинському районах Чернігівської області складало від одного до 4 (дитяче населення в цих регіонах знаходилось в межах від 30 до 35 тис.). Число випадків лейкемій у Березнівському, Володимирецькому, Дубровицькому, Зарічненському, Рокитнівському, Сарненському районах Рівненської області та м. Кузнецовську коливалось в 1991–2000 рр. від 2 до 6 випадків. Дитяче населення в цих регіонах знаходилось в межах 104,5 тис.

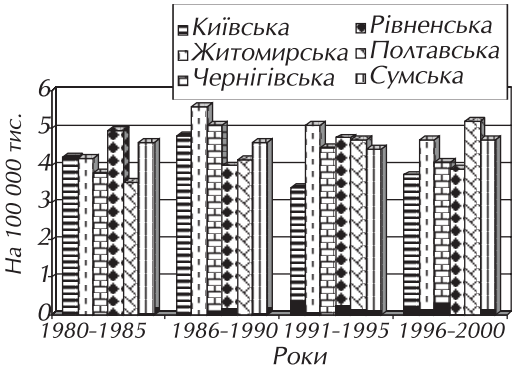


Рисунок 22.19 — Показники захворюваності на лейкемії та лімфоми дітей до та після аварії за період з 1980 по 2000 рр. (на 100 000 дитячого населення)

Не виявлено також різниці у частоті виникнення гострих лімфобластних (ГЛЛ) та мієлобластних (ГМЛ) варіантів лейкемій, хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) та лімфом в обидва проміжки спостереження (рис. 22.20).

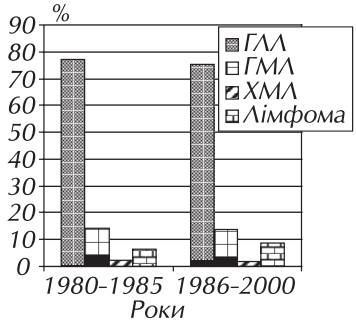


Рисунок 22.20 — Розподіл дітей за видами онкогематологічної патології до та після аварії (%)

Однак визначено особливості щодо віку дітей, які захворіли на лейкемії, з урахуванням термінів спостереження стосовно аварії. Після аварії збільшилась доля дітей, які захворіли на онкогематологічну патологію у віці до одного року життя, та підвищилась доля хворих на гострі лімфобластні лейкемії, старших за 12 років (рис. 22.21).

Збільшилась частка хворих на лейкемії з ініціальним числом лейкоцитів від 50,0 Г/л до 100,0 Г/л та гіпертромбоцитозами. Відмічено, що у 20% дітей з лейкеміями спостерігаються зміни рівнів гормонів щитоподібної залози, зокрема підвищення вмісту тиротропного гормону в сироватці крові, що поєднується з меншою тривалістю їх життя, порівняно з хворими, у яких не виявлено цих змін. Аналогічна ситуація спостерігається у хворих з ініціально зниженими рівнями кортизолу в сироватці крові. Встановлені порушення процесів формування кісткових

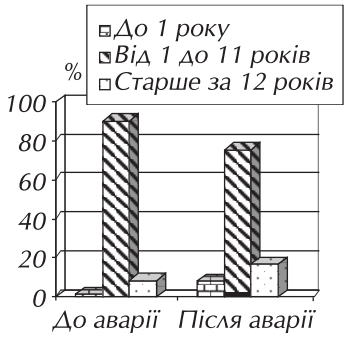


Рисунок 22.21 - Розподіл хворих на лейкемії за віком на момент захворювання до та після аварії (%)

структур та їх ендокринної регуляції у хворих на лейкемії як один з механізмів розвитку онкогематологічних захворювань у дітей, що зазнають впливу несприятливих факторів аварії на ЧАЕС.

Дози опромінення дітей, хворих на лейкемії, знаходились в межах від 0,7 до 35,2 мЗв. Не виявлено зв'язку між розвитком лейкемії та дозою опромінення дитини.

Для визначення впливу нерадіаційних факторів на розвиток онкогематологічної патології нами були окреслені всі випадки лейкемій та лімфом у дітей Київської області за період з 1980 по 2005 рр. і проведено співставлення з картами надфонового забруднення ґрунтів важкими металами. При картографуванні випадків захворювання відмічено три кластерних зони на територіях Білоцерківського, Ірпінського та Броварського районів області. Визначено, що всі регіони Київської області не ідентичні за забрудненням ґрунтів металами (барій, свинець, марганець, хром, нікель, ванадій, мідь, кобальт, цинк) та відрізняються щільністю розподілу ^{137}Cs. Понад 33% ґрунтів Київської області є глибокими чорноземами на лесових породах, біля 40% — підзолистими та дерново-підзолистими ґрунтами. Особливістю геохімічного ландшафту території Київської області є наявність у ґрунтах хімічних елементів переважно техногенного походження. На території Київської області знаходиться великий промисловий вузол з рівномірною міжгалузевою дією на весь природний комплекс, що призводить до значного порушення повітряного басейну, водних ресурсів та рослинного покриву.

Окрім біотопу місцевості та антропогенних чинників, слід вказати на нераціональне харчування дитячого населення. В раціоні дітей відмічається дефіцит білків, вітамінів, зокрема ґрупи В, С, перенасиченість вуглеводами та жирами, що мають надлишкову енергетичну цінність. Переважають продукти тваринного походження, що сприяє незбалансованому співвідношенню макроелементів. Вміст кальцію, калію, натрію, фосфору значно нижчий за потрібний.

Формування груп ризику з онкогематологічної патології серед населення, яке зазнає впливу комплексу несприятливих факторів аварії на ЧАЕС

Існують припущення, що розвиток лейкемічного процесу може бути наслідком взаємодії спадкових факторів і несприятливих чинників довкілля.

Дані ряду авторів свідчать про прояви генетичної нестабільності у людей зі злоякісними захворюваннями системи крові у вигляді збільшення числа вроджених аномалій, спонтанних абортів у жінок, підвищення частоти структурних дефектів кісткової системи та маси тіла при народженні дитини порівняно з контролем. Доведено, що у 72% хворих на лейкемії вміст сироваткового феритину підвищений в ініціальний період гострої лейкемії в 3–5 разів, а анемії мають характер нормохромних і нормоцитарних.

Відомо, що індивідуальна радіочутливість залежить від багатьох факторів, в тому числі конституційних особливостей дитини, наявності вроджених та спадкових хвороб, вад розвитку. Тому результати генеалогічного скринінгу дитини, оцінка анамнестичних даних матерів та хворих на лейкемії дітей, які зазнали дії іонізуючого випромінювання, дасть змогу більш повно розкрити механізми лейкемогенезу.

Нижче представлені фактори, які можуть впливати на стан системи кровотворення у дітей в різні строки після аварії.

Для оцінки факторів ризику виникнення лейкемій у дітей було обстежено 504 дитини. З них 415 дітей з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ) — основна група, та 89 практично здорових дітей — контрольна група. Діагноз лейкемії базувався на оцінці морфологічних характеристик бластних клітин кісткового мозку згідно з франко-американо-британською (ФАБ) класифікацією, даних цитохімічного дослідження та імунофенотипових особливостях клітин пухлинного клону. За морфологічними характеристиками бластних клітин у 303 хворих діагностовано ГЛЛ — L1; у 50 — ГЛЛ — L2 та у 62 — L1/L2. За імунофенотипом пух-

линного субстрату у 343 хворих визначались різні підваріанти В-ГЛЛ; у 72 хворих — Т-ГЛЛ. Аналізувались особливості родоводів батьків та близьких родичів пробандів. Оцінювались професійні шкідливості батьків та їх шкідливі звички. Враховувались вік матерів на момент пологів, особливості перебігу вагітності (наявність токсикозу, загроза переривання, частота рентгенобстежень, перенесені інфекції, застосування медикаментів тощо) та пологів (патологічні чи фізіологічні). Аналізувались особливості перебігу періоду новонародженості дітей, маса тіла при народженні дитини, кількісні і якісні характеристики стигм дизембріогенезу та дерматогліфічні показники у дітей.

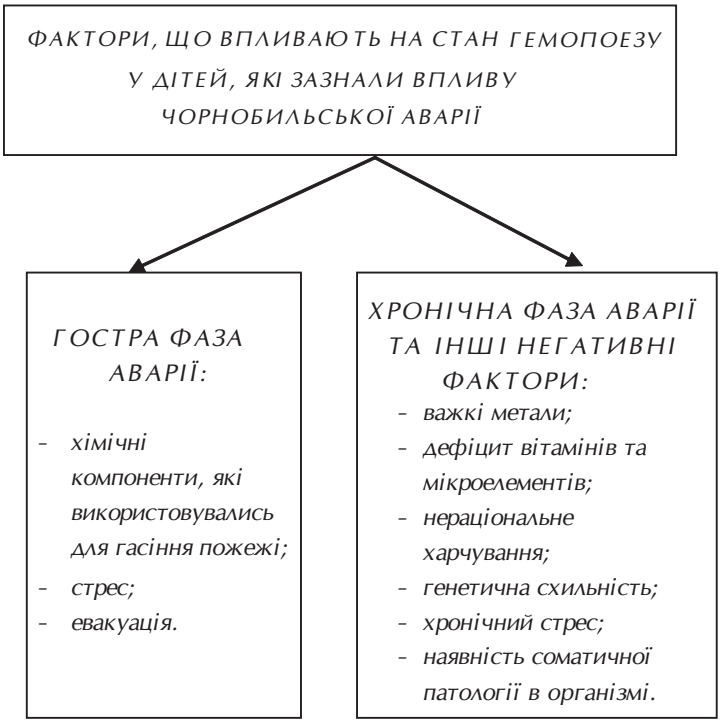


Рисунок 22.22 — Фактори, які можуть впливати на стан системи кровотворення у дітей в різні строки після аварії

Інтерпретація отриманих даних базувалась на результатах генеалогічного скринінгу дитини, анамнестичних даних матерів та хворих дітей та оцінювалась їх роль у лейкемогенезі гострих лейкемій.

Аналіз родоводів дітей показав, що у батьків та близьких родичів дітей, хворих на гострі лейкемії, злоякісні новоутворення визначались в 14,8% проти 7,9% в групі порівняння. Решта визначеної патології, що бралися до уваги — хвороби системи кровообігу, дихальної системи, алергози, вади розвитку (серця, нирок, кістково-м'язової системи), ендокринні хвороби (цукровий діабет, хвороби щитоподібної залози), суттєво не розрізнялась у дорослих обох груп спостереження.

Аналіз професійних шкідливостей батьків показав, що 15,4% матерів і 10,8% батьків дітей основної групи мали контакт з різними хімічними речовинами (в контролі ці величини склали 10,1% и 5,6% відповідно). 33 матерям основної групи (за характером їх діяльності) щорічно проводилась рентгенографія органів грудної клітки, що складало 8% проти 2,2% в

контролі. Біля половини батьків (47%) та 17% матерів в основній групі зловживали курінням (в контролі цей показник становив 27% і 7,9% відповідно).

Розподіл матерів за їх віком на момент народження дитини, яка в подальшому захворіла на лейкемію, представлено в табл. 22.11. Діти, які в подальшому захворіли на лейкемії, частіше народжувались від матерів віком 31–35 років порівняно з групою контролю.

Таблиця 22.11 — Розподіл матерів з урахуванням їх віку на момент народження дитини

Вікові групи	Вік матерів	Основна група		Контрольна група	
		кількість	%	кількість	%
1	До 25 років	171	41,2	46	51,7
2	26-30 років	76	18,3	25	28,1
3	31-35 років	85*	20,5	8	9,0
4	Старших за 36 років	83	20,0	10	11,2
Всього	415	100,0	89	100,0	

Примітка. *— вірогідна різниці в показниках порівняно з групою контролю ($p < 0,05$)

Патологічний перебіг вагітності мав місце у 189 жінок основної групи (45,5%) та 20 жінок контрольної (22,5%). Найбільш часто в обох групах спостерігали загрозу переривання вагітності та токсикоз 1,2 і 3 триместрів. Жінкам основної групи на 12–15 тижнях вагітності частіше проводились діагностичні рентгенологічні обстеження органів грудної порожнини та зубів у порівнянні з контрольною групою. Крім того, ці жінки частіше переносили вірусні інфекції та застосовували різні медикаментозні засоби.

Характеризуючи характер пологів у матерів, необхідно відмітити, що у жінок основної групи в 2,3 рази частіше спостерігалось неправильне положення плода порівняно з контролем (5,1% проти 2,2%) (табл. 22.12).

Таблиця 22.12 — Особливості перебігу пологів у матерів дітей

Характер пологів	Основна група		Контрольна група	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Фізіологічні	296	71,3	74	83,2
Кесарів розтин	39	9,4	6	6,7
Неправильне положення плода	21	5,1	2	2,2
Застосування спецзасобів	23	5,5	3	3,4
Тривалий безводний період	26	6,3	3	3,4
Стрімкі пологи	10	2,4	1	1,1
Всього	415	100,0	89	100,0

Таблиця 22.13 — Розподіл дітей з урахуванням числа малих аномалій розвитку

Кількість малих аномалій розвитку	Основна група		Контрольна група	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
До 3 стигм	46	11,1*	42	47,2
Від 3 до 5 стигм	214	51,6	34	38,2
Більше 5 стигм	155	37,3*	13	14,6
Всього дітей	415	100,0	89	100,0

Примітка* — вірогідна різниця в показниках порівняно з групою контролю ($p < 0,05$)

Показано, що діти основної групи частіше мали масу тіла при народженні більше 3600,0 порівняно з дітьми контрольної групи спостереження. Так, сумарний відсоток дітей III та IV градації основної і контрольної груп нагляду склав 48,5% і 25,8% відповідно.

Згідно з числом мікроаномалій розвитку всі діти були розподілені за

групами. До першої групи увійшли особи, які мали до 3 стигм дизембріогенезу; до другої — від 3 до 5 стигм і третю групу склали діти, у яких було 5 та більше малих вад розвитку (табл. 22.13).

Результати досліджень показали, що у дітей з лейкеміями вірогідно частіше спостерігались множинні стигми дизембріогенезу (більше 5) порівняно з контролем (рис.22.23).

Поряд з цим, діти з поодинокими стигмами дизембріогенезу значно рідше захворювали на гострі лейкемії, що свідчить про загальну генетичну обтяженість дітей основної групи нагляду. Охарактеризовуючи стигми, слід відмітити, що у дітей основної групи частіше, ніж в контрольній, зустрічається епікант (46% проти 15,7%), викривлення мізинця (42% проти 13,5%), синдактилія II–III пальців ступней (36% проти 7,9%), готичне піднебіння (47,9% проти 20,2%). В той же час в контрольній групі дітей найбільш часто реєструється діастаз прямих м'язів живота (38,1%) та деформація вушних раковин (27%). Результати якісного аналізу мікроаномалій розвитку у дітей свідчать про нерівноцінність стигм дизембріогенезу щодо їх прогностичного значення (рис. 22.24).

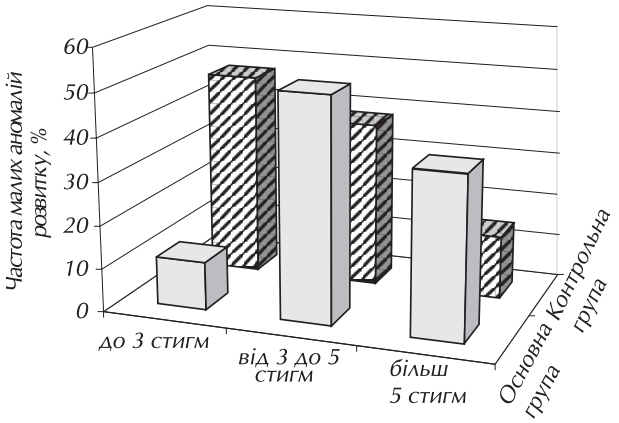


Рисунок 22.23 — Результати кількісного аналізу кількості стигм дизембріогенезу у дітей

Нами були визначені характерні дерматогліфічні ознаки для хворих на лейкемії, які представлені в таблиці 22.14.

Найбільш діагностично значущим є дерматокомплекс — "Л", який вміщує в себе закінчення головної долонної лінії А на одній чи обох долонях у 2 полі, наявність складного візерунку на дистальній фаланзі III пальця однієї або обох верхніх кінцівок та величину гребеневої щільності (Г пл.) більше, ніж 26 (рис. 22.25).



Рисунок 22.24 — Результати якісного аналізу стигм дизембріогенезу у дітей

Оцінка параметрів дерматогліфікограми у членів родин дітей з гострими лімфобластними лейкеміями показала, що характерні для лейкемії показники спостерігались по материнській чи батьківській лінії залежно від генетичної схильності до онкопатології в родині.

Враховуючи внесок кожного з визначених факторів в розвиток гострих лімфобластних лейкемій у дітей, нами не встановлено взаємозв'язку між анамнестичними даними хворої дитини, захворюваннями батьків та близьких родичів пробандів, особливостями перебігу вагітності та пологами матерів, а також малими вадами розвитку з одного боку, та варіантами гострої лейкемії з іншого. Однак, вивчення захворювань батьків та близьких родичів дітей,

їх професійних шкідливостей та звичок, оцінка анамнестичних даних матері та хворої дитини, а також кількісний та якісний аналіз стигм дизембріогенезу показали, що найбільше значення для розвитку гострих лімфобластних лейкемій мають наявність онкопатології в родоводах, більше за 5 малих вад розвитку, патологічний перебіг вагітності та пологів і вік матерів старший за 31 рік, більша маса тіла при народженні дитини, а також професійні шкідливості та шкідливі звички батьків.

Таблиця 22.14 — Інформативні показники дерматогліфіки для виявлення схильності до розвитку лейкемій у дітей

ЦКу II S	Ульнарна центральна кишеня на II пальці лівої руки
ЦКу IV D	Ульнарна центральна кишеня на IV пальці правої руки
ЦКр II D	Радіальна центральна кишеня на II пальці правої руки
ДП II S	Подвійна петля на II пальці правої руки
LU/0 Hth S	Ульнарна петля на лівому гіпотенарі
S Th/1 D	S-подібний візерунок на правому гіпотенарі
d II D	Рисунок d на II міжпальцевій подушечці праворуч
d′ S	Додатковий пальцевий трирадіус d′ ліворуч
a′ D	Додатковий пальцевий трирадіус a′ праворуч
A 2 S	Закінчення головної долонної лінії A у 2-м долонному полі ліворуч
A 2 D	Закінчення головної долонної лінії A у 2-м долонному полі праворуч
ty Hth S	Ульнарне зміщення карпального осьового трирадиуса t на гіпотенарі ліворуч
tt′ D	Наявність двох осьових трирадіусів tt′ на правій долоні
Г пл 29	Величина гребеневої щільності 29

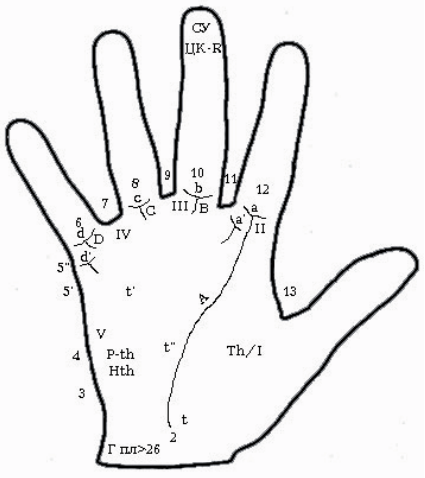
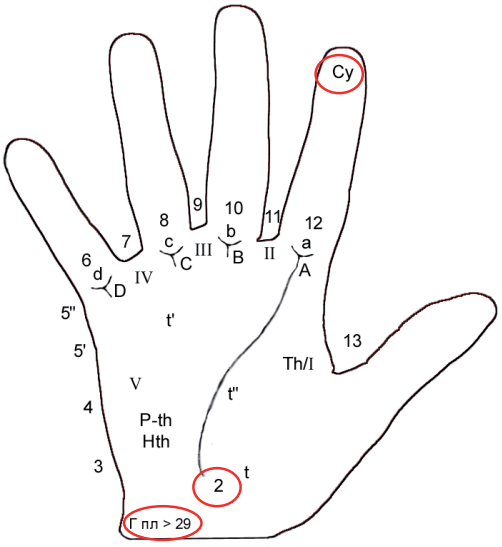


Рисунок 22.25 — Дерматокомплекс "Л", характерний для дітей з гострою лейкемією
1–13 — долонні поля;
Th/I, Hth, II – IV — долонні подушечки;
a, b, c, d — головні пальцеві трирадіуси;
a′, d′ — додаткові пальцеві трирадіуси;
A, B, C, D — головні ладонні лінії;
t, t′, t″ — долонні трирадіуси;
Г щ — гребенева щільність.

Розроблено поетапну схему обстеження дітей з урахуванням їх генетичної конституції для виявлення схильності до гострої лейкемії

Перший етап скринінгу дозволяє виявляти схильність до гострої лейкемії з використанням простих методів, таких як дерматогліфічне дослідження (наявність "Дерматокомплексу — Л"), кількісний (більш 5) та якісний (епікант, скривлення мізинця, синдактилія II–III пальців стоп, готичне піднебіння) аналіз стигм дизембріогенезу, вивчення родоводів (обтяженість онкопатологією) та особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів (патологічний перебіг), вивчення професійних шкідливостей батьків, а також анамнезу життя дитини.

Другий етап із включенням в аналіз результатів HLA-типування дозволяє виявляти схильність до лейкемії з урахуванням морфологічного варіанту захворювання (лімфобластний, мієлоїдний). Для ГЛЛ найбільш характерні HLA-специфічності: HLA-B*51, B*27, Cw*07, DRB1*11, DQB1*05, DQA1*0101; для ГМЛ — HLA-A*11, B*51, Cw*07, DRB1*08, DRB1*11, DQB1*05, DQA1*0101. (рис. 22.26).



HLA-специфічності
*ГЛЛ — B*51, B*27, Cw*07, DRB1*11, DQB1*05, DQA1*0101*
*ГМЛ — A*11, B*51, Cw*07, DRB1*08, DRB1*11, DQB1*05, DQA1*0101*

Дерматокомплекс — «Л»
Закінчення головної долонної лінії A в 2 полі
Складний візерунок на II пальці обох рук
Величина гребеневої щільності більш 29

Рисунок 22.26 — Критерії формування груп ризику з онкогематологічної патології

Відомо, що за пальцьовий рисунок "дуги" відповідають 17 та 18 хромосоми, наявність на пальцьових подушечках "завитків" обумовлюють 13 та 15 хромосоми, за "ульнарні" та "радіальні" петлі відповідають 21 та 22 хромосоми. Важливим є той факт, що саме ці хромосоми приймають участь в утворенні химерних генів при ГЛЛ та ГМЛ у дітей. Тобто, присутність в пальцьових та долонних візерунках патологічних дерматогліфів, за які відповідають певні хромосоми, може свідчити про нестабільність генетичного апарату у дитини і необхідність віднесення її до групи ризику з онкогематологічної патології.

У дітей, хворих на ГЛЛ та ГМЛ з експресією характерних для кожного морфологічного варіанту гострої лейкемії химерних генів, виявлені патологічні дерматогліфічні ознаки, наявність яких у дитини обумовлює відповідна хромосома, яка бере участь в утворенні химерних генів (табл. 22.15, 22.16).

Таблиця 22.15 — Взаємозв'язок між дерматогліфічними показниками та експресією химерних генів у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями

Химерні гени	Дерматогліфіка
E2A-PBX1t(1;19)	ЦК-U на 1-3 пальцях лівої руки, ЦК-R на правому мізинці
E2A-PBX1t(1;19)	ЦК-R на II пальці та мізинці правої руки
BCR-ABL p190 t(9;22)	LR на I пальці обох рук та лівому мізинці

Таблиця 22.16 — Взаємозв'язок між дерматогліфічними показниками та експресією химерних генів у дітей з гострими мієлоїдними лейкеміями

Химерні гени	Дерматогліфіка
AML-ETO t(8;21)	LU на I пальці обох рук та на IV пальці правої руки
AML-ETO t(8;21)	LR на IV і V пальцях лівої руки
AML-ETO t(8;21)	LR і LU на обох руках
AML-ETO t(8;21)	LR і LU на лівій руці
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП — U на 2 пальці лівої та 4 пальці правої руки
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП — U на 2 і 3 пальцях лівої руки
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП — U на 2 пальці лівої руки
CBFB-MYH11 inv(16)	ДП-R на 4 пальці правої руки

На підставі розроблених критеріїв формувалась група підвищеного ризику з онкогематологічної патології, в яку увійшло 4650 дітей з обтяженим спадковим анамнезом, множинними стигмами дизембріогенезу, наявністю HLA-специфічностей та дерматогліфічним малюнком, характерними для гострої лейкемії, а також хворі з осалгіями, лімфаденопатіями, кількісними та якісними змінами в елементах гемопоезу. Протягом післяаварійних років у обстежених цієї групи реалізувалось 11 випадків гострих лейкемій: 7 лімфобластних та 4 мієлобластних лейкемії.

Отримані дані свідчать про генетичну детермінованість лейкемогенезу у дітей та вказують на доцільність проведення скринінгових досліджень для формування груп підвищеного ризику щодо розвитку онкогематологічної патології. Крім того, тривалий вплив малих доз іонізуючого випромінювання, зміни в оптимальному співвідношенні мікроелементів, токсична дія важких металів призводять до порушення процесів обміну (ліпідного, вуглеводного, білкового, мінерального) в організмі людини та сприяють змінам у стані системи кровотворення. За таких умов можуть формуватись стійкі патологічні зміни в клітинах-попередниках гемопоезу, збільшуватись кількість дегенеративних і аберантних форм клітин та, відповідно, підвищуватись частота соматичних мутацій. Підтвердженням цього факту є наявність у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції та мають осередки хронічної інфекції в організмі, якісних змін в гранулоцитах, лімфоцитах, моноцитах крові більш ніж 60–70% клітин.

Висновок

Інтегральна оцінка стану еритроїдної, мієлоїдної та тромбоцитарної ланок гемопоезу, імунної та ендокринної систем у дітей, які мешкають у найбільш забруднених регіонах України (Київська, Житомирська, Рівненська області), з урахуванням доз опромінення, характерних для Чорнобильської катастрофи (0,32–48,0 мЗв), дала змогу встановити:

- відсутність залежності змін в елементах гемопоезу від дози опромінення;
- збільшення після аварії полідефіцитних анемій відносно залізодефіцитних порівняно з 1986 роком;
- підвищення числа дітей з якісними змінами в елементах гемопоезу з 46% до 67%;
- збільшення частки дітей, які захворіли на онкогематологічну патологію у віці до одного року життя після аварії, та підвищення частки хворих на гострі лімфобластні лейкемії старших за 12 років;
- дискретні віково-гендерні особливості кровотворення і відмінності для дітей різних регіонів України;
- інформативні критерії для формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дитячого населення, яке постраждало внаслідок аварії, на основі оцінки ряду факторів (спадкових, конституційних, провокуючих);
- механізми функціонування гемопоетичного кістковомозкового мікрооточення у дітей з лейкеміями.

Ці зміни обумовлені комплексом несприятливих факторів, як екзогенного, так і ендогенного походження: наявністю різноманітних захворювань (алергози, гострі та хронічні осередки інфекції, гельмінтози), впливом різноманітних токсичних речовин, радіаційним фактором, дефіцитом мікроелементів, вітамінів, білків у харчовому раціоні дитини. Функціональну лабільність показників гемограми можливо пов'язати з наявністю супутної соматичної патології. Ці зміни нормалізувались після терапії соматичних захворювань та застосування антиоксидантних засобів. Компенсаторні властивості кровотворної системи обумовлені збереженням стовбурових клітин, які відновлюють гемопоез на рівні всіх його відділів. Про це свідчить відновлення ефективності клонування клітин-попередників у різні терміни після

аварії на ЧАЕС. Наявні зміни на рівні дозрілих клітин можуть залежати від впливу багатьох патогенних факторів на організм обстежених дітей.

Результати гематологічного моніторингу дитячого населення, яке зазнало впливу іонізуючого випромінювання в діапазоні малих доз протягом 20-річного періоду, вказують на наявність компенсованих змін з боку показників системи кровотворення та свідчать про необхідність формування групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології серед дітей для проведення лікувально-профілактичних заходів.

На теперішній час продовжуються розробки щодо визначення впливу радіаційних та нерадіаційних факторів навколишнього середовища на розвиток та перебіг гематологічних та онкогематологічних захворювань у дітей та підлітків. Досліджуються зміни в кістковій тканині у дітей з онкогематологічною патологією, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Вивчаються механізми радіаційного лейкозогенезу, що базуються на клініко-епідеміологічних дослідженнях характеристик хворих, доз їх опромінення, цитогенетичних та молекулярно-генетичних характеристик пухлинного клону з метою підвищення ефективності лікування хворих та удосконалення лікувально-профілактичних заходів у осіб групи підвищеного ризику з онкогематологічної патології, які зазнають впливу несприятливих факторів аварії.

Удосконалені лікувально-профілактичні заходи сприяли покращанню стану здоров'я дітей та нормалізації показників гемопоезу в 62% випадків.

(В.Г.Бебешко, К.М.Бруслова, О.В.Кучер, О.Є.Кузнецова)

22.4. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ КІСТОК У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ

Після аварії на ЧАЕС виникли проблеми щодо оцінки стану системи кровотворення і віддалених радіобіологічних ефектів у вигляді онкогематологічних захворювань у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінення. У функціонуванні клітин-попередників гемопоезу велику роль відіграють кісткові структури, які є компонентом кістковомозкового мікрооточення. Зміни з боку опорно-рухового апарату можуть бути першими клінічними ознаками онкогематологічних захворювань, зокрема лейкемій.

Оцінка захворюваності на лейкемії в найбільш забруднених радіонуклідами областях України (Київська, Житомирська, Рівненська, Чернігівська) після аварії не виявила підвищення рівня показників порівняно з доаварійними, однак збільшилась доля дітей до одного року життя та осіб старшого віку, які захворіли на гострі мієло- та лімфобластні лейкемії [1, 2]. Рівень захворюваності на хвороби кістково-м'язової системи збільшився в 1,5 рази [3, 4, 5]. Виявлена більш висока частота остеопеній і остеопорозу серед чоловічого населення молодого віку, що зазнало дії іонізуючого випромінювання, в порівнянні з групою контролю [6]. Показано, що у дівчат 7–10 років та хлопчиків 12–13 років, опромінених in utero, визначається зниження еластичності та міцності кісткової тканини [7]. На розвиток остеопорозу можуть впливати й інші фактори, такі як паління, нераціональне харчування, деякі фармакологічні засоби [8].

Велика роль приділяється цитогенетичним змінам у хворих на онкогематологічні захворювання, особливо у дітей [9–14]. На контрольованих територіях проживає значна кількість здорових людей, у яких частота стабільних аберацій статистично вища за норма-

тивні значення [15], а процес канцерогенезу може бути пов'язаний з мутаціями в онкогенах і супресорних генах [16].

При формуванні кісткового матриксу важлива роль належить обміну кальцію та фосфатів. Сучасні дослідження показали, що зміни в кісткових тканинах і захворювання, які при цьому виникають, в тому числі пухлинні процеси, пов'язані зі змінами форм фосфатів кальцію, що входять до складу мінеральної компоненти кісток [17–25].

Головним елементом міжклітинної речовини сполучної тканини є колаген. Волокна колагену утворюються позаклітинно. Вони занурені в основну речовину, яка складається з кислих мукополісахаридів (глікозаміногліканів — ГАГ), їх протеогліканів, глікопротеїдів, вуглеводів, білків неколагенової природи. В кістках фібрили сполучаються з кристалами солей кальцію, головним чином, оксиапатитами. Пов'язані з солями фібрили сполучаються у волокна, що складаються у кісткові пластинки [26–29]. Колаген відіграє роль в процесах старіння клітин і порушеннях їх структури, імунних реакціях [30–32]. Зміна його візерунка може бути однією з причин блоку диференціювання кровотворних клітин-попередників [33].

Колаген кісток та шкіри - це колаген I типу. Встановлено поліморфізм генів рецептору вітаміну D та гену колагену, а також їх значення для структури кісток [34–37]. Показано вплив деяких цитокінів на функціонування остеоцитів і клітин кісткового походження [38].

Розробки, що стосуються вільних амінокислот в сироватці крові, показали зниження на 28% загальної їх кількості у 93% УЛНА на ЧАЕС, які були обстежені через 8 років після аварії [39].

Зміни в кістковому матриксі спостерігаються при патології ендокринної системи. Підвищення рівня кортизолу супроводжується деструкцією кісткової тканини. При надлишку тироїдних гормонів відмічають як стимуляцію остеоутворення, так і резорбцію кісток [40]. Генетичні фактори, як відомо, впливають на пік кісткової маси, та, можливо, на зміни кісткової щільності [41]. Визначено, що рецептор гену вітаміну D і колагену типу 1альфа з кальцієм регулюють щільність кісток і є головними компонентами при визначені ризику переломів кісток [42]. До інших факторів ризику відносять масу тіла та генотип естроген-рецептора [43]. Кісткова резорбція знижувалась за рахунок особливостей харчування, глюкози, жирів та протеїну в порівнянні з контролем і не залежала від віку і статі дітей [44].

Нами вивчалась структура органічної та мінеральної фаз кісткової тканини та їх гормональна регуляція у хворих на гострі лейкемії. Було обстежено 470 дітей. З них 310 хворих на гострі лейкемії, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, та 160 осіб, мешканців тих же регіонів без онкогематологічної патології (група порівняння).

Діагноз лейкемії встановлювався на підставі морфологічної характеристики клітин кісткового мозку (L1-L3 для гострої лімфобластної лейкемії, ГЛЛ, М0-М7 для гострої мієлобластної лейкемії, ГМЛ), даних цитохімічного дослідження (активність пероксидази, кислої фосфатази, глікогену, неспецифічної естерази) та імунофенотипових ознак бластних клітин (дослідження проводились в лабораторії відділу клінічної імунології ІКР — керівник відділу, д-р мед. наук, професор Д.А.Базика). За імунофенотиповими ознаками виділяли окремі підтипи захворювання.

Вік хворих основної групи і групи порівняння був ідентичним і складав від 3 до 18 років. У 241 (77,7%) осіб основної групи були ГЛЛ, у 69 (22,3%) — ГМЛ. Серед дітей з про-В-ГЛЛ було — 12 осіб, загальним-ГЛЛ — 163 дитини, пре-В-ГЛЛ — 36 хворих, Т-ГЛЛ — 30 дітей. Серед хворих на ГМЛ був такий розподіл дітей за варіантами: М0-2, М1-16, М2–22, М3–4, М4–19, М5–6 хворих. Дози опромінення дітей з лейкеміями знаходились в межах від 0,7 до 15,4 мЗв.

Структуру колагену кісток хворих визначали за амінокислотним та субодиничним складом, вивчали вміст вуглеводного компоненту, довжину SLS-кришталітів, склад амінокислот сироватки крові (дослідження проведені в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України). Досліджували склад неорганічних солей в сечі за допомогою інфрачервоної (ІЧ) спектро-

скопії, вміст паратгормону та кальцитоніну, остеокальцину, рівень тиротропного гормону гіпофізу (ТТГ) та вільного тироксину (FT4), кортизолу в сироватці крові. Вивчали активність клонування колонієутворюючих одиниць фібробластів кісткового мозку, вміст ГАГ в сироватці крові хворих. Визначали щільність кісткової тканини на денситометрі Ultrasonometer Lunar.

Склад колагену кісток у хворих з онкогематологічною патологією, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи

Колагенові структури — елемент міжклітинної речовини сполучної тканини, що є одним з компонентів строми кровотворних органів. Колаген кісток складається з колагену I типу, який топографічно пов'язаний із стовбуровими клітинами кісткового мозку. Для досліджень виділявся колаген I типу з губчастої кістки грудини 22 дітей з гострими лейкеміями (аутопсичний матеріал). Хворі були у віці від 5 до 14 років. За контроль були взяті препарати кісток, отримані під час ортопедичних втручань при травмах опорно-рухового апарату у 10 дітей того ж віку.

Результати досліджень показали, що субодиничний склад колагену у дітей з гострими лейкеміями, визначений методом електрофорезу в поліакриламідному гелі, не виявив суттєвої різниці щодо молекулярної маси α_1 і α_2-ланцюгів та β-компоненту в порівнянні зі складом колагену здорових дітей. Аналізуючи амінокислотний склад колагену кісток, відмічено різницю у порівнянні з амінокислотних складом колагену кісток здорових дітей, а саме: зниження вмісту гліцину (305,5±2,4 проти 319,5±7,5), лізину (23,0±0,6 проти 28,3±0,5), підвищення проліну (123,2±1,5 проти 114,6±2,3), оксипроліну (122,9±3,8 проти 97,5±3,7), аспарагінової кислоти (57,3±1,2 проти 41,3±1,2 на 1000 залишків). Співвідношення оксипролін/оксилізин, що відображує певні стадії модифікації білку, було також змінене (31,4 проти 23,4) (табл. 22.17).

Інтегральною частиною молекули колагену є вуглеводний компонент. Вміст вуглеводного компоненту колагену кісток визначали після гідролізу в 2 н розчин HCl протягом 16 год., використовуючи антроновий реактив. Електрофорез проводили в тонкому шарі поліакриламідного гелю з градієнтом концентрації 4,5–7,5%. Електрофореграми отримували за допомогою сканування гелей на мікроденситометрі типу ІТ-7608, використовуючи світлофільтри 550-560 нм. Кількісний розрахунок проводили за ваговим співвідношенням відповідних зон електрофореграм. Субодиничний склад колагену вивчали в градієнті поліакриламідного гелю. Результати досліджень показали, що вуглеводна частина молекули за своєю кількістю від нормативної не відрізнялась.

Таблиця 22.17— Амінокислотний склад препаратів колагену (на 1000 залишків) у дітей (M ± m)

Амінокислота	Діти з лейкеміями, n-22	Практично здорові діти, n-10
Лізин	23,0 ± 0,6 *	28,3 ± 0,5
О-пролін	122,9 ± 3,8 *	97,5 ± 3,7
Аспарагінова	57,3 ± 1,2 *	41,3 ± 1,2
Пролін	123,2 ± 1,5 *	114,6 ± 2,3
Гліцин	305,5 ± 2,4 *	319,5 ± 7,5
Аланін	107,4 ± 1,3*	113,1 ± 1,3
Метіонин	3,75 ± 0,21 *	5,32 ± 0,47
Ізолейцин	9,63 ± 0,12*	10,9 ± 0,3

Примітка. * — вірогідна різниця між показниками ($p < 0,05$)

SLS-кришталіти (сегменти довгого періоду) отримували шляхом діалізу 0,1% розчину колагену в 0,1% розчині CH_3COOH проти 0,2% розчину АТФ в 0,1% CH_3COOH. Контрастування

для електронно-мікроскопічного дослідження проводили за методом K. Kuhn (1977). Визначено різницю в довжині молекули колагену. Показано, що молекула колагену відрізняється від нормативної більшою довжиною. Подовженість молекули колагену можна пояснити наявністю внутрішньомолекулярних вставок. Не виключено, що цей факт може впливати на дерепресію певного гену. Не визначено різниці за показниками в залежності від виду гострої лейкемії та варіанту захворювання.

Таким чином, дослідження структурних особливостей колагену у хворих на лейкемії визначило деякі відмінності в порівнянні зі здоровими дітьми. Враховуючи, що колаген є компонентом позаклітинного матриксу, визначені порушення можуть обумовлювати зміни в процесах проліферації та диференціювання гемопоетичних клітин-попередників, що має місце при гострих лейкеміях. Визначені нами зміни в структурі молекули колагену при лейкемії, а саме: різниця в амінокислотному складі колагену кісток в порівнянні з норативним, збільшення довжини молекули колагену можуть впливати на архітектоніку кісткових тканин внаслідок порушень фібрилогенезу. Результати досліджень дають підставу припустити значимість колагену в порушенні взаємодії клітинної поверхні з позаклітинним матриксом.

Оцінка пулу вільних амінокислот в сироватці крові у хворих на гострі лейкемії

Визначення пулу вільних амінокислот в сироватці крові проводилось у 85 дітей (42 хлопчиків, 43 дівчат) з гострими лімфобластними лейкеміями та 30 дітей групи порівняння (20 хлопчиків, 10 дівчат). Всі діти були у віці від 8 до 12 років. Дослідження проводились до початку програмної поліхіміотерапії та призначення глюкокортикоїдів (табл. 22.18).

Таблиця 22.18 — Пул вільних амінокислот в сироватці крові дітей (M ± m)

Амінокислоти, мкмоль/л	Діти з лейкеміями, n = 85	Практично здорові діти, n = 30
Лізин	7,0 ± 0,3 *	9,3 ± 0,9
Аргінін	1,5 ± 0,1 *	4,6 ± 0,4
Аспарагінова	1,81 ± 0,11 *	0,45 ± 0,09
Треонін	5,43 ± 0,52 *	7,9 ± 0,6
Глутамінова	5,6 ± 0,3 *	3,1 ± 0,4
Пролін	5,2 ± 0,4 *	11,2 ± 0,5
Гліцин	11,4 ± 0,2 *	14,5 ± 0,2
Аланін	12,4 ± 0,3 *	20,5 ± 0,1
Валін	10,32 ± 0,45 *	13,0 ± 0,5
Ізолейцин	1,94 ± 0,32 *	3,86 ± 0,33
Лейцин	5,51 ± 0,22 *	6,8 ± 0,2
Сума амінокислот	105,0 ± 0,7 *	119,1 ± 1,6

Примітка. * — достовірна різниця між показниками у хворих на лейкемії і практично здорових дітей ($p < 0,05$)

Вивчення пулу вільних амінокислот в сироватці крові та кількісна оцінка білків (визначення молекулярної маси) у хворих на гострі лімфобластні лейкемії показало більш високий вміст аспарагінової (1,81±0,11 мкмоль/л проти 0,45±0,09 мкмоль/л) і глутамінової (5,6±0,3 мкмоль/л проти 3,1±0,4 мкмоль/л) кислот при дефіциті лізину, аргініну, треоніну, проліну, гліцину, аланіну, цистину, валіну, ізолейцину, лейцину порівняно зі здоровими дітьми.

Загальна сума вільних амінокислот у хворих дітей була нижча, ніж у здорових дітей, і дорівнювала 105,0±0,7 мкмоль/л проти 119,1±1,6 мкмоль/л. Не виявлено різниці в показниках із урахуванням статі обстежених.

Відомо, що колаген кісток, як і інші колагени сполучної тканини, складається з пептидних ланцюгів, що в своєму складі містять переважно гліцин (до 33%), а також аланін, пролін та оксипролін. Існує більше п'яти генетичних відміностей α-ланцюгів колагену в кістках, що становлять колаген I типу, який є також в шкірі, сухожиллях. За пулом амінокислот можна визначити потребу організму в синтезі колагену. Для визначення особливостей в амінокислотному складі колагену кісток та сироватки крові нами проведена порівняльна оцінка цих показників у хворих на гострі лейкемії (табл. 22.19).

Результати порівняльної оцінки амінокислот, які входять до складу молекули колагену кісток, і ті, що знаходяться в сироватці крові хворих на лейкемії, показали, що гліцин, аланін були однаково знижені в обох біологічних структурах. Слід зазначити, що амінокислоти пролін, гліцин та аланін є субстратом для побудови колагену кісток. Рівень проліну в кістках був підвищений, в той час, як в сироватці крові він був знижений. Можливо, зниження проліну в сироватці крові пов'язано з підвищеною потребою в ньому. Оксипролін знаходиться тільки в колагені кісток і збільшення його в сечі та крові є маркером деструкції кісткових структур. Показано, що пролін є попередником оксипроліну, і між ними існує зворотний зв'язок. Інші амінокислоти, що знаходяться в сироватці крові, практичного значення не мають і відображують білковий спектр крові.

Таблиця 22.19 — Порівняльна оцінка амінокислотного складу колагену кісток та пулу вільних амінокислот сироватки крові у хворих на лейкемії

Амінокислота	Амінокислотний склад колагену кісток *	Амінокислотний склад сироватки крові
Лізин	↓	↓
Аргінін	N	↓
Аспарагінова	↑	↑
Треонін	N	↓
Глутамінова	N	↑
Пролін	↑	↓
Гліцин	↓	↓
Аланін	↓	↓
Валін	N	↓
Ізолейцин	↓	↓
Лейцин	N	↓

Примітка.* — показники за шкалою рангів: N — норма,↑ — вищі за норму, ↓ — нижчі за норму

Значна кількість глутамінової кислоти знаходиться в колагені. Амід глутамінової кислоти (глутамін) використовується для біосинтезу нуклеотидів та нуклеїнових кислот. Відомо, що глутамінова кислота входить до складу фолієвої кислоти і, за нашими даними, у хворих на лейкемії відмічається її підвищення при дефіциті гліцину, аланіну та проліну, які входять до складу колагену. Вміст глутамінової кислоти має значення для прогнозування відповіді на призначення антифолієвого препарату — метотрексату у високих дозах, який входить до програмного лікування гострих лімфобластних лейкемій у дітей. Від вмісту фолієвої кислоти залежить розмір еритроцитів, що циркулюють в периферичній крові. Зменшення фолатів сприяє збільшенню середнього об'єму еритроцитів. Тобто, за розмірами еритроцитів крові можна визначати ефективність дії метотрексату.

Таким чином, отримані нами дані визначили дисбаланс в амінокислотному складі сироватки крові. Показано, що у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями реєструються зміни в усіх групах амінокислот: моноаміномонокарбонових (аланін, треонін, валін, лейцин, ізолейцин), диаміномонокарбонових (аргінін), моноамінодикарбонових (аспарагінова, глутамінова) та циклічних кислот (пролін). Зміни в амінокислотному складі сироватки крові не залежали від статі хворих. Підвищення вільних амінокислот в циркулюючому пулі свідчить про посилення процесів деградації білків. Важливо відмітити, що у хворих на лейкемії вміст гліцину, проліну, лізину, аланіну, що входять до складу пептидних ланцюгів колагену кісток, нижчий, ніж у здорових дітей. Ці зміни знаходять своє відображення в показниках денситометрії кісток у хворих на лейкемії та свідчать про порушення матриксу кісткової тканини.

Склад мінеральної фази кісткової тканини у хворих на гострі лейкемії

Нами визначався вміст кальцію, фосфору та лужної фосфатази в сироватці крові дітей. Показано, що вміст кальцію у хворих на лейкемії в гострий період хвороби був достовірно нижчий (2,24±0,02 ммоль/л), ніж у дітей в стадії ремісії (2,41±0,03 ммоль/л) та у дітей групи порівняння (2,40±0,02 ммоль/л). Кількість фосфору в сироватці крові суттєво не відрізнялась у всіх обстежених. Вміст лужної фосфатази у дітей з лейкеміями без урахування періоду захворювання суттєво не розрізнявся у порівнянні зі здоровими дітьми (420,8±15,6 од./л. і 436,0±12,3 од./л.). Індивідуальні величини показників лужної фосфатази коливались в межах від 103 до 1356 ммоль/л. У хворих в гострий період захворювання рівень лужної фосфатази був нижчий, ніж у здорових дітей і становив 218,8±22,2 од/л. Однак в фазу ремісії (ранні строки після поліхіміотерапії) рівень лужної фосфатази вірогідно підвищувався і становив 624,6±16,7 од/л.

Як відомо, концентрація 25-OH-D_3 в крові найбільш повно відображає D-вітамінний статус організму. Оскільки 25-OH-D_3 утворюється з вітаміну D в печінці і є субстратом для утворення гормону 1,25-$(OH)_2D_3$, його вміст в сироватці крові є інформативним тестом для виявлення порушень в біосинтезі активних форм цього вітаміну. У хворих на лейкемії вміст вітаміну D3 становив 18,8±0,5 нг/мл, у здорових — 32,1±2,0 мг/мл.

Щодо результатів показників біохімічного складу крові, то у дітей з лейкеміями в ініціальний період захворювання був знижений вміст загального білку (64,0±2,5 г/л проти 73,2±1,4 г/л) і майже в 2 рази був підвищений вміст сироваткового заліза. Решта показників суттєво не розрізнялась як в порівнянні з хворими в ремісії, так і з дітьми контрольної групи спостереження.

Фосфати кальцію за ступенем розчинності розташовуються у наступній послідовності: $Ca_3(PO_4)_2$, $CaHPO_4$ та $Ca(H_2PO_4)_2$. $Ca(H_2PO_4)_2$ — дигідрофосфати тетрагідрати кальцію найбільш розчинні. Органічні компоненти кісткової тканини призводять до появи в інфрачервоних спектрах смуг поглинання, які є характерними для амідних груп білків: амід I — 1660 $см^{-1}$, амід II — 1540 $см^{-1}$, амід III — 1240 $см^{-1}$. Смуги поглинання в інфрачервоних спектрах характерні для присутності мінеральних компонентів кісток, зокрема карбонатів $(CO_3)^2$ — 880, 1430, 1460 $см^{-1}$ і ортофосфатів (PO_4^{3-}) — 570, 610, 1030, 1050, 1080 см $см^{-1}$. До конденсованих форм фосфатів, що мають зв'язок P-O-P, належить велика група олігомерних і полімерних сполук. Найпростішим конденсованим фосфатним аніоном є дифосфат-іон (пірофосфат-іон).

При гострих лейкеміях з'являються смуги в інфрачервоних спектрах, що характерні для пірофосфатних сполук. За даними озолених і висушених зразків для них притаманні наступні числові значення: 700–740, 920–940, 960–980 $см^{-1}$.

Дослідження методом інфрачервоної спектроскопії показали, що у хворих на ГЛЛ після проведення терапії індукції, що вміщує цитостатичні препарати та кортикостероїди, вміст фосфатів кальцію у сечі був вищим у порівнянні з хворими в гострому періоді до початку лікування та особами, які складали контрольну групу. Що стосується дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію, то екскреція їх була вірогідно вищою в гострий період (0,84±0,03 ум.од та 0,94±0,04 ум.од), ще до початку призначення терапії, у порівнянні з обстеженими в ремісії та особами групи порівняння. Отримані дані можна пояснити змінами, що спостерігались в мінеральній фазі кісткової тканини у вигляді деструктуризації гідроксиапатиту і переходом ортофосфатів кальцію в більш розчинні кислі форми. Елімінація фосфатів кальцію призводить, в свою чергу, до демінералізації кісткової тканини та прогресивного розвитку остеопорозу. Причому, на початкових етапах хвороби порушення кісткових структур можуть бути обумовлені безпосередньо як самим лейкемічним процесом (гіперплазією пухлинного субстрату і витісненням фосфатів кальцію), так і порушеннями

цитоархітектоніки кісткового візерунку і, як наслідок цього, патологічним функціонуванням процесів кістковомозкового гемопоетичного мікрооточення.

Результати дослідження складу солей кальцію мінеральної фази кісткової тканини у дітей з мієлобластними формами лейкемій виявили різницю у порівнянні з особами з гострою лімфобластною лейкемією. При мієлобластній формі захворювання дигідрофосфат Са і дигідрофосфат тетрагідрат Са становили відповідно 1,41±0,02 та 1,92±0,2 ум.од., що вірогідно вище, ніж у хворих на гостру лімфобластну лейкемію (0,73±0,04 та 1,15±0,03 ум.од. відповідно). Вміст фосфату кальцію не залежав від варіанту лейкемії і дорівнював 0,63±0,11 та 0,49±0,01 ум. од. Результати, одержані при порівнянні показників у здорових та хворих на ГМЛ, виявили аналогічні дані: в групі порівняння були достовірно більш низькі величини кількості дигідрофосфату Са та дигідрофосфату тетрагідрату Са в сечі. На рис.22.27–22.29 наведені інфрачервоні спектри поглинання сухого зразка добової сечі у хворих на ГМЛ і ГЛЛ та здорової дитини.

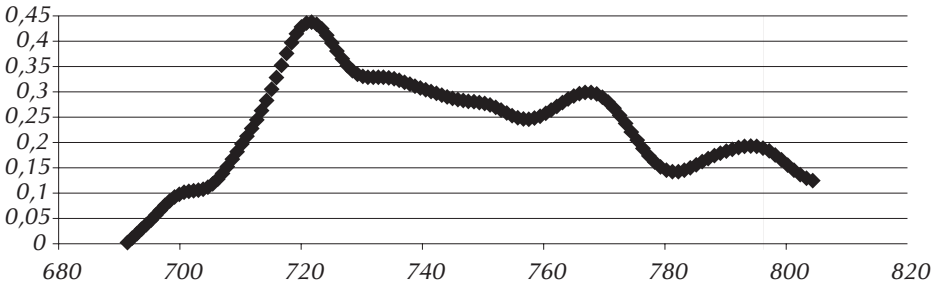


Рисунок 22.27 — Інфрачервоний спектр поглинання сухого зразка добової сечі у дитини (Г.Т., 14 років) з гострою мієлобластною лейкемією. По осі абсцис відкладено хвильові числа, $см^{-1}$; по осі ординат відкладено поглинання у відносних одиницях

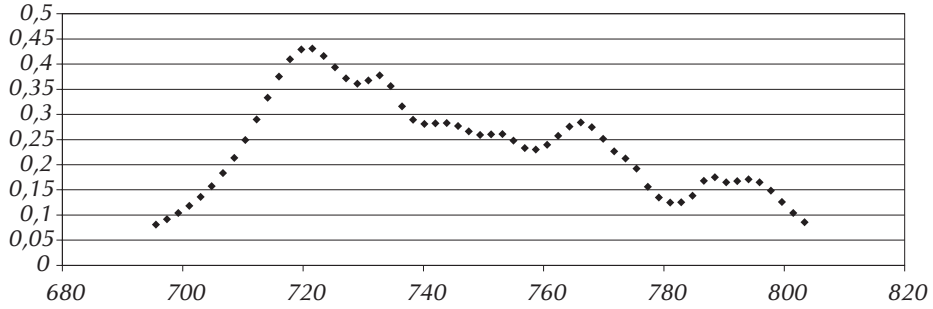


Рисунок 22.28 — Інфрачервоний спектр поглинання сухого зразка добової сечі у дитини (М.О., 11 років) з гострою лімфобластною лейкемією. По осі абсцис відкладено хвильові числа, $см^{-1}$; по осі ординат відкладено поглинання у відносних одиницях

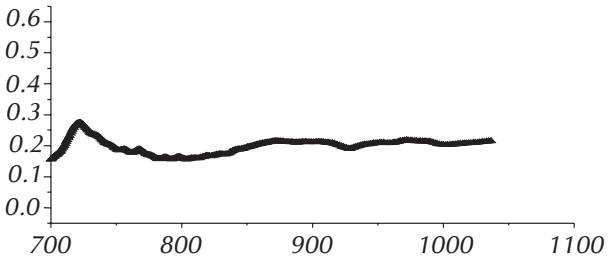


Рисунок 22.29 — Інфрачервоний спектр поглинання сухого зразка добової сечі у здорової дитини. По осі абсцис відкладено хвильові числа, $см^{-1}$; по осі ординат відкладено поглинання у відносних одиницях

Згідно з отриманими даними, для хворих на лейкемії характерні кількісні та якісні відмінності інфрачервоних спектрів поглинання сухого залишку добової сечі у порівнянні з спектрами сечі осіб контрольної групи. Ці відмінності проявляються на ділянці частот, де лежать смуги поглинання, обумовлені фосфатними аніонами мінерального компоненту кісткової тканини, що свідчать про зміни кристалічної структури гідроксиапатиту, зумовлені переходом основного ортофосфату кальцію в кислі форми та в пірофосфатні форми. Вимивання в сечу розчинних форм фосфатів кальцію призводить до розвитку остеопорозу. Прояви остеопорозу можуть бути обумовлені лейкемічним процесом та застосуванням цитостатичної терапії, яка сприяє подальшій демінералізації кісткової тканини та виведенню кальцію з організму.

Оцінка гормональної регуляції кісткових структур у хворих на гострі лейкемії

Гормональна регуляція охоплює всі етапи розвитку колагенових структур, що починаються з синтезу і закінчуються їх розпадом. Показано, що паратгормон (ПТГ) стимулює катаболізм колагену не тільки в кістковій, але й в інших тканинах. Тривале введення паратгормону викликає посилене розщеплення нейтральнорозчинної та нерозчинної фракцій колагену шкіри і кісток. Про суттєвий вплив паратгормону на деструкцію колагену кісток свідчить збільшення екскреції оксипроліну з сечею у людей з гіперпаратиреозом. Ступінь цієї екскреції залежить від важкості захворювання.

Основною функцією кальцитоніну (КТ) вважають пригнічення катаболізму кісткової тканини. Під впливом цього гормону гальмується резорбція не тільки кристалів мінеральної фази, але й органічного матриксу кісток, зокрема, колагенових структур. В цьому розумінні, кальцитонін є антагоністом паратироїдного гормону.

Дисфункція щитоподібної залози має суттєвий вплив на синтез колагену. Вміст оксипроліну в сироватці крові та сечі при гіпертиреозі підвищений, а при гіпотиреозі знижений. Вважають, що механізм стимулюючої дії тироксину на розпад колагену полягає в індукції синтезу колагенолітичних ферментів.

Кортикостероїди, як і тироксин, вважають гормонами, що стимулюють дозрівання колагенового волокна. Причому дія кортикостероїдів на екскрецію оксипроліну з сечею залежить від дози гормону [45].

Нами досліджувались рівні паратгормону та кальцитоніну в сироватці крові дітей, хворих на гострі лейкемії, як ті, котрі безпосередньо приймають участь в підтримці гомеостазу $Ca^{2\pm}$. Крім того, відомо, що на кісткову тканину впливають також тироїдні гормони, тому ми вирішили за доцільне дослідити рівні вільного тироксину (FT4) та тиротропного гормону гіпофізу (ТТГ) в сироватці крові 128 дітей віком від 7 до 18 років. З них: 83 хворих на гострі лейкемії і 45 осіб без онкогематологічної патології (група порівняння) (табл. 22.20).

В гострому періоді хвороби було 55 дітей, в період ремісії — 28. Серед хворих на гострі лейкемії 58 осіб були з лімфобластними і 25 — з мієлобластними варіантами захворювання.

Хворі на лейкемії обстежувались до початку призначення поліхіміотерапії, що проводилась за сучасними світовими протоколами BFM (Німеччина) та HL-3 і JACLS (Японія). Вивчався також біохімічний склад крові (загальний білок, альбуміни, глобуліни, білкові фракції, білірубін, глюкоза, сечовина, креатинін, амінотрансферази, тимолова проба, холестерин, сироваткове залізо).

Таблиця 22.20 — Розподіл дітей за групами спостереження та періодами гострої лейкемії

Групи обстежених	Діти з гострими лейкеміями			Діти контрольної групи
	Всі діти	Гострий період	Ремісія	
	83	55	28	45

Результати досліджень показали, що середні значення вмісту паратгормону у сироватці крові дітей, хворих на гострі лейкемії, та осіб контрольної групи спостереження практично не розрізнялись і становили відповідно 6,92±0,52 пмоль/л та 5,69±0,65 пмоль/л (табл. 22.21). Однак у фазі ремісії вміст паратгормону в сироватці крові хворих на гострі лейкемії був вірогідно вищим як у порівнянні з величинами в гострій фазі хвороби, так і особами контрольної групи спостереження (в період ремісії гострої лейкемії вміст ПТГ був 7,62±0,38 пмоль/л, у дітей в гострій фазі захворювання - 6,3±0,4 пмоль/л, у осіб контрольної групи — 5,47±0,56 пмоль/л). Показано, що при знижені вмісту кальцію в сироватці крові, збільшується рівень ПТГ та знижується щільність кісткової тканини

Таблиця 22.21 - Рівні гормонів в сироватці крові у дітей з лейкеміями та осіб контрольної групи

Гормони	Діти з гострими лейкеміями, n=83			Діти контрольної групи, n=45
	всі діти	гострий період, n=55	ремісія, n=28	
Паратгормон, пмоль/л	6,92±0,52	6,3±0,4	7,62±0,38*	5,47±0,56
Кальцитонін, пмоль/л	11,11±0,60	8,56±0,80	11,3±0,6	11,61±0,63
ТТГ, МОД/л	2,24±0,21*	1,88±0,12	2,45±0,20*	1,45±0,18
FT4, нмоль/л	14,5±0,5	12,0±0,4 *	13,9±0,7	15,1±0,2
Кортизол, нмоль/л **	–	304,4±12,2	–	281,3±11,3

Примітки: * — різниця між показниками в порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$); ** — рівень кортизолу визначався до прийому кортикостероїдів

Не розрізнялись також рівні паратгормону у хворих з урахуванням варіанту гострої лейкемії, які дорівнювали 6,86±0,82 пмоль/л при лімфобластному та 6,90±0,76 пмоль/л при мієлобластному варіанті захворювання.

Середні значення вмісту кальцитоніну у сироватці крові хворих на гострі лейкемії та осіб контрольної групи спостереження не розрізнялись і становили 11,11±0,60 пмоль/л та 11,61±0,63 пмоль/л відповідно. В період ремісії рівні кальцитоніну в сироватці крові хворих на гострі лейкемії не розрізнялись порівняно з величинами в гострій фазі хвороби (11,3±0,6 пмоль/л проти 8,56±0,80 пмоль/л). З урахуванням варіанту гострої лейкемії показники КТ у хворих не розрізнялись і дорівнювали 12,3±0,84 пмоль/л при лімфобластному та 10,13±0,91 пмоль/л при мієлобластному варіанті захворювання.

Вміст вільного тироксину — FT4 практично не розрізнявся у хворих на гострі лейкемії та осіб контрольної групи спостереження і становив 14,5±0,5 нмоль/л та 15,1±0,2 нмоль/л відповідно. У хворих в гострій фазі лейкемії вміст гормону був нижчий у порівнянні з хворими, що знаходились в періоді ремісії. Незважаючи на певні коливання, показники FT4 знаходились в межах фізіологічних значень.

На підставі отриманих даних було встановлено:

- зворотний кореляційний зв'язок між ПТГ та вмістом кальцію в сироватці крові (Ro-Spearm = - 0,8);
- зворотний кореляційний зв'язок між ПТГ та FT4 (Ro-Spearm = –0,42);
- зворотний кореляційний зв'язок між ПТГ та загальним білком в сироватці крові (Ro-Spearm = –0,43);
- зворотний кореляційний зв'язок між ПТГ та щільністю кісткової тканини за денситометрією кісток (Ro-Spearm = –0,5);
- зворотний кореляційний зв'язок між FT4 та феритином сироватки крові (Ro-Spearm = –0,41);
- зворотний зв'язок між показником денситометрії та наявністю осалгічного синдрому як у дітей з лейкеміями (Ro-Spearm = –0,36), так і осіб групи порівняння (Ro-Spearm = –0,46).

Вміст кортизолу визначався до початку поліхіміотерапії, враховуючи, що кортикостероїди входять до програм лікування лейкемій і досліджувати їх після призначення терапії недоцільно. Рівень кортизолу в сироватці крові у дітей обох груп спостереження не розрізнявся і становив: 304,4±12,2 нмоль/л у хворих, 281,3±11,3 нмоль/л у здорових. У 14 з 55 осіб вміст кортизолу був нижчий за нормативний на 30–40% і тривалість життя цих дітей була вірогідно коротшою порівняно з хворими, у яких ініціальний рівень кортизолу був нормативний (Ro-Spearm =±0,42).

Особливу увагу приділяють γ-карбоксиглутаміновій кислоті (GLA) чи остеокальцину - неколагеновому кістковому протеїну - сіалопротеїну, що відображує ступінь синтезу колагену в кістках. Результати дослідження вмісту остеокальцину в сироватці крові дітей з гострими лейкеміями (n = 48) відмітили зниження його порівняно зі здоровими дітьми (35,5±1,6 пг/мл проти 76,9±2,4 пг/мл), що свідчить про посилений розпад кісткової тканини у хворих.

Аналіз щільності кісткової тканини у дітей з гострими лейкеміями

Нами проаналізовані результати денситометрії у хворих на лейкемії (151 особа) та дітей групи порівняння (152 особи). Оцінювався вік дітей, скарги на артралгії та осалгії, наявність в анамнезі переломів кісток. Враховуючи вікові особливості системи кровотворення та фізіологічні періоди витягування дитини, показники досліджувались в трьох вікових групах. До першої групи увійшли діти віком від 5 до 8 років (89 осіб — 29,4%); до другої — від 9 до 11 років (97 осіб — 32,0%); до третьої — хворі старші за 12 років (117 осіб - 38,6%)

Результати денситометрії показали більш високу щільність кісткової тканини у хлопчиків старших за 12 років у порівнянні з показником в 5–8 років, незалежно від наявності чи відсутності гострої лейкемії, на відміну від дівчат, у яких не визначено залежності від їх віку.

Оцінка щільності кісткової тканини у дітей (в шкалі рангів) дозволила відмітити, що доля дітей з нижчими від нормативних показниками вірогідно більша серед осіб з гострими лейкеміями порівняно з контрольною групою (за методом інтервального оцінювання: діти з гострими лейкеміями — 0,68; 0,619; 0,5; діти групи порівняння — 0,89; 0,819; 0,72).

З урахуванням фази хвороби показано, що в період ремісії гострої лейкемії знижується щільність кісткової тканини, що обумовлено змінами структури кісток внаслідок пухлинного процесу та застосування кортикостероїдів та поліхіміотерапії. Так, до лікування щільність п'яткової кістки у хворих становила 72,3±2,2% від нормативного, після терапії — 65,4±2,1% відповідно.

Аналіз індивідуальних показників денситометрії кісток показав, що у половини хворих відмічалось зниження щільності п'яткової кістки. Визначено зворотний зв'язок між показником денситометрії та наявністю осалгічного синдрому як у дітей з лейкеміями (Ro-Spearm = –0,36), так і осіб групи порівняння (Ro-Spearm = –0,46).

Таким чином, результати отриманих даних показали, що денситометрія кісток може застосовуватись як скринінговий метод для діагностики кісткових порушень. Цей метод не дає змоги розрізняти, за рахунок якої компоненти (мінеральної чи органічної фази кісткової тканини) відбуваються зміни. Недоліком методу є відсутність можливості обстежувати дітей молодших за 5 років.

Оцінка ефективності клонування колонієутворюючих одиниць фібробластів кісткового мозку у хворих на гострі лейкемії

Відомо, що синтез колагену кісткової тканини здійснюється остеобластами. Враховуючи зниження активності остеобластів у хворих на гострі лімфобластні лейкемії за показниками остеокальцину, нами було оцінено результати клонування in vitro колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОф) кісткового мозку. За кількісним складом колонії у дітей з лейкеміями не відрізнялись від колоній, вирощених з кісткового мозку грудини відносно

здорових пацієнтів. Не визначено розбіжностей за характером росту та морфологічними характеристиками в обох культурах, як у хворих на гострі лейкемії, так і здорових дітей. Однак, ефективність клонування фібробластів у хворих дослідної групи, була в 6-7 разів нижча, ніж у контролі. Отримані дані свідчать про порушення структури колагену, що можливо, починається ще на ранніх етапах його утворення.

Вивчення стану кровотворного мікрооточення кісткового мозку хворих здійснювалось шляхом клонування in vitro колонієутворюючих одиниць фібробластів кісткового мозку. За кількісні показники активності приймали ефективність клонування фібробластів (ЕКУф) серед 10^5 ядровмісних клітин, що є оцінкою регенераторного потенціалу кісткового мозку та кісткової тканини людини.

Кістковий мозок одержували у хворих на гострі лейкемії при проведенні стернальної пункції. Ефективність клонування фібробластів вивчали за формулою:

$$\text{ЕКУф} = \frac{n}{M} \times 10, \text{ де} \qquad (1)$$

n — число колоній, які виросли, і M — число клітин, які були посаджені.

Досліджено 51 зразок кісткового мозку. Серед 41 хворого на ГЛЛ у 21 було констатовано гострий період захворювання, 20 хворих перебували на етапах лікування — фаза консолідації. До групи порівнянні увійшло 10 дітей, у яких були побутові травми кісток. При проведенні курсу поліхіміотерапії кількість лейкоцитів у хворих була значно меншою в порівнянні з гострою фазою хвороби. Число мієлокаріоцитів за результатами мієлограми у дітей в гострий період ГЛЛ, в середньому, становило 58,0±11,2 Г/л. Серед обстежених не було хворих з високим числом мієлокаріоцитів. Еритроїдні елементи становили 2,1±1,0%, мієлоїдні — 10,7±2,3%, бластні клітини — 72,3±5,1%. Показники мієлограми у дітей в період ремісії показали, що клітинність кісткового мозку була знижена у всіх хворих (42,1±1,5 Г/л). Результати мієлограми у здорових дітей були нормативними.

Аналіз результатів клонування КУОф кісткового мозку показав, що у хворих на гострі лімфобластні лейкемії виростають дискретні колонії стромальних фібробластів, які містять від 50 до 2000 клітин і більше, тобто колонії гетерогенні і утворені КУОф з низьким та високим структуроутворюючим потенціалом.

Кількісний склад клітин в колоніях не відрізнявся від колоній, що виростали з кісткового мозку пацієнтів, яким проводили хірургічне втручання з приводу ортопедичної патології. Кістковий мозок для досліджень забирали поза осередками дегенеративно-дистрофічних та запальних процесів. Ефективність клонування в цій когорті становила 52,3±3,2 на 10^5 ядровмісних клітин.

Якщо співставити активність КУОф у здорових осіб та дітей з ГЛЛ, то ефективність клонування у хворих на ГЛЛ в гострий період складала 8,9±2,3 на 10^5 ядровмісних клітин, що в 5–6 разів нижче порівняно з контролем. В період проведення поліхіміотерапії показник був ще нижчим і складав 2,32±1,10 на 10^5 ядровмісних клітин (табл. 22.22).

Таблиця 22.22 — Результати клонування ЕКУф кісткового мозку у дітей (M ± m)

Результати клонування	Хворі на ГЛЛ,		Здорові діти
	гострий період	фаза консолідації	
ЕКУф на 10^5 ядровмісних клітин	8,9 ± 2,3 *	2,32 ± 1,10 *	52,3 ± 3,2

Примітка. * — вірогідна різниця між показниками з групою порівняння.

Морфологічні характеристики обох культур як у хворих на гострі лейкемії, так і здорових дітей, не відрізнялись, хоча не можна виключити наявність функціональної неповноцінності цих клітин.

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити наступні висновки:

- у хворих на гострі лейкемії виявлено структурні особливості колагену кісток порівняно зі здоровими дітьми. Визначені зміни в амінокислотному складі, встановлено збільшення довжини молекули колагену. Враховуючи, що колаген є компонентом позаклітинного матриксу, виявлені порушення можуть обумовлювати зміни в процесах проліферації та диференціювання гемопоетичних клітин-попередників, а також впливати на архітектоніку кісткових тканин внаслідок порушень фібрилогенезу.
- визначено дисбаланс в амінокислотному складі сироватки крові. Показано, що у дітей з гострими лімфобластними лейкеміями реєструються зміни в усіх групах амінокислот: моноаміномонокарбонових (аланін, треонін, валін, лейцин, ізолейцин), діаміномонокарбонових (аргінін), моноамінодикарбонових (аспарагінова, глутамінова) та циклічних кислот (пролін). Підвищення вільних амінокислот в циркулюючому пулі свідчить про посилення процесів деградації білків. Зміни в амінокислотному складі сироватки крові не залежали від статі хворих. Ці зміни в показниках денситометрії кісток у хворих на лейкемії і свідчать про порушення матриксу кісткової тканини.
- показано, що деградація кісткового матриксу залежить від його неорганічного та органічного складу. При гострих лейкеміях спостерігаються структурні порушення кристалічної решітки гідроксиапатиту мінерального компоненту кісткової тканини. Цей процес супроводжується збільшенням вмісту в кістках кислих форм ортофосфату кальцію $Ca(H_2PO_4)_2$ та появою пірофосфату кальцію CaP_2O_7. Перехід середнього ортофосфату кальцію в кислі та пірофосфатні форми обумовлює підвищену елімінацію фосфатів із кристалічної компоненти кісткової тканини, що, в свою чергу, призводить до демінералізації кісткової тканини, остеопорозу та змін в мінеральному складі сечі.

Гомеостаз кальцію забезпечується паратгормоном, кальцитоніном та вітаміном D. Регуляторна роль паратгормону полягає у гальмуванні функції ізоцитратдегідрогенази, підвищенні концентрації ізолимонної кислоти та зниженні pH, що пригнічує функцію лужної фосфатази. Це, в свою чергу, уповільнює розщеплення органічних фосфорних ефірів і зумовлює зниження кількості фосфору, котрий міг би реагувати з кальцієм. В цих умовах замість фосфату кальцію утворюється цитрат кальцію, котрий легко вимивається з кісток в кров, де розщеплюється на кальцій та лимонну кислоту. Тобто, паратгормон опосередковано пригнічує лужну фосфатазу, а вітамін D активує цей фермент. Таким чином, паратгормон та вітамін D регулюють функцію лужної фосфатази, а відповідно до цього, і фосфорнокальцієвий обмін. Підвищення лужної фосфатази в сироватці крові свідчить про патологічні зміни в кістках і супроводжується підвищеною екскрецією дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію з сечею. Внутрішньоклітинний ферментний лізис призводить до деградації кісткової тканини у хворих. При визначені високого вмісту лужної фосфатази в сироватці крові, більшого за вікові нормативи, судять про активність процесів демінералізації кісткової тканини. Високий вміст лужної фосфатази в сироватці крові дітей, що хворіють на гострі лейкемії, відповідає високому вмісту дигідрофосфатів кальцію та дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію в добовій сечі у порівнянні з фізіологічними величинами.

До профілактичних заходів щодо порушень кісткової тканини у дітей з лейкеміями відносять: препарати кальцію, вітамін D, коректин, який сприяє усуненню ацидозу, нормалізує кислотно-лужну рівновагу в організмі і тим самим перешкоджає розвитку остеопорозу, кісткова зола, раціональне харчування, лікувальна фізкультура. Результати денситометрії, проведені у дітей з лейкеміями до та після лікування коректином, виявили позитивний ефект та вірогідно вищі показники щільності кісткової тканини в порівнянні з контрольною групою хворих, яким препарат не призначався. Отримані дані вказують на доцільність включення

лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на нормалізацію кісткової тканини, в терапію гострих лейкемій.

Алгоритм діагностики деструктивних змін кісткової тканини наведено нижче:

Алгоритм діагностики деструктивних змін кісткової тканини у хворих на лейкемії	
Зміни в органічному матриксі кісткової тканини:	Зміни в мінеральному складі кісткової тканини:
• зміни в складі амінокислот в сироватці крові: збільшення оксипроліну, проліну; зменшення гліцину, лізину, аланіну	• підвищена екскреція дигідрофосфатів кальцію з сечею
• збільшення молекули колагену кісток за рахунок внутрішньомолекулярних вставок	• підвищена екскреція дигідрофосфатів тетрагідратів кальцію
• зниження суми вільних амінокислот в сироватці крові	• зниження вмісту кальцію в сироватці крові та підвищення рівню ПТГ
Зниження вмісту остеокальцину в сироватці крові	
Зниження ефективності клонування колонієутворюючих одиниць фібробластів кісткового мозку	
Наявність змін на рентгенограмі кісток (остеопорозу, метафізарних смужок розрідження, деструкції, періоститів)	
Зниження щільності кісткової тканини в порівнянні з нормативною за показниками денситометра	
Наявність клінічної симптоматики, характерної для змін опорно-рухового апарату, осалгії, артралгії	

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив негативних факторів навколишнього середовища на розвиток лейкемій і лимфом у дітей Київської області до та після аварії на ЧАЕС / *В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, Д.Ф. Глузман та ін.* // Укр. ж. гематол. трансфузіол. — 2001. — Т. 1, № 2. — С. 17–25.
2. Оцінка впливу негативних факторів навколишнього середовища на розвиток лейкемій і лімфом у дітей Київської області до та після аварії на ЧАЕС / *В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, Д.Ф. Глузман та ін.* // Гематол. і трансфузіол. — 2000. — Т.1, № 1. — С. 23–28.
3. Заболеваемость костномышечной системы и минеральная плотность костной ткани у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / *И.Д. Никифорова, И.И. Шантырь, Л.А. Тютин и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2000. — Т. 45, № 6. — С. 14–20.
4. *Никифорова И.Д.* Состояние скелета у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии). — Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Харьков., 1999. — 15 с.
5. *Беседина Е.А., Сороцкая В.Н.* Диагностика костно-мышечной системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Вестн. нов. мед. технол. — 2000. — Т. 7, № 1. — С. 87–88.
6. *Беседина Е.А., Сороцкая В.Н., Смирнов А.В.* Сравнительное исследование минеральной плотности костной ткани в г. Туле, г. Плавске и у ликвидаторов аварии ЧАЭС // Вестн. нов. мед. технол. — 2000. — Т. 7, № 1. — С. 104.
7. Фізичний розвиток та структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які мешкають у зоні радіаційного контролю / *О.М. Лук'янова, В.В. Поворознюк, Ю.Г. Антипкін та ін.* // Педіатрія, акушерство та гінекол. — 2000. — № 2. — С. 10–17.
8. *Pretwood K.* Prevention and treatment of osteoporosis // Clinical Cornestone. — 2000. — № 2. — С. 34–44.
9. *Kipps T.J.* Future strategies toward the cure of indolent B-cell malignancies. Molecular genetic approaches // Seminars in Hematology. — 1999. — Vol. 5. — P. 3–8.
10. Comparative flow cytometric evaluation of bcl-2 oncoprotein in $CD5^+$and $CD5^-$ B-cell lymphoid chronic leukemias / *S.Molica, A. Mannella, G.Crispino, et al.* // Haematologica. — 1997. — Vol. 82, № 5. — P. 555–559.
11. *Nishii K.* Expression of B cell-associated transcription factors in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells: association with PU.1 expression, phenotype, and immunogenotype // Int J. Hematol. - 2000. — Vol. 71, № 4. — P. 372–378.
12. *Shaw G.R., Kronberger D.L.* TP53 deletions but not trisomy 12 are adverse in B-cell lymphoproliferative disorders // Cancer Genet. Cytogenet. — 2000. — Vol. 119, № 2. — P. 146–154.

13. *Dono M., Hashimoto S.* Evidence for progenitors of chronic lymphocytic leukemia B cells that undergo intraclonal differentiation and diversification // Blood. — 1996. — Vol. 87, № 4. — P. 1586–1594.
14. *Овсепян В.А., Целоусова О.М.* Цитогенетические нарушения при остром лейкозе у детей. // Гематол. и трансфузиол. — 1999. — Т. 44, № 6. — С.23.
15. *Домрачева Е.В., Аксеева Е.А.* Достижения и перспективы гематологической цитогенетики // Пробл. гематол. — 2001. — № 2. — С. 14–18.
16. *Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г.* Молекулярная генетика опухолей человека // Вопр. онкологии. — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 95–101.
17. *Rull M.* Calcium crystalassociated diseases and miscellaneous crystals // Curr. Opin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 9, № 3. — P. 274–279.
18. Evidence for a causal relationship between the structure, size, and load of calcium pyrophosphate dihydrate crystals, and attacks of pseudogout/ *A. Swan, B. Heywood, B. Chapman et al.* // Ann. Rheum. Dis. — 1995. — Vol. 54, № 10. — P. 825–830.
19. Do dietary calcium and age explain the controvery surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymor-phisms? / *S. Ferrari, R. Rizzoli, D. Slosman, J. Bonjour* // J. Bone Miner. Res. — 1998. — № 13. — P. 363–370.
20. *Dimeglio L., White E., Econs M.* Hormones and disorders of mineral metabolism // Endocrinology and Metabolism Clinics. — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 1–17.
21. Differential diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition of the temporo-mandibular joint / *S. Aoyama, K. Kino, T. Amagasa et al.* // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. — 2000. — Vol. 38, № 5. — P. 550–553.
22. *Zunkeler B., Schelper R., Menezes A.H.* Periodontoid calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: "pseudogout" mass lesions of the craniocervical junction // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85, № 5. — P. 803–809.
23. *Fye K.H., Weinstein P.R., Donald F.* Compressive cervical myelopathy due to calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: report of a case and review of the literature // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159, № 2. — P. 189–193.
24. Частота остеопении и остеопороза у жителей контролируемых территорий / *Е.А.Беседина, В.Н. Сороцкая, А.В. Смирнов и др.* // Вестн. нов. мед. технол. — 1999. — Т. 6, № 2. — С. 106.
25. Эпидемиология, диагностика и лечение остеопороза / *В.В.Поворознюк, Г.В.Гайко, О.О.Евтушенко, Н.С. Шевченко* // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 2. — С. 110–115.
26. *Bjarnason N., Henriksen E.* Mechanism of circadian variation in bone resorption // Bone. — 2002. — Vol. 30. — P. 307–313.
27. *Knott L., Bailey A.G.* Collagen cross-link in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function and clinical relevance // Bone. — 1998. — Vol.22, № 3. — P. 181–187.
28. Integrin-mediated interaction between human bone marrow stromal precursor cells and the extracellular matrix / *S. Grothos, P. Simmons, S. Graves et al.* // Bone. — 2001. — Vol. 28, № 1. — P. 174–181.
29. Roux S. The genetic of osteoporosis // Joint Bone Spine. — 2001. — Vol. 68. — P. 482–486.
30. Association of collagen type 1 alpha1 gene polymorphism with bone density in early childhood / *J. Sainz, J. Tornout, J. Sayre et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 853–855.
31. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. / *F. McGuigan, L. Murray, A.Gallagner et al.* // J. Bone Miner. Res. — 2002. — Vol. 17. — P. 1273–1279.
32. *Рублевская И.В.* Аутоантитела к коллагену при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза // Иммунология. — 2002. — № 5. — С. 282–284.
33. *Володіна Т.Т., Бебешко В.Г., Дроздова В.Д.* Структурні особливості молекули колагену при лейкозі. // 5 Укр. біохім. з'їзд: Тези доповідей. — К.,1999. — С. 29–30.
34. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type 1 alpha1 gene in susceptibility for fracture / *A. Uitterlinden, A. Weel, H. Burger et al.* // J. Bone Miner. Res. — 2001. — Vol. 16. — P. 379–385.
35. *Brown M., Haughton M.* Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alfa 1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes // J. Bone Miner. Res. — 2001. — Vol.16. — P. 758–764.
36. Механизм биологического действия витамина D3: современные представления. /*Л.И.Апуховская, Л.И. Омельченко, М.В.Стефанов, Ю.Г.Антипкин* // Ж. АМН України. — 1996. — Т. 2, № 1. — С. 15–33.
37. *Rubin K.* Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102. — P. 481–485.
38. *Nilsson J.* Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants // J. Exp. Med. — 1999. — Vol. 189, № 4. — P. 729–735.
39. *Володина Т.Т., Печенова Т.Н., Бондаренко Л.Б.* Пул свободных аминокислот сыворотки крови при хроническом действии малых доз радиации/./ Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Тез. докл. междунар. конф. — Гродно, 2001. — С. 19–20.
40. *Mora S., Weber G., Marenzi K.* Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment // J. Bone Miner. Res. — 1999. — Vol. 14. — P. 1971–1977.

41. *Brown M.A.* Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1 alfa1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes // J. Bone Miner. Res. — 2001. — Vol. 16. — P. 758–764
42. *Uitterlinden A.G.* Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type 1 alpha 1 gene in susceptibility for fracture // J. Bone Miner. Res. — 2001 — Vol. 16. — P. 379–385.
43. *Guigan F.E.* Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women // J. Bone Miner. Res. — 2002. — Vol. 17. — P. 1273–1279.
44. *Bjamason N.H.* Mechanism of circadian variation in bone resorption // Bone. — 2002. — Vol. 30, № 1. — P. 307–313
45. *Теппермен Д., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989. — 653 с.

(В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, Т.Т. Володіна, Л.О. Ляшенко, Л.О. Дарчук, В.С. Астахова, Л.М. Панченко, О.Я. Боярська, Т.В. Кондратова)

22.5. КЛІНІЧНИЙ ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИРОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ, ЯКЕ ПОСТРАЖДАЛО ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Аварія ядерного реактора IV енергоблоку Чорнобильської АЕС 1986 року стала найбільшою радіоекологічною катастрофою за всю історію людства. Медичні і соціально-психологічні наслідки Чорнобиля будуть, щонайменше, кілька десятиліть впливати на постраждале населення [1, 2].

Одним з найбільших дозових навантажень було навантаження в 1986 році на дитяче населення кількох регіонів України, включаючи, насамперед, міста Прип'ять і Чорнобиль, інші населені пункти 30-кілометрової зони ЧАЕС і прилеглі території. Основним дозоформуючим агентом у тих умовах був радіоактивний йод в сукупності спектру своїх ізотопів з різними періодами напіврозпаду. При цьому діапазон доз опромінення потерпілих простягався досить широко, і хоча не було зареєстровано випадків опромінення, достатнього для руйнування щитоподібної залози (ЩЗ) [3], проте, для виникнення радіаційно-індукованої патології тиреоїдної системи (виходячи із сумного досвіду людства в даній області) величини радіаційного впливу були достатніми [4–9].

У той час, на підставі результатів досліджень медичних наслідків випадків масового опромінення населення, що відбувалися в минулому, у тому числі ізотопами радіоактивного йоду, очікувалося, що тиреоїдна патологія буде представлена трьома основними нозологічними формами: раком ЩЗ, вузловим зобом і гіпотиреозом [10–13].

Проблемі раку ЩЗ, як наслідку аварії на ЧАЕС, присвячені численні дослідження і відповідні публікації. Наявні дані про зростання незлоякісної патології ЩЗ серед дитячого населення України були і лишаються розрізненими, багато в чому у зв'язку з тим, що дослідження проводилися здебільшого некоординованими групами фахівців, нерідко за методиками, що істотно різнилися [14–20].

У 1986–2003 роках проведено обстеження різних контингентів дитячого населення України, які зазнали впливу комплексу факторів аварії на Чорнобильської АЕС (при, безумовно, провідному значенні радіаційного).

Найближчі ефекти аварії на Чорнобильській АЕС

У дітей, евакуйованих з 30-км зони ЧАЕС, і жителів контамінованих територій через 6 міс. після аварії спостерігалося підвищення вмісту в крові загального тироксину (T_4) без зміни рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину (FT_4) (табл. 22.23).

Таблиця 22.23 — Вміст загального тироксину в крові дітей і підлітків протягом першого року після аварії на ЧАЕС

Вік	Статистичний показник	Вміст загального тироксину (нмоль/л) в різні терміни після аварії на ЧАЕС			
		6 міс.	8 міс.	10 міс.	12 міс.
0–3 роки	n	38	49	36	42
	M ± m	251,9 ± 11,8	151,2 ± 10,5	109,5 ± 4,0	143,0 ± 12,6
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,01
4–6 років	n	64	70	83	34
	M ± m	245,1 ± 8,5	141,4 ± 8,9	106,3 ± 3,5	137,9 ± 14,2
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,05	< 0,01
7–10 років	n	124	220	162	253
	M ± m	210,2 ± 6,1	131,0 ± 4,0	107,1 ± 2,8	128,6 ± 8,1
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,02	< 0,01
11–15 років	n	147	214	253	158
	M ± m	188,4 ± 5,5	113,2 ± 3,9	95,4 ± 2,0	108,9 ± 4,5
	p	< 0,001	< 0,01	> 0,1	< 0,02
Контроль	M ± m	91,3±5,1			

Примітка. Контроль — неопромінена популяція, p — вірогідність розходжень порівняно з контролем.

Протягом перших 6 міс. після аварії на ЧАЕС простежувалася залежність ступеня гіпертироксинемії від віку. Середній рівень T_4 у крові в дітей до 7 років був вірогідно вищим, ніж у старших дітей і підлітків. Через 8–10 міс. після аварії тироксинемія значно знизилася при, все одно, перевищенні середніх значень вікової норми. Характерно, що при дозах опромінення ЩЗ дітей понад 2 Гр середній рівень (у всієї дитячої популяції потерпілих) T_4 крові зростав паралельно зі збільшенням дози, досягаючи максимальних значень — 160,3±20,5 нмоль/л — при величинах променевого впливу понад 15 Гр. У той же час, через 8 міс. після аварії у всіх вікових групах спостерігалося істотне — більш ніж у 1,5 рази — підвищення середнього рівня ТТГ крові порівняно з таким у неопромінених осіб. Закономірностей залежності рівня ТТГ у крові від поглиненої дози на ЩЗ виявлено не було.

У дітей, евакуйованих з м. Прип'ять, частота випадків гіпертироксинемії до другого-третього року після аварії знизилася при одночасній нормалізації її середніх показників. У молодшій і середній вікових групах дітей середній рівень T_4 сироватки крові був трохи вищим, а частота випадків гіпертироксинемії переважала над такою для гіпотироксинемії. У дітей старшого віку гіпер- і гіпотироксинемія спостерігалися приблизно у рівному числі випадків. При аналізі індивідуальних рівнів T_4 у крові слід зазначити, що навіть до 1988 року гіпертироксинемія збереглася в 18% дітей молодшого, у 23,8% середнього й у 6,5% старшого віку. Гіпотироксинемія до того моменту відзначалася тільки в 4,5% дітей молодшого віку при дозових навантаженнях понад 2 Гр і в 8,6% випадків — у старших вікових групах. При цьому серед дітей з дозами опромінення до 0,3 Гр частота гіпертироксинемії вже не відрізнялася від такої в контролі (у неопромінених осіб), а при дозах понад 0,3 Гр (у діапазоні 0,3–5 Гр) спостерігалося достовірне її збільшення. Слід зазначити, що при цьому чіткої пропорційної залежності доза-ефект виявлено не було.

Динаміка змін вмісту ТТГ у крові евакуйованих з м. Прип'ять дітей також носила хвилеподібний характер, середні її величини були в межах норми, лише до кінця другого року спостереження трохи частіше відзначалася гіпертиреотропінемія.

Гормональні порушення, що спостерігалися у цей період, не знайшли клінічного відображення — істотних змін тироїдної захворюваності серед потерпілих не спостерігалося, причому навіть на тлі тривалої гіпертироксинемії в дітей з дозами опромінення ЩЗ понад 0,3 Гр.

У той же час, зміни вмісту в крові ТТГ, які не відповідали закономірностям механізму зворотного зв'язку, свідчили про наявність інших, окрім тироїдного, механізмів впливу факторів Чорнобильської аварії на систему гіпоталамус–гіпофіз–ЩЗ. Патогенез такого порушення залишився невідомим.

В цілому, своєрідні "фазні" зміни функціонального стану тироїдної системи, що спостерігалися протягом 1986–1987 років, ймовірно відбивали гостру первинну реакцію на опромінення і наступну динаміку патофізіологічних процесів. Більш докладно механізм даного явища також залишився не вивченим. Висловлювалися припущення про лізис частини тиреоцитів під впливом променевого впливу або ж у результаті інтенсивної продукції антитироїдних аутоантитіл, тощо.

Характерною рисою при пальпації ЩЗ дітей, евакуйованих з м. Прип'ять, у той період була щільна консистенція і неоднорідність структури. Найбільш частими структурними змінами були явища помірного фіброзу паренхіми органу. У підлітків наявність зобу Іа-Іб ступеня супроводжувалася достовірно більш високим рівнем ТТГ крові, а при дифузному зобі II і більше — низьким вмістом трийодтироніну (T_3). Остання обставина обумовила віднесення таких юнаків та дівчат до групи ризику розвитку гіпотиреозу.

Порівняльні дослідження евакуйованого дитячого населення і контингентів, які проживають на забруднених територіях

Група дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони (жителі міст Прип'ять і Чорнобиль), характеризувалася виняткова інгаляційним шляхом надходження радіоактивного йоду, оскільки протягом першої доби після аварії (до евакуації) у їхньому харчуванні практично були відсутні продукти, що встигли накопичити скільки-небудь значну кількість радіоактивних матеріалів. Більш того, населення м. Прип'ять забезпечувалося виняткова завезеними продуктами харчування. У той же час, населення 30-кілометрової зони отримало додаткове опромінення сумішшю ізотопів радіоактивного йоду з коротким періодом напіврозпаду (поряд із ^{131}I), що створювало більш високу потужність дози. Через коротку тривалість періоду напіврозпаду за межі 30-кілометрової зони ці ізотопи не надійшли. У період проведення досліджень обстежуваний контингент проживав у м. Славутичі, розташованому в межах території, офіційно визнаної забрудненою, тобто не можна виключити вплив додаткового хронічного опромінення в післяаварійному періоді.

Група жителів забруднених територій (Козелецький район Чернігівської області, Вишгородський та Іванківський райони Київської області) характеризувалася тривалим хронічним інкорпоруванням радіонуклідів, починаючи з періоду квітня 1986 року, через локальне походження значної частини продуктів харчування, при цьому мав місце респіраторно-аліментарний шлях надходження радіоактивних речовин [21].

Діти, евакуйовані з м. Прип'ять, і мешканці м. Києва в період проведення досліджень були включені в дослідження з одного боку, як група порівняння для евакуйованих, які мешкають у м. Славутичі, з іншого — становило інтерес обстеження одвічних киян, які живуть і відвідують дитячі установи в межах того самого житлового масиву з переселенцями.

У результаті обстеження протягом 1991–1995 років евакуантів-мешканців м. Славутича було встановлено, що з віком кількість дітей з патологією ЩЗ і дітей групи ризику зростає.

Динаміка частоти виявлених захворювань органа носила хвилеподібний характер: 1,56% — у 1991–1992, 5,0% — у 1993 і 2,25% — у 1995–1997 роках відповідно. У середньому, тироїдна патологія реєструвалася у 1,6–5,0% випадків.

Діти, у яких був виявлений зоб ступеня Іа без змін у структурі, вважалися практично здоровими.

У групу ризику розвитку тироїдних зхорювань увійшли особи з зобом Іб ступеня і неоднорідністю тканини органа. Починаючи з 1991 року чисельність даної групи складала від 5,2% до 8,6% у 1991–1992, 7,8% — у 1993, 15,0% — у 1994 і 8,1% — у 1995–1997 роках відповідно.

За даними на грудень 1997 року подальшого зростання патології ЩЗ не реєструвалося.

У цілому, аналогічні показники було отримано для контингентів жителів забруднених територій: 0,85–1,28% у 1991–1992, 1,83% — у 1993 і 5,3% — у 1994–1997 роках відповідно. Характерними були дещо нижчі значення частоти випадків у певних групах нозології (імунно-запальні захворювання ЩЗ) — до 1,0% у 1993 році в даній групі порівняно з 4,1% в евакуйованих осіб. Група ризику складала 1,8% у 1991, 1,9% — у 1992, 6,4% — у 1993 і 10,6% — у 1994–1997 роках відповідно.

Дослідження, проведені протягом 1991–1995 років серед дітей, евакуйованих з 30-км зони, і мешканців контрольованих територій, показали відсутність яких-небудь змін у функціональному стані ЩЗ. Втім, при індивідуальному аналізі результатів, у 0,8% випадків відзначалося зниження рівня FT_4 нижче 6 нмоль/л без клінічних проявів, у 0,21% випадків було встановлено підвищення рівня ТТГ понад 3,0 мОд/мл, що також не проявилося клінічно. На тлі відсутності об'єктивних ознак гіпофункції органу, останній показник трактували як лабораторний гіпотиреоз з високим ризиком розвитку розгорнутої клінічної картини внаслідок можливого виснаження тиреотропної функції гіпофізу.

Відсутність порушень функціонального стану ЩЗ серед дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони ЧАЕС, і мешканців забруднених радіонуклідами територій, не відповідала очікуваному. На підставі досвіду довгострокового спостереження за особами, які зазнали впливу іонізуючого опромінення внаслідок інкорпорування ізотопів радіоактивного йоду, гіпотиреоз являє собою найбільш поширений ефект з боку ендокринної системи [22–24]. Наявні розходження пояснювалися особливостями ізотопного складу аварійного атмосферного викиду, результатами йодної профілактики, етнічними особливостями, режимом харчування тощо. Відверто кажучи, можна лише відзначити загальну тенденцію, що мала місце, до зниження середніх значень FT_4 сироватки крові з 15,0±1,05 нмоль/л у 1993 році до 9,5±0,94 у 1995 ($p<0,05$) серед дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони ЧАЕС.

Окрема увага приділялася пошуку серед обстежуваних дітей випадків аутоімунного тироїдиту. За наявності клінічної й ультразвукової картини хронічного тироїдиту (5,2–9,3% випадків), вміст антитіл до тиреоглобуліну складав від 23,5 до 1575 мг/л. Причому, невисокі значення (до 40–50 мг/л) були притаманні 50% випадків з виразними змінами в паренхімі ЩЗ, що можна пояснити фіксацією антитіл у тканині органу. У той же час, група дітей (~10%) з високим вмістом антитіл до тиреоглобуліну, без яких-небудь клінічних проявів хронічного тироїдиту, була групою ризику за розвитком тироїдної патології.

У результаті паралельного обстеження дітей м. Києва була показана відсутність істотних відмінностей між дітьми-евакуантами і постійними мешканцями.

Аналіз отриманих даних у віковому аспекті показав, що серед обстежених дітей зберігається основна закономірність розподілу розмірів ЩЗ за віковими групами серед населення північних територій України, у тому числі — евакуйованих з 30-кілометрової зони і районів радіаційного контролю: максимум випадків зобу Іа і Іб ступеня спостерігався в пубертатному

віці. Розходження між евакуйованими з 30-кілометрової зони і мешканцями м. Києва були статистично недостовірні ($p>0,05$).

У ході клінічної оцінки функціонального стану ЩЗ жодного випадку розгорнутої картини відповідних порушень у період 1991–1997 рр. виявлено не було. У частини обстежених спостерігалися окремі симптоми, характерні для гіпотиреозу, або скарги типового характеру (слабість, стомлюваність, сухість шкірних покривів тощо), що знаходило пояснення у досить широко наявній в обстежених дітей загальносоматичній патології. Вивчення даних анамнезу і лікарських виписок дозволило зробити висновок про те, що діти росли і розвивалися нормально при середній частоті гострих респіраторних і дитячих інфекційних захворювань. Крім того, результати спостережень свідчили про аналогічну, загалом, величину рівня соматичної патології серед дітей із зони ЧАЕС і постійних мешканців м. Києва. При аналізі індивідуальних гормональних показників у декількох дітей були виявлені граничні і підвищені величини концентрації загального T_4 (до 156–175–300 нмоль/л) на тлі нормального у кожному випадку вмісту у сироватці крові FT_4, T_3 і ТТГ, що, з огляду на домінуючу фізіологічну активність T_3, також трактувалося як еутиреоз. Разом таких дітей було виявлено 4% від загальної кількості, причому 3% — у молодших вікових групах. У жодному з випадків парціальна гіпотироїдна симптоматика не спостерігалася. Привертало увагу трохи нижче значення концентрацій загального T_4 у старшій віковій групі при, водночас, більшому розкиді показників вмісту ТТГ. Слід зазначити також відсутність суттєвих відмінностей гормональних показників у дітей-киян і евакуйованих із зони ЧАЕС — у жодній віковій групі не відзначено достовірних розходжень величин показників ($p>0,05$).

Серед обстеженого контингенту дітей не простежувалася відома закономірність гіпотироїдогенного ефекту іонізуючого опромінення: у дітей молодших вікових груп (з максимальними дозовими навантаженнями на ЩЗ) рівні загального T_4 сироватки (показник інкреторної активності органу) трохи перевищують відповідні величини у старших групах без достовірного розходження ($p>0,05$). Достовірні відмінності величин концентрації ТТГ між молодшими і старшими віковими групами також не були відзначені ($p>0,05$).

На нашу думку, групу ризику розвитку тиреоїдної патології в умовах наслідків ядерних інцидентів варто формувати на підставі радіаційно-демографічного анамнезу дитини (місце проживання під час аварії та у післяаварійний період), фізикального стану ЩЗ (зоб Іб ступеня з порушеннями структури), вмісту FT_4 у сироватці крові менше 8 нмоль/л при одночасному рівні ТТГ понад 3,0 мОд/мл, а також наявності циркулюючих антитироїдних антитіл.

Окремої уваги заслуговує підвищення рівню загального холестерину сироватки крові з достовірними розходженнями порівняно з контролем ($p<0,01$) у трьох вікових групах, за винятком старшої, де спостерігався значний розкид величин. Аналогічна варіабельність показника була властива і постійним мешканцям м. Києва при відсутності достовірних відмінностей від контрольної групи ($p>0,05$). Для жодної групи спостереження не встановлено кореляційних залежностей між рівнем сироваткового вмісту загального холестерину, гормональними показниками і величинами доз опромінення.

Достовірне підвищення рівня малонового диальдегіду ($p<0,025$) було встановлено в двох молодших вікових групах дітей — евакуйованих з 30-кілометрової зони ЧАЕС. У старших вікових групах евакуйованих і серед дітей-постійних мешканців м. Києва достовірних відмінностей не виявлено при окремих випадках (4–9%) підвищення показника. Кореляційний аналіз показав існування слабкої прямої залежності ($r=0,34$) рівнів загального холестерину і малонового диальдегіду у дітей віком до 7 років під час аварії на ЧАЕС. У той же час не було знайдено залежності вмісту вказаної сполуки від величин доз опромінення ($r=0,0134$) в обстежених дітей.

Відсутність дозових залежностей у першу чергу зумовлена неточностями реконструкції доз опромінення за даними активності ("рахунку" сцинтиляційним лічильником) ЩЗ, неоднозначному перерахуванні дози "ЩЗ — усе тіло", неврахуванні у даному випадку питомої ваги інших радіонуклідів у процесі формування дози опромінення, поряд з можливістю впливу інших факторів як Чорнобильської аварії, так і таких, що не мають відношення до неї. Методики ж непрямої реконструкції доз опромінення в дитячому віці і на даний момент продовжують лишатися усього лише предметом перспективних розробок у дозиметрії.

Виявлена залежність з'ясовна з погляду уявлень про дію іонізуючого випромінювання по ушкодженню біомембран з активацією перекисного окиснення ліпідів, одним із продуктів якого є саме малоновий диальдегід [25]. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що рівень загального холестерину в умовах впливу іонізуючого опромінення і в наступний період не віддзеркалює функціонального стану ЩЗ (як це прийнято вважати, насамперед у дитячій ендокринології), а є проявом системної реакції на біоушкоджуючу дію радіації (явище, відоме в радіаційній біології стосовно більш високих доз опромінення) [26], що у свою чергу загострюється явищами психоемоційного стресу з активацією симпатоадреналової системи в потерпілого, зокрема дитячого, населення [27].

Дослідження серед дитячого населення територій з різним рівнем забруднення

Дослідження проводились серед дитячого населення українського Полісся, що перебуває в унікально несприятливих екологічних умовах. Зокрема, Рокитнівський і Дубровицький райони Рівненської області характеризуються значною неоднорідністю радіоекологічної ситуації, біотопічними особливостями місцевості (дефіцит мікро- та макроелементів на тлі низького вмісту йоду в питній воді), і структурно-демографічними особливостями регіону (істотна питома вага багатодітних родин і дитячого населення в цілому). З них Рокитнівський район характеризується достовірно більш значними рівнями контамінації ґрунту ^{137}Cs [28–31].

Протягом обстеження дітей Рокитнівского району встановлено, що питома вага випадків як з виявленою патологією ЩЗ, так і з факторами ризику її виникнення з віком зростає. У групі дітей 4–7 років патологія органа була виявлена в 3,4% випадків, група ризику склала 12,6%; у 8-10 років захворювання ЩЗ відзначені в 5,3%, група ризику — 22,9%; у групі 11–15 років — 9,5% і 19,8% відповідно. Патологія ЩЗ по всьому обстеженому контингенті була виявлена в 7,4% випадків (враховуючи 7 дітей після операції з приводу раку ЩЗ): страждаючі на дифузний зоб — 0,4%, вузловий зоб — 0,2%, підгострий тироїдит — 0,4%, гіпотиреоз — 0,4%, хронічний тироїдит — 4,4%. Усього по району було оперовано 7 дітей з одним віддаленим летальним результатом. Ще двоє дітей зазнали хірургічного втручання з приводу вузлового зоба. Діти, у яких виявляли зоб Ia і Ib ступеня без змін у структурі ЩЗ, вважалися практично здоровими (33,6%). У групу ризику тироїдної патології ввійшли особи, у яких пальпаторно визначався зоб Ib ступеня і більше та (або) неоднорідність тканини — 19,6% спостережень.

Визначено критерії формування груп ризику виникнення патології ЩЗ за таких умов:

- проживання на забруднених територіях,
- проживання в ендемічних на зоб регіонах,
- наявність ендокринної патології в родичів.

За даними ультразвукового дослідження збільшення об'єму ЩЗ, що перевищує вікові нормативи, відзначено в групі дітей 4–7 років у 41,8% випадків, 8–10 років — у 58,5%, 11–15 років — у 76,2% відповідно. Найчастіше зустрічалися зміни ехоструктури — ехонегативні включення (3–4 мм), а також великі скупчення гідрофільних елементів, що було характерним для дітей вікової групи 8–10 років. Для дітей 11–15 років типовим виявилося збільшення розмірів ЩЗ одночасно з наявністю структурних порушень у вигляді скупчень як ехопо-

зитивних, так і ехонегативних елементів. Вузлові утворення були виявлені в 1% випадків. Сонографічний патерн, характерний для тироїдиту, відзначався в 22,4% дітей (елементи фіброзування тканини органу, велика кількість гідрофільних ділянок), у 4,4% випадків був встановлений діагноз хронічного тироїдиту. У групі дітей 10–15 років, яким на момент Чорнобильської катастрофи було відповідно 0–5 років, а також опромінених у пренатальному періоді розвитку, виявлено найбільший відсоток випадків наявності елементів фіброзу ЩЗ, зокрема — велика кількість дрібних ехопозитивних включень (25%). У 4,5% обстежених дітей виявлене підвищення вмісту ТТГ у сироватці крові на тлі відсутності клінічних проявів гіпотиреозу.

По всьому Рокитнівському району у 1998 році збільшилася абсолютна і відносна кількість випадків вузлового зоба. У 1996 році відповідний показник становив 0,2%, тоді як у 1998 — 2,4%. Група ризику тироїдної патології в 1998 році склала 32,2%, що являє собою зростання у 1,5 рази порівняно з результатами досліджень, проведених двома роками раніше.

Подальші дослідження показали, що більш висока частота патології ЩЗ корелює з інтенсивністю радіоактивного забруднення території проживання дітей (r=0,36). Питомий внесок такого несприятливого фактора навколишнього середовища, як радіоекологічне забруднення ^{137}Cs, потенціюється істотно вищими дозами гострого опромінення радіоактивним йодом у 1986 році [32].

За даними обстеження дітей 4–15 років Дубровицького району Рівненської області (відрізняється від Рокитнівського багаторазово меншим рівнем забруднення ґрунтів ^{137}Cs) відсоток обстежених з виявленими захворюваннями ЩЗ, а також факторами ризику даної патології також зростав з віком. У групі дітей 4–6 років патологія органа була виявлена в 7,9% випадків, група ризику склала 15,8%; у 7–10 — 1,2 і 13,9%, у 11–14 років — 3,7 і 16,3%, у 15 років — 4,2 і 13,5% відповідно. Тироїдна патологія серед всіх обстежених була виявлена у 2,5% випадків (включаючи одну дитину після операції з приводу раку ЩЗ): страждаючі на дифузний зоб — 0,9%, вузловий зоб — 0,7%, гіпотиреоз — 0,5%, хронічний тироїдит — 1,2%. Діти, у яких був виявлений зоб Іа і Іб ступеня без змін у структурі ЩЗ, розцінювалися як практично здорові (55%). У групу ризику тироїдної патології увійшли 14,9% обстежених.

Чітких клінічних проявів порушення функціонального стану ЩЗ (гіпо- або гіпертиреоз) не відзначено, зареєстрована незначна лабільність нейро-емоційної сфери, виявлені деякі порушення з боку шкірних покривів і терморегуляції, що може бути пов'язане з впливом різноманітних несприятливих факторів радіаційної і нерадіаційної природи.

За даними ультразвукового дослідження ЩЗ у дітей віком 4–6 років збільшення об'єму органа спостерігалося в 100%, у віці 7–8 років — в 86,7%, у віці 9–10 років — в 87,5%, у віці 11–12 років — в 81,4%, у віці 13–14 років — в 87,1%, у віці 15 років — в 97% випадків відповідно. Загалом, в усіх обстежених збільшення об'єму органа встановлене в 88,5% спостережень. Неоднорідність структури ЩЗ в усій групі обстеження виявлена в 24% випадків. Підвищеної ехогенності тканини зареєстровано не було, знижена ехогенність встановлена в 25,5%. Найбільші зміни ехогенності тканини виявлені в дітей 6–10 років. Частіше зустрічалися дрібні (3–4 мм) ехонегативні (35,5%) і ехопозитивні (48,5%) включення. Елементи фіброзу у вигляді лінійних тяжів були виявлені в 7%, а вузлові утворення — у 3% випадків. Сонографічний патерн, характерний для тироїдиту, визначався в 34,5% дітей (елементи фіброзування тканини ЩЗ з великою кількістю гідрофільних ділянок). У 3,5% з їхнього числа клінічно був встановлений діагноз хронічного тироїдиту.

Аналіз результатів гормональних досліджень у вікових групах 10–12 і 13–15 років виявив у 3,5% випадків підвищення рівня ТТГ. Що стосується показників вмісту FT_4, то за відсутності змін, характерних для гіпо- або гіперфункції ЩЗ, простежувалася загальна тенденція до зниження величин у бік нижньої межі нормативних коливань. Проведені гормональні до-

слідження не виявили в 94,2% обстежених дітей, які страждають на тиреоїдну патологією, і в осіб групи ризику змін у функціональному стані органу.

Протягом проведення порівняльного аналізу між двома досліджуваними районами Рівненської області (Рокитнівським і Дубровицьким), встановлено достовірні відмінності величин частоти реєстрування патології ЩЗ і станів органу. Результати наведено в табл. 22.24.

Таблиця 22.24 — Частота особливостей стану ЩЗ і виявлених захворювань у дітей Рокитнівського і Дубровицького районів Рівненської області України, 1998 р.

Діагноз (стан)	Територія	
	Рокитнівський район,% n=751	Дубровицький район,% n=363
Зоб Ia+Iб без змін структури	41,9	54,8
Зоб Ia+Iб зі змінами структури	35,2	27,9
Хронічний тиреоїдит	2,1	2,2
Вузловий зоб	2,5	1,3

Більш висока частота випадків зобу зі змінами структури ЩЗ, а також вузлового зобу була виявлена в дітей з населених пунктів, розташованих на територіях з найбільшими величинами забруднення і вмісту інкорпорованого ^{137}Cs ($p<0,05$).

Дослідження серед різних контингентів дитячого населення з урахуванням періоду народження

У 1998–2003 рр. було проведене обстеження дітей з міст Києва і Славутича. Звертає на себе увагу висока питома вага випадків структурних змін ЩЗ і хронічного тиреоїдиту (фіброз і нерівномірно знижена ехогенність, тощо також кваліфікувалися як прояви хронічного запалення органа й оцінювалися у даній категорії). Узагальнені результати наведені в табл. 22.25

Таблиця 22.25 — Стан щитоподібної залози у дітей міст Києва і Славутича, 1998–2003 рр.

Показники	Кількість	
	абсолютна	%
Загалом обстежено	4421	100,0
Без патології	3908	88,4
Дифузний зоб	76	1,72
Дифузний зоб із зміненою структурою і хронічний тиреоїдит	401	9,07
Гіпотиреоз	75	1,7
Вузловий зоб	91	2,65

Віковий розподіл патології загалом відповідав популяційним особливостям, розподіл же відповідно до демографічного походження дітей характеризувався певними відмінностями (табл. 22.26).

Менш виражена наявність хронічної патології імунно-запального характеру в контрольних групах цілком пояснювана відсутністю променевого впливу радіоактивного йоду протягом весни-літа 1986 року. Відповідно високий показник в евакуйованих з м. Прип'ять обумовлений експозицією суміші ізотопів з коротким періодом напіврозпаду і найбільшою величиною потужності дози опромінення. При цьому, серед народжених після аварії на ЧАЕС, щонайбільший відсоток випадків захворювань на хронічний тиреоїдит властивий жителям м. Славутича, які прибули з контамінованих територій. Тривалий вплив комбінованого радіаційного фактора в таких дітей призвів до появи імунних порушень на тлі первинної реакції

тироїдної паренхіми. Для опромінених у пренатальному періоді характерний високий відсоток хронічної запальної тироїдної патології серед евакуйованих з м. Прип'ять при, разом з тим, вірогідно менших показниках у контролі і серед колишніх мешканців контамінованих територій, що можна пояснити відмінностями у величині й потужності радіаційної дози. Для народжених до аварії на ЧАЕС характерна знов-таки найбільша квота структурних змін ЩЗ поряд із хронічними тироїдитами, що також цілком пояснимо виходячи з приведених вище міркувань.

Таблиця 22.26 — Стан щитоподібної залози в обстеженого контингенту залежно від демографічних характеристик

Показники	Групи обстежених*					
	1	2	3	4	5	6
Загалом обстежено	4421	2804	257	722	245	393
Без патології	88,4%	88,3%	79,0%	88,09%	93,1%	92,88%
Дифузний зоб	1,72%	2,1%	2,2%	0,69%	0,8%	1,53%
Дифузний зоб із зміненою структурою і хронічний тиреоїдит	9,07%	9,6%	15,8%**	9,28%	5,31%**	3,56%**
Гіпотиреоз	1,7%	2,0%	3,5%**	0,55%	0,8%	1,02%
Вузловий зоб	2,65%	2,0%	2,3%	2,91%	0	1,78%

Примітка. * 1 — всі обстежені; 2 — одвічні кияни; 3 — евакуйовані мешканці м. Прип'ять, що проживають у м. Києві; 4 — жителі м. Славутича, переселені з контамінованих територій; 5 — контрольна група киян (що прибули з інших регіонів колишнього СРСР); 6 — аналогічна контрольна група жителів м. Славутич. ** — достовірні розходження ($p < 0,05$) з узагальненими показниками і показниками в одвічних киян.

Висновок

За сукупністю наявних даних основні закономірності й особливості стану тироїдної системи (окрім злоякісних новоутворень ЩЗ) в осіб, які зазнали променевого впливу внаслідок аварії на ЧАЕС у дитячому віці, полягають у наступному.

Для найближчого періоду після опромінення ЩЗ внаслідок надходження до організму радіоактивного йоду характерна первинна променева реакція у вигляді надлишкового вмісту в сироватці крові загального T_4 і наступного "фазного" коливання його концентрацій і такої ТТГ при порушенні чіткої залежності за принципом негативного зворотного зв'язку. Найбільш виражена первинна реакція в осіб з дозами опромінення органу понад 0,3 Гр. При рівні променевого впливу на ЩЗ понад 2 Гр мала місце дозова залежність частоти і виразності гіпертироксинемії.

Розвиток патології ЩЗ у дітей, які зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС, залежить від місця проживання під час аварії і протягом подальшого періоду. Імунно-запальні захворювання ЩЗ найбільш характерні для евакуйованих у дитячому віці з 30-кілометрової зони; для жителів забруднених територій, поряд з цим, типові також різні форми зобу. Проживання дітей, евакуйованих з 30-км зони, після аварії на контамінованих радіонуклідами територіях підвищує ризик тироїдної патології, причому має місце пряма залежність зі ступенем радіоактивного забруднення місцевості.

Протягом 15 років після аварії на ЧАЕС зростання частоти випадків порушень функції ЩЗ не зареєстровано.

Групи ризику розвитку тироїдної патології слід формувати на підставі радіаційно-демографічного анамнезу дитини (місце проживання під час аварії й у післяаварійний період), фізикального стану ЩЗ (зоб Іб ступеня з порушеннями структури), рівня вільного тироксину сироватки крові менш ніж 8 нмоль/л при одночасному вмісті тиреотропного гормону гіпофізу понад 3,0 мОд/мл, а також наявності циркулюючих антитироїдних антитіл.

Підвищений рівень холестерину сироватки крові в дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони ЧАЕС, є проявом неспецифічної реакції організму на вплив комплексу несприятливих факторів аварії і не може бути застосований як маркер тироїдного статусу.

ЛІТЕРАТУРА

1. International Chernobyl Project. Technical Report of an International Advisory Committee. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 1991.
2. U.S. Department of Energy. Health and Environmental Consequences of the Chernobyl Nuclear Power Plant Accident by: the Interlaboratory Task Group on Health and Environmental Aspects of the Soviet Nuclear Accident and the Committee on the Assessment of Health Consequences in Exposed Populations. — DOE/ER-0332, 1987: 3–4.
3. *Гулько Г.М.* Дозы облучения щитовидной железы жителей УССР после аварии на Чернобыльской АЭС. — Киев, 1990. — 30 с.
4. *Cuddiby R.G., Newton G.* Human radiation exposure related to nuclear weapons industries// Inhalation Toxicology Research Institute, Lovelace Biomedical & Environmental Research Institute, P.O.Box 5890, Albuquerque, NM, Sec. IV, 1985. — P. 110–111.
5. *Shore R.* Thyroid tumors following thymus radiation // J. Natl. Cancer Inst — 1985. — Vol. 74, № 45. — P. 1177–1184.
6. *DeGroot L., Stanbury J.B.* The thyroid and its diseases // Nat. Radiol. Prot. Board. — 1988. — Vol. 215, № 1. — P. 10–21.
7. The late effect of atomic bomb radiation of the thyroid / *Ed. S. Nagataki* // Radiation and the thyroid. - Amsterdam: Excerpta Medica, 1989. — 320 p.
8. Thyroid neoplasia following low dose for radiation in childhood / *E. Ron, B. Modan, D. Preston et al.* // Radiat. Res. — 1989. — Vol. 120, № 3 — P. 516–531.
9. Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China / *Z.Y. Wang, J.D. Boice Jr, L.X. Wei et al.* // J. Natl. Cancer Inst. — 1990. — Vol. 82, № 6. — P. 478–485.
10. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland / *H.R. Maxon, S.R. Thomas, E.L. Saenger et al.* // Am. J. Med. — 1977. — Vol. 63, № 6. — P. 967–978.
11. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation // NCRP report № 80. Bethesda, Md.: National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), 1985 — P. 10, 11, 27, 53.
12. *Hamilton T.E., van Belle G., LoGerfo J.P.* Thyroid neoplasm in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout // JAMA. — 1987. — Vol. 258, № 5. — P. 629–635.
13. *Benson A.B.* Hanford radioactive fallout. — N-Y: Cheney High Impact Press, 1989. — P. 54, 55.
14. Функция, структура и клиническая характеристика щитоповидной железы у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения вследствие аварии на ЧАЭС /*А.К. Чебан, О.С. Дехтярева, О.В. Копылова и др.* // Педиатрия. — 1991. — № 12. — С. 26–29.
15. *Чебан А.К.* Функция, структура и клиническая характеристика щитовидной железы детей, которые подверглись радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Результаты первых четырех лет наблюдения. // Пробл. радиац. мед. — К., 1992. — С. 46–50.
16. *Чебан А.К.* Хронология функциональных, структурных и клинических изменений тиреоидной системы после аварии на Чернобыльской АЭС // Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Ч. 1. — С. 313.
17. *Верхратская И.С., Боярская О.Я., Чебан А.К.* Оценка состояния тиреоидной системы у детей, подвергшихся внутриутробному облучению// Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Ч. 1. — С. 59.
18. *Ливкутник А.Е., Головач Р.Э.* Реализация аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС //Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Ч. 2. — С. 186.
19. Последствия облучения щитовидной железы в связи с Чернобыльской катастрофой у детей Макаровского района Киевской области / *Т.П. Сиваченко, А.И. Авраменко, В.В. Елагин и др.* //Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Ч.2. — С. 268.
20. *Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Большова Е.В.* Динамика заболеваемости раком щитовидной железы детей и подростков в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС //Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. науч.-практ. конф., Киев, 20–22 апреля 1993 г. — К., 1993. — Ч. 2. — С. 169.
21. Характеристика ингаляционного поступления радионуклидов / *В.Т. Хрущ, Ю.И. Гаврилин, Ю.О. Константинов и др.* // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Матер. науч. конф., Киев, 11–13 мая 1988 г. — К., 1988. — С. 76–86.

22. *Conard RA., Paglia D.E., Larsen R.R.* Review of medical findings in a Marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout // Brookhaven National Laboratory, Upton, NY. — 1980. — P. 7–8, 53, 54, 81, 105.
23. *Conard RA.* Late Radiation Effects in Marshall Islanders Exposed to Fallout 28 Years Ago // Radiation Cancerogenisis: Epidemiology and Biological Significance. — NY: Raven Press, 1984. — P. 65–66.
24. *Conard RA.* Summary of Thyroid Findings In Marshallese 22 Years After Exposure to Radioactive Fallout // Radiation Associated Thyroid Carcinoma / *Eds. DeGroat L.J. et al.* - Grune & Stratton Publ. Inc., 1977. — 250 p.
25. *Коломийцева И.К.* Радиационная биохимия мембранных липидов. — М.: Наука, 1989. — 139 с.
26. *Мохорева С.И., Шуйко Н.М.* О влиянии различных видов ионизирующих излучений на процессы окислительного фосфорилирования в мозге // Биоэнергетика при лучевом поражении живых организмов: Тез. докл. симп., Ленинград, 23–25 октября 1973 г. — Л., 1973. — С. 80.
27. *Арбузова В.Н., Кукуруза А.В.* Особенности формирования личности детей и подростков, эвакуированных из Припяти и Чернобыля //Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле: Матер. междунар. конф., Киев, 24–28 мая 1995 г. — К., 1995. — С. 284.
28. *Ильин Б.Н.* Отдаленные биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности. — М: Энергоатомиздат, 1991. — 161 с.
29. *Дедов В.И.* Радиационная эндокринология. — М., Медицина, 1993. — 208 с.
30. *Паршков Е.М.* Морфология и функция щитовидной железы у детей и подростков, проживающих на загрязненных территориях Брянской и Калужской областей: Доклад на совещании экспертов по раку щитовидной железы после Чернобыльской аварии. — Женева: ВОЗ, 1994. — 23 с.
31. *Двойрин В.В., Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования детей в регионах, подверженных радиационному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС // Радиация и риск. — 1995. — Вып. 6. — С. 156–183.
32. *Лихтарев И.А.* Дозы и последствия облучения щитовидной железы жителей Украины // Докл. АН Украины. Серия: Математика, естествознание, технические науки. — 1994. — С. 164–166.

(О.М. Коваленко, Д.Є. Афанасьєв, О.В. Копилова, Т.О. Белінгіо, О.Я. Боярська, К.В. Грищенко, Н.І. Кочетов, С.К. Гавва)

22.6. НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ЕФЕКТИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ОПРОМІНЕННЯ

На відміну від атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі, аварія на ЧАЕС призвела до величезного викиду радіоактивного йоду в оточуюче середовище (1760 ПБк ^{131}I) [1]. Екстраполяція японських даних щодо ефектів пренатального опромінення головного мозку на ситуацію після Чорнобильської катастрофи має суттєві радіобіологічні обмеження. Внаслідок аварії на ЧАЕС дози опромінення ембріону і плоду суттєво менші, тоді як дози опромінення щитоподібної залози *in utero* — значно вищі за рахунок інкорпорації радіоактивного йоду. Тому через відмінності радіобіологічної ситуації важко передбачити пренатальні ефекти після аварії на ЧАЕС на підставі японського досвіду [2].

Результати досліджень внутрішньоутробного ураження головного мозку внаслідок Чорнобильської катастрофи суперечливі. Так, результати пілотного проекту ВООЗ "Внутрішньоутробне пошкодження головного мозку" (ІРНЕСА) свідчать про збільшення поширеності розумової відсталості та інших психічних порушень у таких дітей, а також погіршення здоров'я їх батьків [3]. Більшість дослідників виявили у цих дітей збільшення порушень психологічного розвитку, розумової відсталості та інших психічних розладів [4–12]. Причому одні автори вважали, що у генезі цих розладів пренатальне опромінення, особливо, щитоподібної залози *in utero*, відіграє суттєву роль [4, 6, 7, 12, 13], тоді як інші дослідники роль внутрішньоутробного опромінення заперечують і відстоюють точку зору про виключно соціально-психологічну

детермінованість психічних розладів і відсутність зв'язку між пренатальним опроміненням і інтелектуальним та емоційно-поведінковим порушеннями [9-11]. На відміну від результатів абсолютної більшості проведених досліджень внутрішньоутробно опромінених дітей, група авторів взагалі заперечує існування будь-яких порушень їх психічного та соматичного здоров'я, за винятком "чорнобильської тривоги" у матерів [14, 15].

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) зростав пропорційно до дози опромінення щитоподібної залози *in utero* з можливим порогом ефекту 0,3 Зв. Радіаційно-індукована дисфункція гіпофізарно-тиреоїдної системи була запропонована як важливий біологічний механізм виникнення нервово-психічних розладів у пренатально опромінених дітей [4, 6, 7, 13]. На підставі результатів нейрофізіологічних і психометричних досліджень висунуто гіпотезу про більшу вразливість до пренатального опромінення кортикально-лімбічних структур домінантної (лівої) півкулі, ніж правої [16].

Приймаючи до уваги протиріччя у результатах щодо оцінки психічного здоров'я внутрішньоутробно опромінених дітей та етіології нервово-психічних розладів, у рамках Франко-Німецької Чорнобильської ініціативи було виконано суб-проект 3.4.1 "Потенційні ефекти пренатального опромінення головного мозку внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (Україна)". Обстежено когорту з 154 дітей, народжених між 26 квітня 1986 р. та 26 лютого 1987 р., від евакуйованих з Прип'яті до Києва та їх однокласників з Києва за допомогою Інтелектуальної шкали Векслера для дітей (WISC) і тестів Ахенбаха та Раттера А(2). У їх матерів оцінено вербальний інтелект (WAIS), депресію, тривогу і соматизацію (SDS, PTSD, GHQ 28). Індивідуальна реконструкція доз для дітей враховувала зовнішнє і внутрішнє опромінення. Для розрахунків ефективної дози на плід, та доз на головний мозок і щитоподібну залозу *in utero* за рахунок внутрішнього опромінення для дітей обох груп було застосовано 88 публікацію МКРЗ. Встановлено, що у 52 дітей з Прип'яті (33.8%) еквівалентні дози *in utero* на щитоподібну залозу були більше 1 Зв, а у 20 (13,2%) дози на плід перебільшували 100 мЗв. У пренатально опромінених дітей виявлено більше захворювань нервової системи і психічних розладів. Опромінені діти мали нижчий загальний IQ з-за нижчого вербального IQ та, відповідно, мали підвищену частоту дисгармонійного інтелекту. Коли ця дисгармонія у пренатально опромінених дітей перевищувала 25 балів, вона корелювала з дозою опромінення плоду. У матерів обох груп не було розбіжностей у вербальному інтелекті, однак евакуйовані пережили значно більше стресорних подій та мали більше депресивних розладів, PTSD, соматоформних розладів, тривоги та безсоння, а також соціальної дисфункції, ніж матері контрольної групи з Києва [2].

У внутрішньоутробно опромінених дітей і підлітків збільшена частота психічних розладів і розладів особистості внаслідок ураження і дисфункції головного мозку — F06, F07; порушень психологічного розвитку — F80–F89; пароксизмальних розладів (синдромів головного болю — G44, мігрені — G43, епілептиформних синдромів — G40); соматоформної вегетативної дисфункції — F45.3; поведінкових і емоційних розладів дитячого віку — F90–F99. Тяжка розумова відсталість, мікроцефалія та тяжкі форми епілептиформних синдромів внаслідок внутрішньоутробного опромінення при Чорнобильській катастрофі не виявлені. Середнені показники загального, вербального і невербального IQ у дітей, які зазнали гострого пренатального опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи, відповідають середнім та підвищеним інтелектуальним здібностям. Однак інтелектуальний розвиток внутрішньоутробно опромінених дітей характеризується відносним зниженням загального і вербального IQ щодо дітей-киян та односпрямованою дисгармонією інтелекту за рахунок зниження вербального IQ [2, 7, 13, 17, 18]. Визначене дозозалежне зростання цієї інтелектуальної дисгармонії при гострому внутрішньоутробному опроміненні внаслідок аварії на ЧАЕС на 8–15-му та пізніших тижнях гестації при дозах на ембріон та плід >20 мЗв, дозах на щитоподібну залозу in utero >300 мЗв [19].

Повний коефіцієнт інтелектуальності (IQ) [M±SD] пренатально опромінених дітей нижче, ніж у їх однокласників, за рахунок зниження вербального IQ (рис. 22.30).

Серед внутрішньоутробно опромінених дітей значно більше осіб з дисгармонійно розвинутим інтелектом за рахунок відставання вербального IQ (лівопівкульного) від невербального IQ (правопівкульного). Коли дисгармонія IQ за рахунок зниження вербального IQ перебільшує 25 балів, що об'єктивно свідчить про порушення психологічного року, ця дисгармонія залежить від дози опромінення плоду (r=0,5; p<0,05). Залежність "доза-ефект" посилюється при збільшенні інтелектуальної дисгармонії більш ніж на 29 балів (r=0,97; p<0,001), коли з'являється залежність цієї дисгармонії від дози на щитоподібну залозу *in utero* (r=0,7; p<0,05) [2, 18, 19].

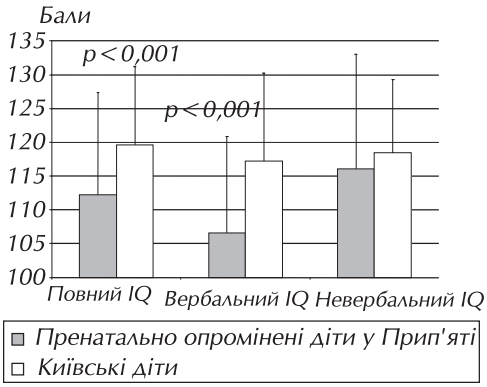


Рисунок 22.30 — Інтелектуальний розвиток внутрішньоутробно опромінених дітей

Інтелектуальна дисгармонія зростає пропорційно до тижня гестації на момент аварії (r=0,6; p<0,05). При опроміненні на 16–25 тиждень гестації (період, коли, зокрема, починає формуватися міжпівкульна асиметрія головного мозку) вербальний IQ зменшується пропорційно до дози опромінення щитоподібної залози *in utero* (r=-0,42; p<0,05). При опроміненні на тому ж періоді гестації пропорційно до доз опромінення плоду та його щитоподібної залози зменшується спектральна потужність тета-діапазону комп'ютерної електроенцефалограми (кЕЕГ) (r=0,59 та r=0,7, відповідно; p<0,05), особливо у лівій лобній ділянці (r=0,6; p<0,05). Також у цей період латералізація до лівої геміcфери збільшення бета-діапазону кЕЕГ зростає пропорційно до дози опромінення щитоподібної залози плоду (r=0,5; p<0,05). Ці характерні когнітивні і нейрофізіологічні особливості визначені як психофізіологічні маркери пренатального опромінення [18, 19].

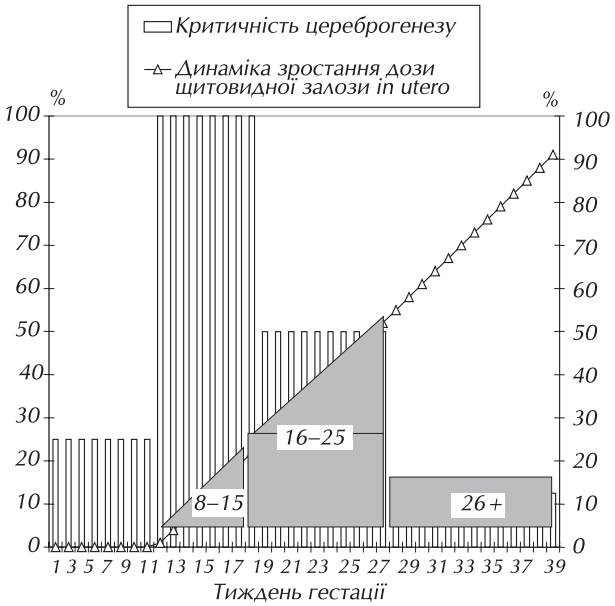


Рисунок 22.31 — Умовне зображення взаємовідносин критичних періодів цереброгенезу і динаміки зростання дози опромінення щитоподібної залози *in utero* у за моделлю ICRP-88 у внутрішньоутробно опромінених дітей внаслідок Чорнобильської катастрофи (площа сірих фігур відповідає ступеню вразливості головного мозку опроміненню радіойодом)

Виявлено радіоцеребральний ефект у вигляді дисгармонії інтелектуального розвитку дитини за рахунок зменшення вербального IQ більше, ніж на 25 балів, у порівнянні з невербальним IQ, при гострому внутрішньоутробному опроміненні внаслідок аварії на

ЧАЕС на 8–15-му та пізніших тижнях гестації у дозах на ембріон та плід >20 мЗв, дозах на щитоподібну залозу *in utero* >300 мЗв, що відбиває дисфункцію кортико-лімбічної системи переважно у домінантній (лівій) півкулі. Виявлені нейрофізіологічні маркери пренатального опромінення внаслідок аварії на ядерному реакторі на 16–25-му тижнях гестації у дозах на ембріон та плід >10 мЗв і дозах на щитоподібну залозу *in utero* >200 мЗв [18, 19].

Показано, що за умов радіаційної аварії на ядерному реакторі з викидом у довкілля радіонуклідів йоду при малих дозах зовнішнього опромінення плоду ушкодження головного мозку можливе не лише на найбільш критичному періоді цереброгенезу (8–15-й тижні гестації, як при атомних бомбардуваннях та медичних радіологічних процедурах без внутрішнього опромінення радіоактивним йодом), а й у більш пізні терміни вагітності, коли дози опромінення щитоподібної залози *in utero* найвищі [18, 19] (див. рис. 22.31).

Інтелект дітей є гетерогенним феноменом, що визначається сумісним впливом наявності психічних розладів і захворювань нервової системи дитини, економічних чинників, традиційних чинників ризику, освітянського рівня батьків (особливо тата), соматичного і психічного здоров'я матері, а також пренатальною дією опромінення і стрес-чинників Чорнобильської катастрофи. Внесок пренатального опромінення у порушення інтелектуального розвитку дитини у середньому складає 11% (p=0,03). При цьому внесок дози опромінення щитоподібної залози *in utero* найбільший на другому критичному періоді цереброгенезу — на 16–25-му тиж гестації на момент аварії — і складає 20% у повний IQ (p=0,04) і 24% — у вербальний IQ (p=0,014) [18-20].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Annex J.* Exposures and effects of the Chernobyl accident / UNSCEAR 2000 report to the General Assembly // Int. J. Radiat. Med., Special issue. — 2000. — Vol. 2–4, № 6–8. — P. 3–109.
2. Effects of prenatal brain irradiation as a result of the Chernobyl accident / *A.I. Nyagu, K.N. Loganovsky, R. Pott-Born et al.* // Int. J. Rad. Med. — 2004. — Vol. 6 (1–4). — P. 91–107.
3. World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes. — Geneva: World Health Organization, 1996. — 520 p.
4. Психическое здоровье внутриутробно облученных детей: психофизиологическое исследование / *А.И. Нягу, К.Н. Логановский, А.К. Чебан и др.* // Соц. и клинич. психиатрия. — 1966. — Т. 6, № 1. — С. 23–36.
5. *Igumnov S.A.* Psychological development of children exposed to radiation in prenatal period as a result of Chernobyl disaster // Acta Medica Nagasakiensia. — 1996. — Vol. 41, № 3–4. — P. 20–25.
6. *Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K.* Psychophysiologic aftereffects of prenatal irradiation // Int. J. Psychophysiol. — 1998. –Vol. 30, № 3. — P. 303–311.
7. Intelligence and brain damage in children acutely irradiated in utero as a result of the Chernobyl accident / *A.I. Nyagu, K.N. Loganovsky, T.K. Loganovskaja et al.* // Recent Research Activities about the Chernobyl NPP Accident in Belarus, Ukraine and Russia / Ed. T. Imanaka. — Kyoto: Research Reactor Institute — Kyoto University, KURRI-KR-79, 2002. — P. 202–230.
8. *Козлова И.А., Нягу А.И., Королев В.Д.* Влияние радиации на психическое развитие детей // Ж. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999. — Т. 99, № 8. — С. 12–15.
9. *Igumnov S., Drozdovitch V.* The intellectual development, mental and behavioral disorders in children from Belarus exposed in utero following the Chernobyl accident // Eur. Psychiatry. — 2000. — Vol. 15. — P. 244–253
10. *Igumnov S.A., Drozdovitch V.V.* Antenatal exposure following the Chernobyl accident: neuropsychiatric aspects // Int. J. Rad. Med. — 2004. — Vol. 6, № (1–4). — P. 108–115.
11. *Kolominsky Y., Igumnov S., Drozdovitch V.* The psychological development of children from Belarus exposed in the prenatal period to radiation from the Chernobyl Atomic Power Plant // J. Child. Psychol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 40, № 2. — P. 299–305.
12. *Базыльчик С.Д., Дрозд В.М. , Райнерс Х., Гаврилин Ю.* Интеллектуальное развитие детей, облученных внутриутробно и в возрасте до 1,5 года в результате аварии на ЧАЭС // Int. J. Rad. Med. — 2001. — Vol. 3, № 1–2. — P. 157–158.
13. *Нягу А.И., Логановская Т.К., Логановский К.Н.* Нейропсихическое здоровье внутриутробно облученных детей вследствие Чернобыльской катастрофы // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 2 (16). — С. 105–112.

14. Children's well-being 11 years after the Chornobyl catastrophe / *E.J. Bromet, D. Goldgaber, G. Carlson et al.* // Arch. Gen. Psychiatry. — 2000. — Vol. 57, № 6. — P. 563–571.
15. School and neuropsychological performance of evacuated children in Kiev eleven years after the Chernobyl disaster / *L. Litcher, E.J. Bromet, G. Carlson et al.*// J. Child. Psychol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 41. — P. 219–299
16. *Loganovskaja T.K. Loganovsky K.N.* EEG, cognitive and psychopathological abnormalities in children irradiated in utero // Int. J. Psychophysiol. — 1999. — Vol. 34, № 3. — P. 213–224.
17. *Напрєєнко О.К., Логановська Т.К.* Психічні розлади у пренатально опромінених дітей та підлітків внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: система діагностики, лікування та реабілітація // Медичний всесвіт. — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 120–129.
18. *Логановська Т.К.* Психічні розлади у дітей, які зазнали внутрішньоутробного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. — Дис... канд. мед. наук. — К., 2005. — 253 с.
19. *Логановська Т.К., Нечаєв С.Ю.* Психофізіологічні ефекти у пренатально опромінених дітей та підлітків внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // Медичний всесвіт. — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 130–137.

(К.М. Логановський, Т.К. Логановська, С.Ю. Нечаєв, О.К.Напрєєнко, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко)

22.7. КЛІТИННО-МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЕПІТЕЛІЮ СЕЧОВИДІЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ДІЇ НИЗЬКИХ РІВНІВ ОПРОМІНЕННЯ

Інститут урології АМН України є провідним науковим центром в країнах СНД з вивчення пухлин сечостатевих органів, внаслідок чого академік АМН України А.М. Романенко протягом багатьох років працювала експертом ВООЗ з перегляду Міжнародних гістологічних класифікацій пухлин сечового міхура і яєчка. Протягом кількох років до аварії на ЧАЕС в Інституті урології накопичувався досвід з сучасних методів клінічної і гістологічної діагностики, удосконалення класифікацій, профілактики та лікування раку сечового міхура, пухлин нирки і яєчка, а також вивчення особливостей морфогенезу передраку і ряду фонових станів для розвитку раку сечового міхура. Цей досвід, накопичений до аварії на ЧАЕС, знайшов своє відображення в численних публікаціях, 7 монографіях, окремих розділах у посібниках і послужив необхідним і цінним відправним пунктом і в той же час "контрольним" матеріалом для вивчення нових молекулярних особливостей канцерогенезу, екологічного патоморфозу рака і передпухлинних станів сечового міхура та нирки після аварії на ЧАЕС.

Дія низьких рівнів опромінення на нирковоклітинний рак та позапухлинну ниркову тканину.

Протягом останніх 15 років нами проводилися епідеміологічні, гістологічні, імуногістохімічні і молекулярно-генетичні дослідження різних форм нирковоклітинного раку (НКР), онкоцитом, перитуморальної ниркової тканини у хворих з різними дозами інкорпорованого опромінення, обумовленого тривалим проживанням на забруднених радіонуклідами територіях України. Імуногістохімічний аналіз і молекулярно-генетичні дослідження проводилися у відділі Патології Медичної школи Університету м. Валенсії, Іспанія (зав. — професор A. Llombart-Bosh), на основі багаторічного наукового співробітництва між Інститутом Урології АМН України і відділом Патології Медичної Школи Університету м. Валенсія.

Епідеміологічні особливості раку нирки на Україні після аварії на ЧАЕС

Результати епідеміологічного аналізу свідчать про щорічне збільшення в Україні числа випадків із вперше встановленим діагнозом НКР. При різному темпі приросту, коливання якого протягом часу спостереження знаходилися в межах від 1,7 до 14,2%, кількість хворих у 1998 р., наприклад, склала 3771, що на 56,3% перевищує їх число в 1989 р. Слід зазначити, що більше половини з них припадає на чоловіків і кількість їх поступово зростає. Підтверджується це даними темпу приросту (61,0%, проти 49,7% — серед жінок, обидві статі — 56,3%). Результати абсолютного значення одного відсотка приросту серед обох статей — 24,1 (окремо для чоловіків — 14,2, для жінок — 9,9).

Що стосується безпосередньо захворюваності на НКР населення забруднених радіонуклідами територій (ЗРТ), то його частка зросла з 12,6% у 1989 р. до 15,0% у 1998 р. Найбільше число випадків щорічно реєструється в Київській, Черкаській і Чернігівській областях. Однак, за рахунок більш високого темпу приросту, Житомирська область надалі може змінити ситуацію. Перевага чоловіків, яких на 30% більше, ніж жінок, також може не зберегтися. Щорічне збільшення серед захворілих питомої ваги жінок у чотирьох областях (за винятком Чернігівської) дозволяє припустити, що співвідношення за статтю буде поступово зрівнюватися. Зазначена особливість характерна для ЗРТ і є протилежною до ситуації по Україні в цілому. Відповідно до останнього щорічного звіту МОЗ України, захворюваність на рак нирки дорослого населення України в період 1986-2004 рр. зросла з 4,7 до 9,0 на 100 тис. населення, при цьому з 6,0 до 11,7 на 100 тис. чоловічого і з 3,6 до 6,6 на 100 тис. жіночого населення відповідно.

Таким чином, отримані дані, у тому числі прогностичні, свідчать про стійкий ріст рівня захворюваності на НКР серед населення України, особливо у забруднених радіонуклідами регіонах, де темп росту і темп приросту в кожній з п'яти областей перевищує такі ж показники по країні. Найбільш інтенсивний ріст спостерігається в Житомирській і Чернігівській областях. Варто підкреслити, що зараз рівень захворюваності вище серед чоловіків. Проте, на відміну від даних по Україні, приріст захворюваності на НКР серед жінок у "скомпрометованих" областях істотно вище, ніж серед чоловіків, що може вплинути на існуюче співвідношення. Характер змін по м. Києву, підкоряючись загальній тенденції, відрізняється найбільш низьким темпом росту захворюваності в порівнянні з іншими адміністративними територіями, що увійшли до цього дослідження.

Результати проведеного комплексного морфологічного дослідження, а також молекулярно-генетичного аналізу свідчать про те, що у хворих на НКР, які тривалий час проживають на забруднених радіонуклідами внаслідок Чорнобильської катастрофи територіях України і у м. Києві, спостерігається комплекс прогностично несприятливих ознак. Останні складаються зі зростання частоти випадків НКР високого гістологічного ступеня злоякісності, підвищеної проліферативної активності клітин пухлини, а також гіперекспресії в них онкопротеїнів K-ras і cerbB-2.

В умовах впливу малих доз хронічного іонізуючого випромінювання (ІВ) у мешканців ЗРР найбільшу небезпеку представляє внутрішнє опромінення, на 90–98% обумовлене інкорпорацією ^{137}Cs, основним шляхом екскреції якого є нирковий (понад 90%). У зв'язку з цим, з урахуванням даних проведеного нами протягом 1999–2000 рр. спектрорадіометричного дослідження активності ^{137}Cs у добовій сечі хворих на НКР, показана правомірність розподілу пацієнтів на досліджувані групи (з вірогідно різним рівнем екскреції ^{137}Cs). Разом з тим, у ЗРТ України поряд з низькодозовим іонізуючим випромінюванням, представлений цілий ряд інших антропогенних факторів зовнішнього середовища, зокрема хімічної природи, що припускає можливість потенційованого канцерогенного ефекту. Тим більше, що забруднення екосистеми України багатьма хімічними факторами в багато разів вище, ніж у

розвинутих країнах, наприклад США — у 6,5 рази, ЄЕС — у 3,2. Виявлена в ході проведених досліджень несприятлива тенденція росту захворюваності на НКР у ЗРТ зі зміною біології пухлини у хворих на НКР переконливо свідчить про екологічний патоморфоз НКР в Україні після Чорнобильської катастрофи. Також слід зазначити, що прогностично несприятливі — K-ras- і cerbB-2-позитивні випадки НКР пов'язані, як відомо, з високою імовірністю розвитку метастазів; у той же час припускають можливість першочергового використання у даної категорії хворих протипухлинних препаратів нового покоління.

Гістологічні особливості НКР в Україні після аварії на ЧАЕС

Проведено вивчення гістологічних особливостей НКР, включаючи зони раку in situ (CIS) в перитуморальній тканині в залежності від різного рівня інкорпорованого опромінення, у хворих, прооперованих у два різні періоди (1993–1996 рр. і 1997–1999 рр.) після аварії на ЧАЕС. Контрольну групу склали аналогічні хворі з НКР, відібрані у Валенсії (Іспанія). Всього вивчено 348 хворих після радикальної нефректомії з приводу пухлини без попереднього лікування. 236 хворих з України були прооперовані в Інституті Урології (м. Київ) і, в залежності від тривалості радіаційного впливу, були поділені на п'ять (I–V) груп. Контрольну VI групу склали 112 таких самих хворих, які були прооперовані в госпіталі Університетської Клініки м. Валенсія (табл. 22.27).

Таблиця 22.27 — Характеристика пацієнтів з НКР після Чорнобильської катастрофи

Група	I		II		III		IV		V		VI	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
Кількість пацієнтів	30	27	30	25	43	29	11	3	22	16	74	38
Середній вік	55 (27–79)		56 (34–75)		55 (18–77)		51 (27–75)		53 (41–75)		57 (26–77)	
Рік оперативного втручання	1993–1999		1993–1996		1997–1999		1993–1996		1997–1999		1975–1989	
Рівень контамінації території, Кі/км^2	незабруднена територія		0,5–5		0,5–5		5–30		5–30		незабруднена територія	

Стадія пухлини (TNM) і деякі патологічні особливості НКР і перитуморальної тканини в аналізованих групах підсумовані в табл. 22.28.

Таблиця 22.28 — Поширеність клінічних та патологічних параметрів НКР і перитуморальної тканини нирки у різних групах пацієнтів

Групи	Кількість випадків[1]	Стадія TNM				Гістологічний тип[2]						Градація			Саркоматоїдні зміни	Зміни перитуморальної тканини нирки[3]			
		I	II	III	IV	1	2	3	4	5	6	1	2	3		1	2	3	4
I	57	28	17	7	5	39	13	-	-	4	1	8	37	12	12	32	3	33	27
II	55	31	16	6	2	37	7	3	3	2	3	8	20	27	11	33	4	45	35
III	72	36	27	6	3	40	11	5	2	9	5	12	23	37	25	55	9	49	63
IV	14	7	5	1	1	10	1	1	-	-	2	3	8	3	4	10	1	9	10
V	38	21	11	6	-	18	6	1	1	8	4	10	16	12	10	30	6	22	37
VI	112	43	38	14	17	67	16	3	3	12	11	21	59	32	11	8	1	97	–
Статистична вірогідність		χ^2= 7,22, pns				χ^2= 27,2, pns						χ^2=29,6, p< 0,005			χ^2=12,4, p<0,001				

Примітки. [1]: кількість випадків зазначена [2]: 1-конвенційний; 2-папілярний; 3-хромофобний; 4-збірних проток; 5-онкоцитома; 6-інші [3]: 1-ядерна атипія; 2-CIS; 3-запалення; 4-радіаційна нефропатія

Цікаво відзначити, що у хворих на НКР з України була більш висока поширеність саркоматозних змін (метаплазії), особливо в групах III, IV і V. При цьому статистично достовірними були розходження між I і II групами. Однак, щодо саркоматозної трансформації, I і II групи вірогідно відрізнялися від контрольної VI іспанської групи (χ^2 =4,99; p<0,05). Перитуморальна запальна реакція у хворих з України була слабшою і зустрічалася рідше, ніж в іспанській групі.

Істотні розходження між українськими й іспанськими групами виявлялися відносно ядерної атипії в епітелії коркової та мозкової речовини, а також раку *in situ*. Переважно медулярна ядерна атипія в епітелії збірних трубочок (проток) найчастіше зустрічалася в III, IV і V групах і значно рідше — у I і II групах. Так само зони раку *in situ* частіше зустрічалися в III і V групах і виявляли статистично достовірні розходження по відношенню до інших груп.

Радіаційно-подібні ураження, особливо виражені в мозковій речовині та менш яскраво — в корковій перитуморальній тканині, виявлялися тільки в українських хворих. Мікроскопічно вони виявлялися в корі у вигляді радіаційної склерозуючої проліферативної атипової нефропатії з вираженим пікнозом ядер епітеліальних клітин проксимальних і дистальних канальців. Описана вище радіаційна нефропатія частіше зустрічалася в III і V українських групах хворих.

Наші дані показали чітку залежність між рівнем розвитку перитуморальної нефропатії, що виявляється переважно появою численних вогнищ епітеліальної ядерної атипії в мозковій речовині і експресією K-ras у НКР. Взаємозв'язок між помірно і сильно вираженою радіаційною нефропатією з високою експресією K-ras у НКР, підтверджує можливість оцінки K-ras як однієї з мішеней хронічної дії малих доз IB, а підйом експресії K-ras може служити раннім фактором у розвитку нирково-клітинного канцерогенезу людини. Значне зростання агресивності та проліферативної активності пухлин у поєднанні з високими рівнями в них PCNA і K-ras імунореактивності НКР у групах II, IV і, особливо, III і V українських хворих виявили прямі кореляції з тривалістю радіаційного впливу, що доводить важливе значення хронічної, але регулярної і постійної дії малих доз IB для нирково-клітинного канцерогенезу.

Молекулярні особливості патогенезу НКР в Україні після аварії на ЧАЕС.

Наші дослідження вперше виявили як у самій пухлині, так і за її межами, у перитуморальній нирковій тканині, значні порушення в експресії генів (і їх протеїнів), які супресують пухлинний ріст, у сполученні з проявами вираженого оксидативного стресу, що розвиваються в умовах тривалої дії малих доз IB. Як відомо, онкосупресорна активність генів $p16^{INK4A}$ і $p15^{INK4B}$ обумовлена їх біохімічними можливостями зв'язуватися з обома CDK4 і CDK6, пригнічуючи в такий спосіб каталітичну активність CDK4-6/cyclinD ферментного комплексу, необхідну для фосфорилювання протеїну гена ретинобластоми (pRb) і прогресії клітинного циклу. В результаті обидва гени $p16^{INK4A}$ і $p15^{INK4B}$ запобігають E2F-залежній транскрипції, блокуючи прогресію клітинного циклу, і зокрема, проходження через G_1/S фази. В останні роки з'являються нові дані, що відзначають тісний зв'язок між метиляцією у промоторній зоні 5'CpG сайта і транскрипційним блоком $p16^{INK4A}$ гена в різних пухлинах людини. Молекулярний аналіз $p16^{INK4A}$ промоторної метиляції при плоскоклітинному раці голови і шиї в людини також продемонстрував високий рівень його інактивації, який корелює з відсутністю експресії $p16^{INK4A}$ протеїну, що виявляється імуногістохімічно.

Ми спробували визначити роль оксидативного стресу в альтерації $p16^{INK4A}$ і $p15^{INK4B}$ генів у НКР людини при хронічній, тривалій дії малих доз IB в залежності від рівня опромінення, стадії TNM і гістологічного типу пухлин. З цією метою були виділені три групи НКР серед українських хворих з різним рівнем опромінення IB.

Проведений нами молекулярний аналіз у жодному спостереженні не виявив гомозиготні делеції в генах $p16^{INK4A}$ і $p15^{INK4B}$. Однак, у 5'CpG сайтах промоторної зони цих генів виявля-

лася аберантна гіперметиляція в 7 (32%) і 5 (23%) спостереженнях для генів $p16^{INK4A}$ і $p15^{INK4B}$ відповідно. Найбільш висока поширеність гіперметиляції $p16^{INK4A}$ виявлялася в пухлинах з високим ступенем атипії. У трьох новоутвореннях високої стадії і ступеня атипії (одна із саркоматоїдною метаплазією і два конвенційних НКР) відзначалася гіперметиляція в обох генах. Найбільше число випадків з гіперметиляцією у промоторній зоні $p16^{INK4A}$ гена виявлялося в пухлинах з CIS і клітинної атипією у дистальних канальцях і збірних трубочках мозкової речовини перитуморальної ниркової тканини, особливо при недиференційованих пухлинах розмірами понад 7 см у хворих із забруднених радіонуклідами територій України.

Таким чином, результати наших досліджень вперше виявили у НКР в осіб, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, аберантну гіперметиляцію в гені $p16^{INK4A}$ і в меншому ступені в гені $p15^{INK4B}$ зі зниженням експресії відповідних протеїнів, яка виявляється імуногістохімічно, що сполучалося з різким підвищенням експресії маркера оксидативного стресу — COX2 і розвитком радіаційної нефропатії в перитуморальній тканині. Ці дані підтверджують важливість $p16^{INK4A}$/*pRb* шляху як основну мішень при оксидативному стресі, який розвивається в умовах хронічної тривалої дії малих доз ІВ, що в кінцевому підсумку приводить до активації прогресії НКР і формування пухлини з більш агресивним фенотипом.

У результаті комплексного вивчення характеру і частоти молекулярних ушкоджень, які супресують пухлинний ріст генів, що локалізуються на хромосомі 9p21 (*INK4A/ARF локус* і $p15^{INK4B}$) у 26 первинних нирковоклітинних епітеліальних пухлинах і перитуморальній нирковій тканині у хворих з різною експозицією ІВ після аварії на ЧАЕС в Україні, з використанням представника родини мутаген-активуючих протеїн-кіназ (МАРК) сигнальної трансдукції - протеїну p38МАРК, а також генів, які супресують пухлинний ріст *p53, cyclin D1* і *mdm2* у сполученні з імуногістохімічним виявленням експресії протеїнів зазначеними генами в тих самих препаратах, були отримані унікальні за своєю новизною дані.

Всього було вивчено 112 фіксованих у формаліні і залитих у парафін тканинних блоків (приблизно по 4 блоки на кожне спостереження) і заморожений матеріал від 26 хворих з нирково-клітинними епітеліальними пухлинами, оперованих в Інституті урології АМН України (м. Київ). Перша, контрольна група хворих, що проживають на "чистих" (без забруднення радіонуклідами) територіях України, II група хворих з менш забруднених (м. Київ) і III група з більш забруднених територій України. У всіх хворих проводився радіометричний вимір ^{137}Cs у сечі, зібраної за 24 години в передопераційному періоді за допомогою стандартного гамма-радіометра RUB-01.

Ядерна експресія p53 протеїну виявлена в 3 (13%) спостереженнях конвенційного раку з >10 і <50% пофарбованих ядер і в 4 (18%) з 26 спостережень (один — папілярний, один — рак Bellini і 2 конвенційних НКР) з менше ніж 10% пофарбованих ядер переважно з II і III груп. НКР у хворих із забруднених радіонуклідами територій експресував у великій кількості $p14^{ARF}$ протеїн, у порівнянні з пухлинами з "чистих" територій. Пряма кореляція виявлялася між $p14^{ARF}$ протеїном і експресією mdm2 у НКР із I–III групи з найбільш високою експресією $p14^{ARF}$ і mdm2 на забруднених територіях, що поєднувалося з негативним фарбуванням на p53 протеїн, підтверджуючи переважання його "дикого типу" (WT p53).

Проліферативна активність (Ki-67 пофарбовані ядра) була найбільш високою у II і III групах пухлин. При цьому найбільш високий рівень фарбування був у НКР високого ступеня злоякісності.

Рівномірне, гомогенне або гранулярне p38МАРК цитоплазматичне фарбування виявлялося в 100% і 78% спостережень II і III груп відповідно. Крім того, відзначалося співвідношення низької і негативної експресії $p16^{INK4A}$ протеїну і високої експресії в ядрах cyclin D1 у тих самих клітинах і пухлинах НКР II і III груп, що супроводжується гіперметиляцією 5'CpG

сайтів промоторного регіону $p16^{INK4A}$ гена в 10% цих новоутворень. Цікаво відзначити, що гіперметиляція $p16^{INK4A}$ і $p14^{ARF}$ ніколи не виявлялася в тих самих препаратах. Гіперметиляція промоторних територій $p16^{INK4A}$ і $p14^{ARF}$ генів була виявлена в перитуморальній нирковій тканини, переважно в корковій речовині в зонах клітинної атипії.

Проведене нами дослідження вперше продемонструвало специфічні ушкодження в локусі *INK4a/ARF* хромосоми 9q21 в первинних епітеліальних нирковоклітинних пухлинах людини і в оточуючій пухлину нирковій тканині у хворих, що зазнавали хронічної дії малих доз ІВ, тому що вони проживали на забруднених радіонуклідами територіях України. Проведене радіометричне дослідження виявило достовірне підвищення рівня ^{137}Cs у добовій сечі в цих же хворих, що підтверджувало вплив малих доз іонізуючого випромінювання на ниркову тканину. У діапазоні 2–12 Гр, як відомо, відсутня залежність доза-відповідь, що вказує на можливість індукування генетично нестабільного фенотипу дуже малими дозами радіації.

Наше дослідження довело, що у хворих на НКР, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, виявлена аберантна гіперметиляція генів $p16^{INK4A}$ і $p14^{ARF}$ у поєднанні з підвищеними рівнями протеїнів mdm2 і cyclin D1. Крім того, характерним було те, що $p14^{ARF}$ промоторна гіперметиляція виявлялася незалежно від статусу метиляції гена $p16^{INK4A}$, однак завжди за наявності стабільного статусу гена *p53*, що супроводжується підвищенням рівнів протеїнів mdm2 і $p14^{ARF}$ у тих самих пухлинах. У НКР $p16^{INK4A}$ промоторна гіперметиляція ніколи не комбінувалася з $p14^{ARF}$ промоторною гіперметиляцією. Найчастішою була ситуація відсутності метиляції в обох промоторах, а потім — наступні два можливих сценарії (тільки $p16^{INK4A}$ метиляція або тільки $p14^{ARF}$ метиляція, окремо) також досить часто спостерігалися. Ці дані підтвердили існування численних взаємозв'язків між $p16^{INK4A}$/*Rb* і $p14^{ARF}$/*p53* пасажами в НКР.

Ми виявили достовірне підвищення імунореактивності протеїнів p38 МАРК в НКР у хворих II і III груп. Постійно підвищені рівні p38 МАРК звичайно ведуть до активації транскрипційного ядерного фактора kappa B (NF-κB), відповідального за трансактивацію і транскрипцію в злоякісний фенотип, і далі — за пухлинну прогресію.

Наші останні дослідження з вивчення ушкоджень молекул, що регулюють апоптоз, з використанням найновітніших технологій (tissue microarray technique), були проведені на 56 українських хворих із НКР, що включають 18 контрольних хворих, які проживають на чистих територіях України, і 41 хворого з забруднених ^{137}Cs районів країни. Для порівняння була вивчена також група з 18 аналогічних хворих, оперованих в Університетській лікарні м. Валенсія (Іспанія). В результаті проведених досліджень у хворих, що проживають на ЗРТ, була виявлена чітка тенденція росту експресії промоторів апоптозу BAX і рецепторів смерті (death receptors) DR-5 відповідно в цитоплазмі і на поверхні клітинних мембран пухлинних клітин. При цьому в цих же пухлинах спостерігалося пригнічення експресії інгібіторів апоптозу або анти-апоптозних молекул Bcl-2 і Bcl-x, що супроводжувалося підвищеною експресією поліпептидів-субодиниць p65 і p50 транскрипційного ядерного фактора NF-κB.

Таким чином, отримані результати виявили значні ушкодження в молекулах, які регулюють механізми апоптозу, що розвиваються при хронічному довготривалому впливі малих доз іонізуючого випромінювання та сприяють росту пухлинної прогресії і розвиткові резистентності пухлинних клітин до апоптозу.

Дія низьких рівнів опромінення на уротелій сечового міхура

З 1993 року по дійсний час Інститутом урології АМН України проводиться постійний моніторинг за хворими з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), у яких під час трансвезикальної аденомектомії проводилася кодована множинна біопсія слизової оболонки стінки сечового міхура — з його шийки, обох усть сечоводів і купола. Наступні

гістологічне і імуногістохімічне дослідження проводилися в 1993–1994 рр. разом з відділом патології (зав. професор К. Буш) Медичного Університету м. Упсала (Швеція), у 1995–1996 р. — з відділом патології (зав. професор Г.Мікуц) Медичного Університету м. Інсбрук (Австрія). З 1996 по 2005 рік гістологічне, імуногістохімічні і молекулярно-генетичні дослідження множинних біоптатів сечового міхура у чоловіків з доброякісною гіперплазією передміхурової залози та у жінок із хронічним циститом проводяться у відділі патології (зав. професор Ш. Фукушима) Медичної Школи Університету м. Осака (Японія).

Алгоритм спостережень у більшій частині досліджень був ідентичний: зіставлялися дані, отримані у хворих (I група), що проживають на сильно забруднених радіонуклідами (від 5 до 30 Кі/км^2) територіях України, із хворими з м. Києва (II група), де рівень радіації в ґрунті був нижче (від 0,5 до 5 Кі/км^2), і нарешті, із хворими, що проживають на так званих "чистих" територіях країни, де радіонукліди в ґрунті не виявлялися, і які складали III (контрольну) групу.

Гістологічні особливості "чорнобильського циститу"

Гістологічне дослідження біоптатів сечового міхура в осіб із ДГПЗ, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях України (хворі I і II груп), виявило специфічні, раніше не описані морфологічні особливості, які можна було охарактеризувати як хронічний проліферативний атиповий цистит, або "чорнобильський цистит". Характерним для цієї патології була поява множинних вогнищ дисплазії і рака *in situ*. У зонах дисплазії виявлялися значні зміни в уротелії у вигляді клітинного поліморфізму, зникнення полярності клітин, гіперхромазії ядер, які часто поєднувались зі стовщенням епітеліального шару. Клітини були збільшені в розмірах, з розширеною цитоплазмою, укрупненими, іноді множинними ядерцями. Вогнища дисплазії виявлялися в 97% і 83% хворих із груп I і II, відповідно (табл. 22.29).

Таблиця 22.29 — Частота виникнення в сечовому міхурі дисплазії і раку

Група	Кількість випадків	Частота дисплазії		Уротеліальний рак сечового міхура			
		(абс.)	(%)	усього (абс.)	усього (%)	CIS[a] (абс.)	папілярний уротеліальний рак (абс.)
I	73	71	97[c]	53	73[c]	47[c]	6
II	58	48	83[c]	37	64[c]	34[c]	3
III	33	9	27[d]	0	0	0	0

Примітки: [a]рак in situ; [b]уротеліальний рак; [c]вірогідна різниця з групою III, $p < 0{,}0001$ (χ^2 or Fisher's exact probability test); [d]дисплазія середньої важкості.

Множинні вогнища раку *in situ* в уротелії, гніздах фон Брунна, вогнищах кістозного циститу визначалися в 73% і 64% хворих із груп I і II відповідно. Крім того, у 9 хворих з I і II груп були випадково виявлені при гістологічному дослідженні маленькі папілярні або інвазивні уротеліальні карциноми, що розвиваються. У жінок I і II груп діагностувався хронічний цистит із зонами реактивної атипії (у 4 з 5 випадків) і дисплазія уротелія (у 2 з 5 випадків).

У всіх хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, включаючи м. Київ, виявлялися різні форми проліферативного циститу у вигляді гнізд фон Брунна, кістозного циститу, іноді з проявами плоскоклітинної або залозистої метаплазії, що часто поєднувались один з одним. При цьому звертали на себе увагу великі поля склерозу, фіброзу, а іноді гіалінозу сполучної тканини в lamina propria, у поєднанні з вираженою активацією ангіогенезу з дилатацією і підвищеним кровонаповненням існуючих раніше кровоносних судин з утворенням ангіоматоїдно-подібних судин і досить помірною запальною інфільтрацією.

У жінок I і II груп, що хворіли на хронічний цистит, також виявлялися вогнища склерозу сполучної тканини в lamina propria у поєднанні з гіперваскуляризацією і невеликими крововиливами, однак рівень запальної інфільтрації в них був досить значним.

Описані вище зміни в уротелії і lamina propria сечового міхура, особливо яскраво виражені у чоловіків з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, які проживали на забруднених радіонуклідами територіях України, не відповідають класичним описам гострого і хронічного радіаційного циститу, що не містять у собі зміни, які розвиваються при постійній і довготривалій (більш 19 років) дії малих доз іонізуючого випромінювання. Описані в посібниках реактивні проліферативні зміни в уротелії, які поєднуються з відкладенням фібрину, фібриноїдними васкулітами, появою багатоядерних стромальних клітин, характерні для дії високих доз ІВ, у наших хворих були відсутні.

Молекулярні особливості патогенезу "чорнобильського циститу"

Імуногістохімічне дослідження ряду онкогенів і генів, супресуючих пухлинний ріст, виявило досить характерні зміни їх експресії, які свідчать про виражені порушення регуляції клітинного циклу, що сприяють канцерогенезу.

Відомо, що ІВ викликає зупинку клітинного циклу, що дає клітині додатковий час для репарації ушкодженої ДНК у фазах G_1, G_2 і, можливо, S-фазі. Ген *p53*, що є основною мішенню ІВ, першим реагує на опромінення різким підвищенням рівня його експресії, що приводить до інгібування синтезу ДНК. Отже, ушкодження гена *p53* веде до безперешкодного відтворення ушкодженої матриці ДНК і до нагромадження генетичних дефектів у білку, що продукується. Відомо також, що дикий тип гена *p53* (*WTp53*) відіграє важливу роль у репараційних процесах ушкодженої оксидативним стресом (обумовленим ІВ або деякими хімічними канцерогенами) ДНК. У хворих I і II груп відзначалося виражене підвищення рівня p53, PCNA, цикліну D1, mdm2 і $p21^{WAF1/Cip1}$ протеїнів в уротелії сечового міхура, що можна, очевидно, пояснити не тільки залученням їх у процеси синтезу, але і репарації ушкодженої ДНК. Активація цикліну D1 і $p21^{WAF1/Cip1}$ відбувається у відповідь на активацію дикого типу p53. Далі накопичення цикліну D1 відзначається в ядрах клітин, які досягають G_1 фази, і зникає, коли клітини входять у S фазу.

Можна припустити, що багаторічна постійна (більш 19 років) експозиція низькими дозами радіонуклідів і, зокрема, ^{137}Cs, веде до хронічного ушкодження ДНК уротелію сечового міхура. Висока і стійка p53 імунореактивність, що виявляється в зонах дисплазії, раку *in situ*, відображає мутації в гені *p53*, що було нами підтверджено в наступних молекулярно-генетичних дослідженнях за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, у поєднанні з аналізом одноніткового конформаційного поліморфізму (PCR-SSCP аналіз).

Мутаційний аналіз гена *p53* в ДНК, екстрагованій з уротелію хворих, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, виявив у 9 з 17 хворих (53%) одиничні або множинні крапкові специфічні мутації в екзонах 4-7. При цьому в 73% спостережень переважали переміщення G:C на A:T у CpG динуклеотидах. Виявлені в 53% спостережень крапкові мутації гена *p53* дозволяють прогнозувати розвиток переважно інвазивних форм уротеліального раку в осіб групи ризику (із ДГПЗ), що проживають на забруднених радіонуклідами територіях України.

Наші дані показали, що в уротелії I і II груп хворих з високою імунореактивністю ядерного p53 відзначалося сильне фарбування 8-OHdG у тих самих ядрах, що супроводжувалося цитоплазматичним фарбуванням iNOS і COX-2 (маркерами оксидативного стресу), що підтверджує його участь у патогенезі "чорнобильського циститу".

Відомо, що реактивні форми кисню (РФК), що виробляються при оксидативному стресі, можуть служити активаторами або транскрипційними факторами, модулюючи свою активність прямо або опосередковано шляхом активації різних сигнальних каскадів. Одним з таких каскадів є p38 мутаген, що активує протеїнкіназний (МАПК) шлях, який завжди першим активується різними стресовими факторами, такими як ІВ.

Проведене нами імуногістохімічне дослідження виявило значне збільшення експресії p38МАПК, p65 і p50 — субодиниць-поліпептидів транскрипційного ядерного фактора NF-κB у тих самих клітинах уротелію і ендотеліальних клітинах судин lamina propria хворих I і II груп, що ще раз підтвердило важливу роль оксидативного стресу в генезі змін уротелію при довготривалому впливі малих доз іонізуючого випромінювання. Отримані результати в поєднанні з вищевикладеними даними про маркери оксидативного стресу дозволяють виділити два незалежних напрямки, або шляхи в генезі ранніх змін уротелію під хронічною дією малих доз ІВ:

1. Цитоплазматичне накопичення NF-κB з p65 і p50 поліпептидами — як результат синтезу протеїнів з активацією переміщення p65 і p50 субодиниць з цитоплазми в ядро.

2. p38МАПК-залежна трансактивація NF- κB.

Результати наших досліджень підтвердили, що оксидативний стрес, який виявляється в уротелії сечового міхура у хворих, що проживають на радіаційно забруднених територіях України, супроводжується ушкодженням ДНК і її репарацією. Реактивні форми кисню (РФК), які генеруються ІВ, є генотоксичними, тому що вони впливають на дезоксирибозу і нуклеотидні основи ДНК і викликають множинні ушкодження основ і розриви ланцюга ДНК. Проведене нами імуногістохімічне дослідження 8OHdG і ферментів, які беруть участь у репарації ушкодженої ДНК, виявило для хворих I і II групи середні коефіцієнти імунореактивності для 8OHdG — 4,1 і 1,6, для OGG1 — 5,8 і 2,4, для APE1 — 6,3 і 3,7, і для XPA — 5,1 і 1,8 відповідно. У більшості спостережень I групи виявлялося середнього і високого ступеня гомогенне рівномірне фарбування ядер 8OHdG, APE1 і XPA в базальному і проміжному компартментах уротелію, особливо яскраво виражене в поверхневих клітинах.

Однак, наші дані показали, що репарація ДНК (обидва її шляхи: ексцизійна нуклеотидна та ексцизійна репарація основ), особливо в зонах дисплазії і раку *in situ*, була неефективною і неспроможною, і тому її скоріше варто оцінювати як процес, що сприяє канцерогенезу.

У хворих із "чорнобильським циститом", що розвивається внаслідок хронічної дії малих доз ІВ, нами був вивчений також стан компонентів Е-кадхерин/β-катенінового комплексу, а також рівні експресії трансформуючого фактора росту TGF-β1 і індукованої NO-сінтази (iNOS), що дозволило проаналізувати молекулярні ушкодження клітинних мембран і зрозуміти їх роль у патогенезі "чорнобильського циститу". При цьому група I поєднувала усіх хворих, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, включаючи м. Київ, а II група була контрольною, до неї входили хворі з так званих "чистих" зон України.

Проведене дослідження вперше дозволило стверджувати, що розвиток "чорнобильського циститу", асоційованого з дисплазією уротелію і раком in situ, а також з розвитком фіброзу в lamina propria, супроводжується активацією TGF-β1 і руйнуванням Е-кадхерин/β-катенінових комплексів. Такі зміни, очевидно, індуковані оксидативним стресом, що розвивається внаслідок хронічної дії ІВ, і можуть відігравати певну роль у патогенезі раку сечового міхура.

Хронічне запалення давно розглядалося як фактор ризику в розвитку раку сечового міхура. Постійне і довготривале радіаційне опромінення веде до хронічного запалення, що часто супроводжується ушкодженням тканини в зв'язку з постійною продукцією потенційних оксидантів, які генерують реактивні форми кисню (РФК) і оксид азоту (NO). Вільні радикали, NO і iNOS ушкоджують ДНК клітин, і таке тривало повторюване ушкодження може викликати розвиток передракових станів.

Наші дані показали, що альтерації Е-кадхерин/β-катенінових комплексів часто зустрічаються в уротелії сечового міхура у хворих I групи. Підвищені рівні протеїнів β-катеніну і меншою мірою Е-кадхерину, асоційовані з їх нагромадженням у цитоплазмі, виявлялися в зонах уротеліальної дисплазії і раку *in situ*. Отримані дані підтвердили можливість участі Е-кадхерин/β-катенінових комплексів у канцерогенезі сечового міхура, індукованого ІВ. Вони

також показали, що високі рівні протеїнів і їх аномальна внутрішньоклітинна локалізація є ранніми проявами початкових стадій канцерогенезу в сечовому міхурі, індукованого довготривалою дією малих доз іонізуючого випромінювання.

Вперше у 22 хворих із ДГПЗ, що проживають понад 18 років на забруднених радіонуклідами територіях України, в уротелії сечового міхура з вираженими проявами "чорнобильського циститу" вивчалися рецептори фактора росту фібробластів (FGFR3) у поєднанні з рецепторами представників родини епідермальних факторів росту (EGFR1 і EGFR2neu). Статистично достовірні розходження з різко вираженим підйомом експресії рецепторів досліджуваних факторів росту, а також Raf1-кінази - члена родини серин-треонін-протеїн кіназ, що беруть участь у сигнальній трансдукції, були отримані в уротелії при "чорнобильському циститі" у порівнянні з контролем (21 аналогічне спостереження в осіб, що проживають у "чистих" зонах України). Отримані результати дозволяють припустити, що сигнальні шляхи FGFR і EGFR у поєднанні з активацією Raf1 беруть участь у багатоступінчастому уротеліальному канцерогенезі в умовах тривалого хронічного впливу малих доз радіації шляхом аутокринної або паракринної стимуляції росту.

Наші останні результати щодо проблеми радіаційного канцерогенезу в сечовому міхурі були отримані в 2004-2005 рр.; вони присвячені вивченню стану убіквітин-опосередкованого внутрішньоклітинного протеолізу при розвитку "чорнобильського циститу" і раку сечового міхура на Україні. Необхідно відзначити, що відкриття убіквітин-залежного протеолізу двома ізраїльськими й одним американським вченими було відзначено в 2004 році Нобелівською премією з хімії. Тому наші дослідження є абсолютно новими і становлять великий інтерес для онкопатологів і фармакологів стосовно розробки цілком нових підходів до лікування раку сечового міхура.

Дослідження уротелію сечового міхура з ознаками "чорнобильського циститу", проведені на 45 хворих, що проживають на забруднених ^{137}Cs територіях України, виявили високі рівні експресії убіквітину (Ub), малого Ub-подібного модифікатора SUMO1 (small Ub-related modifier 1), E2 — кон'югуючого убіквітин ензиму Ubc9, а також інгібітору клітинного циклу — протеїну гена *p53*, які супроводжуються помітним зниженням експресії іншого інгібітору клітинного циклу — протеїну гена *p27Kip1*, у порівнянні з аналогічними спостереженнями у хворих контрольної групи. Отримані дані вперше показали, що підвищені рівні експресії досліджуваних маркерів убіквітинації і SUMO-ілації (їх парадоксальне накопичення) свідчать про неспроможність адаптаційних процесів, спрямованих на оптимізацію внутрішньоклітинного протеолізу, у поєднанні з аберантною регуляцією клітинного циклу (при наявності мутованих генів *p53* і *p27Kip1*) в умовах тривалого, хронічного впливу малих доз іонізуючого випромінювання, що в кінцевому підсумку веде до прискорення розвитку процесів канцерогенезу в сечовому міхурі.

Морфогенез раку сечового міхура після аварії на ЧАЕС

З метою визначити особливості морфогенезу найбільш поширеного первинного уротеліального раку сечового міхура (РСМ) у хворих, що проживають на радіоактивно забруднених територіях України, було досліджено 359 хворих на РСМ, з яких 88 — лікувалися в урологічному відділенні обласної лікарні м. Ужгорода у 1996–1999 рр. і 67 хворих, які були оперовані в Інституті урології АМН України в 1996–1999 рр., а також проведено ретроспективний аналіз історій 204 хворих на РСМ, які були прооперовані в урологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Ужгорода в 1986–1995 рр.

Вік хворих від 23 до 83 років, середній вік 63 роки. Жінок — 52, чоловіків — 307. Всіх хворих розділено на 4 групи: група I — 251 хворий на первинний РСМ; група II — 108 хворих на рецидивний РСМ; група III — 88 хворих, які проживають в Закарпатті (радіо-

активно незабруднена територія України); група IV — 67 хворих, які мешкають у м. Києві та Київській області (радіоактивно забруднені території України). При проведенні ретроспективного аналізу 204 хворих використовувались дані клінічних, клініко-лабораторних, ендоскопічних досліджень, а також протоколів операцій. При проведенні власних обстежень 155 хворих виконувались загальноклінічні лабораторні дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням вмісту креатиніну, сечовини та загального білку, цитологічне дослідження сечі. З інструментальних методів дослідження застосовували цистоскопію, ультразвукове дослідження, рентгено-радіонуклідні (екскреторну урографію з низхідною цистографією, висхідну цистографію, комп'ютерну томографію, радіонуклідну реноргафію).

У всіх 155 хворих основним методом було хірургічне лікування, допоміжними факторами у 81 пацієнта — променева терапія, у 93 — хіміотерапія.

Ураження сечового міхура класифікували згідно з гістологічними критеріями Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ВООЗ. При цьому визначали тип пухлини (папілярний або інфільтративний ріст), ступінь клітинної атипії, наявність осередків плоскоклітинної метаплазії, ступінь запальної реакції строми та васкуляризації пухлинної ніжки і строми.

Морфологічне дослідження найбільш розповсюджених форм уротеліального РСМ у хворих, які проживають в різних регіонах України після аварії на ЧАЕС показало статистично достовірну різницю морфологічних ознак пухлин у хворих, які проживають на радіоактивно незабруднених територіях (група III) та радіоактивно забруднених територіях (група IV).

При морфологічному дослідженні уротеліального РСМ у хворих групи 3 діагностовано папілярний уротеліальний рак (ПУР) у 34 пацієнтів (38,64%), інфільтративний уротеліальний рак (ІУР) — у 54 (61,36%). В цій групі найчастіше зустрічалися пухлини із ступенем клітинної атипії (СКА) 3 — у 61,36% випадків, рідше зі СКА 2 — у 34,09% і СКА 1 — лише у 4,55% випадків. Осередки плоскоклітинної метаплазії мали місце лише у 4 (4,55%) випадків. Слід відмітити, що хронічний запальний процес у стромі пухлин, який відзначався помірним та вираженим ступенями, супроводжував уротеліальний рак у 100% випадків. Запальна реакція помірного ступеня знайдена у 10 хворих (11,36%). Вона проявлялась невеликими за площею скупченнями лімфоцитів округлої форми з округлим просвітленим ядром і вузькою полоскою цитоплазми, а також плазмоцитів з округлим ядром і великою базофільною цитоплазмою. Запальна реакція вираженого ступеня відмічена у 78 пацієнтів (88,64%) і характеризувалась наявністю масивних лімфоїдноклітинних та плазмоклітинних інфільтратів, що формували фолікули, які розміщувались в підслизовому шарі та довкола судин. Дослідження васкуляризації пухлинної ніжки показало, що у 83 хворих (94,32%) мали місце нормальні судини, дещо розширені і наповнені кров'ю, що є типовим при будь-якому пухлинному рості і лише у 5 (5,68%) була виражена васкуляризація у вигляді великої кількості розширених кровоносних судин переповнених кров'ю.

Зовсім інші морфологічні ознаки виявлено у хворих на РСМ групи IV. Так, ПУР діагностовано у 51 (76,12%) пацієнта, ІУР — у 16 (23,88%). У хворих цієї групи значно частіше зустрічалися пухлини із СКА 2, які виявлено у 50,75%, тоді як із СКА 3 — у 26,86% і з СКА 1 — у 23,39% випадків. У 12 пацієнтів (17,91%) виявлено вогнища плоскоклітинної метаплазії. Слід відмітити, що у 29 хворих (43,28%) не було знайдено взагалі ознак запальної реакції в стромі пухлини, тоді як у 17 (25,37%) — вторинне запалення проявлялось слабким ступенем, у 15 (22,39%) — помірним ступенем і лише у 6 (8,96%) — вираженим ступенем. Інша картина відмічена при дослідженні васкуляризації пухлинної ніжки. Так виражена судинна реакція із великою кількістю переповнених кров'ю судин була у всіх 100% випадків, причому у 77,61% із них вона була сильно вираженого ступеня, який характеризувався ангіоматоїдною трансформацією кровоносних судин та формуванням геморагій.

Таким чином, проведення морфологічного дослідження РСМ у хворих груп III і IV дозволило встановити особливості морфогенезу пухлин у хворих, які мешкають на радіаційно забруднених територіях України. Вони проявлялись перш за все різким зниженням запальної реакції в стромі пухлин, а також зростанням частоти вогнищ плоскоклітинної метаплазії і ПУР з високим ступенем клітинної атипії.

Аналізуючи результати імуногістохімічного (ІГХ) дослідження протеїну p53 було встановлено, що ІУР з індексом імунореактивності p53 62,05±12,46% рецидивував значно частіше, ніж ПУР з індексом імунореактивності p53 3,46±1,27% (75% і 22,22%, відповідно; P<0,001). При розгляді ПУР з різними рівнями індексу імунореактивності p53 встановили, що найчастіше рецидивували пухлини з індексом імунореактивності p53 4,1 — 5,0%, ніж з індексом імунореактивності p53 3,1 — 4,0% (50% і 17,60%, відповідно; P< 0,001), тоді як при індексі імунореактивності p53 до 3,1% рецидиви не спостерігались. Розглядаючи частоту рецидивів ІУР з різними рівнями індексу імунореактивності p53, було відмічено, що пухлини з індексом імунореактивності p53 понад 61% рецидивували у 100% випадків, тоді як з індексом імунореактивності p53 51–60% — у 75%, з індексом імунореактивності p53 41–50% — у 33,33% (P<0,001). При ІУР з індексом імунореактивності p53 до 41% рецидивів не відмічено.

Важливим прогностичним маркером був індекс імунореактивності PCNA. Так при ІУР з індексом імунореактивності PCNA 66,99±4,58% рецидиви спостерігались значно частіше, ніж при ПУР з індексом імунореактивності PCNA 36,10±7,49% (75% і 20%, відповідно; P<0,001). Встановлена залежність частоти рецидивів ПУР та ІУР від рівнів індексу імунореактивності PCNA. Так ПУР з індексом імунореактивності PCNA 51–60% рецидивував у 100% випадків, тоді як із зниженням індексу імунореактивності PCNA знижувалася і частота рецидивів. ПУР з індексом імунореактивності PCNA 41 — 50% рецидивував частіше, ніж ПУР з індексом імунореактивності PCNA 31 — 40% і з індексом імунореактивності PCNA 21 — 30% (44,44%; 9,52% і 12,50%, відповідно; p< 0,001). При ПУР з індексом імунореактивності PCNA до 21% рецидиви не спостерігались. При ІУР з індексом імунореактивності PCNA понад 71% рецидиви виникали у 100% випадків. Із зниженням індексу імунореактивності PCNA, знижувалася частота рецидивів ІУР, хоча при індексі імунореактивності PCNA 61 — 70% їх частота була значно вища, ніж при індексі імунореактивності PCNA 51 — 60% (85,71% і 33,33%, відповідно; P<0,001). При ІУР з індексом імунореактивності PCNA до 51% рецидивів не відмічено.

Таким чином, проведене дослідження виявило вирогідну різницю морфологічних особливостей (гістологічна форма, ступінь клітинної атипії, наявність вогнищ плоскоклітинної метаплазії, ступінь вторинного запалення, ступінь васкуляризації) уротеліального раку сечового міхура у хворих, які проживають на радіоактивно незабрудненій та на забрудненій радіонуклідами територіях. Поглиблений морфологічний аналіз пухлин у обстежених пацієнтів показав залежність частоті рецидивів від морфологічних та імуногістохімічних особливостей раку. Крім того, існує залежність рецидивування папілярного і інфільтративного уротеліального раку від індекса імунореактивності p53 та PCNA. Все це ще раз підтверджує важливість проведення таких досліджень, тому що від них залежить складання прогнозу і вибір подальшого лікування хворих.

Молекулярні особливості раку сечового міхура до та після аварії на ЧАЕС

З метою вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі канцерогенезу сечового міхура в осіб, які мешкають на забруднених радіонуклідами ^{137}Cs територіях України, був проведений мутаційний аналіз гену *p53* (його екзонів 5–8) в біоптатах тканини уротеліального раку сечового міхура, залитих у парафінові блоки, які були отримані від 11 та 18 хворих до (група I) та після (група II) аварії на ЧАЕС відповідно. Відбирались пацієнти молодше 55 років з метою максимального виключення впливу інших канцерогенних факторів, пов'язаних із оточуючим середовищем.

Пухлини класифікували згідно з останньою Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин сечового міхура ВООЗ (1999). Всі пухлини одночасно із звичайним фарбуванням гематоксиліном та еозином фарбувались імуногістохімічно з використанням стандартного авідин-біотинового пероксидазного комплексу (АВС) та Vectastain ABC kit з попередньою інкубацією в антимишачому *p53* моноклональному антитілі (DO-7, Dako) в розведенні 1:100.

Для мутаційного аналізу гену *p53* за допомогою мікродисекційного методу із парафінових блоків вилучалась тканина пухлини, із якої за допомогою протеїнази К, з наступною обробкою фенолом та хлороформом екстрагувалась ДНК.

Мутаційний аналіз гену *p53* (його екзонів 5–8) проводився за оригінальним протоколом PCR-SSCP аналізу (полімеразна ланцюгова реакція з наступним аналізом одноніткового конформаційного поліморфізму) з використанням великої серії праймерів. Результати мутаційного аналізу представлено в табл. 22.30.

Таблиця 22.30 — Аналіз мутацій гену *p53* при раку сечового міхура

Група	Випадок	Вік/стать	Гістологія	Мутація гена *p53*		
				Екзон	Кодон	Зміна нуклеотидів
Група I	1	39/Ч	UC pTa, G1			
	2	45/Ч	UC pT2 G3	7	239	AAC→AAT
				7	241	TCC→TAC
	3	50/Ч	UC pT1 G2	7	252	CTC→TTC
	4	51/Ч	UC pTa, G1	5	159	GCC→GCT
	5	40/Ч	UC pTa, G1			
	6	48/Ч	UC pT1 G3	5	140	ACC→GCC
				6	188	CTG→CTA
	7	47/Ч	SCC pT3, G3			
	8	46/Ч	UC pT2, G3			
	9	48/Ч	UC pTa, G1	5	140	ACC→ACT
	10	42/Ж	UC pTa, G1			
Група II	11	48/Ч	UC pTa, G1	7	259	GAC→GAT
	1	28/Ж	UC pTa, G2			
	2	31/Ж	UC pT1, G2			
	3	33/Ж	UC pT1, G3	5	175	CGC→GAT
	4	38/Ж	UC pTa, G1	5	178	CAC→CAT
	5	41/Ч	UC pTa, G2			
	6	48/Ч	UC pT3, G3			
	7	52/Ч	UC pTa, G1			
	8	45/Ч	UC pT1, G2			
	9	45/Ч	UC pTa, G2			
	10	50/Ч	UC pT1, G2			
	11	45/Ч	UC pT1, G2			
	12	31/Ж	UC pT1, G2			
	13	45/Ч	UC pT1, G2			
	14	45/Ж	UC pT1, G2			
	15	44/Ч	UC pT1, G3	5	142	CCT→CTT
	16	47/Ч	UC pTa, G2			
	17	47/Ч	UC pTa, G2			
	18	50/Ч	UC pTa, G2			

UC — уротеліальний рак; SCC — плоскоклітинний рак

Результати проведеного дослідження уротеліального раку, що розвинувся в осіб, які мешкали на забруднених радіонуклідами регіонах України після аварії на ЧАЕС, показали

достовірно меншу розповсюдженість мутацій гену *p53* (в 16,7% спостережень) в порівнянні з контрольною групою (54,5%).

Але, результати імуногістохімічного аналізу виявили в цих групах однакову тенденцію до пошкодження гену *p53*.

До цього часу в літературі відсутня інформація про молекулярні особливості раку сечового міхура в зв'язку із аварією на ЧАЕС. Існує єдина робота Yamamoto, A. Romanenko et al. [1], в якій аналогічному мутаційному аналізу гена *p53* підлягав уротелій сечового міхура з явищами "чорнобильського циститу", де було виявлено дуже високий відсоток (53%) мутацій гену *p53*. Подібна невідповідність результатів, отриманих у зазначеній роботі з нашими (всього 16,7% мутацій гену *p53*), можливо, пов'язана з гістологічними розбіжностями досліджуваних препаратів. Якщо у наведеній роботі д-ра Yamamoto et al. [1] об'єктом дослідження були осередки дисплазії CIS, то в даному дослідженні — вже зформований первинний рак сечового міхура.

Із загальної кількості 29 досліджених пухлин більшість належали до стадії PTa або PT1. Рівень градації диференціації пухлин в обох групах був аналогічним, тому розбіжності в розповсюдженості мутацій гену *p53* демонструють саме різні молекулярні особливості канцерогенезу сечового міхура до та після аварії на ЧАЕС.

Необхідно зазначити, що частота мутацій гену p53 у новоутвореннях контрольної групи I відповідала загальновідомому рівню мутацій цього гену в уротеліальних раках сечового міхура, які були описані раніше багатьма авторами.

Що стосується аналогічних уротеліальних раків з групи II від осіб, що мешкають на забруднених радіонуклідами регіонах України, то частота мутацій гену *p53* у них, як зазначалось, була значно нижчою.

Як відомо, хронічне запалення може призвести до розвитку раку. Прикладом слугують хронічні інфекційні запалення, що викликаються Shistosoma haematobium (вони являються ендемічними в деяких країнах), які призводять до розвитку раку сечового міхура. Крім того, останні роботи свідчать також про можливість розвитку раку в людей на фоні оксидативного стресу, індукованого хронічним запаленням.

Наші попередні дослідження, які виявили пряму кореляційну залежність між розвитком в сечовому міхурі змін, які відповідають атиповому радіаційному циститу ("чоробильському циститу") і накопиченням у цих же хворих радіонуклідів ^{137}Cs в сечі, підтверджують цю гіпотезу [2].

Проблема біологічного ефекту хронічного довгострокового впливу малих доз іонізуючого опромінення і його зв'язок із хронічним запаленням та наступним канцерогенезом викликає в останні роки особливу увагу дослідників [3], тим більше, що доведена можливість прямої індукції оксидативного стресу шляхом безпосереднього пошкодження іонізуючим опроміненням ДНК [4].

Очевидно, оксидативний стрес, який розвивається в уротелії сечового міхура, під хронічним впливом малих доз іонізуючого опромінення, витісняє на другий план генетичні зміни ДНК, і являється промотором в розвитку раку сечового міхура в осіб, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України.

Таким чином, наші дані демонструють можливі різні шляхи канцерогенезу сечового міхура після аварії на ЧАЕС, які базуються на різній розповсюдженості мутацій гену *p53* порівняно з аналогічними пухлинами до аварії. Однак, головна молекула, що відіграє провідну роль в етіології раку сечового міхура з таким специфічним етіологічним базисом, в даному дослідженні виявлена не була. Необхідні наступні дослідження з іншими канцер- залежними генами, які допоможуть розкрити цей новий молекулярний шлях розвитку раку сечового міхура.

Розроблені молекулярно-генетичні основи патогенезу раку нирки, вперше описаного нами "чорнобильського циститу", а відповідно і радіаційного канцерогенезу в сечовому міхурі в осіб, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, стали основою критеріїв для ранньої діагностики, прогнозування клінічного перебігу захворювання у кожного конкретного хворого, а також рекомендовані і впроваджені при розробці нових оптимальних схем та алгоритмів профілактики і лікування зазначених захворювань.

Дія низьких рівнів опромінення на передміхурову залозу

Рак передміхурової залози посідає друге місце серед онкоурологічних захворювань чоловіків і досягає 37%. За даними епідеміологічного відділу Інституту урології АМН України, за роки після Чорнобильської катастрофи в Україні відзначається значне зростання захворюваності на рак передміхурової залози з 12,0 випадків у 1989 році до 25,8 випадків на 100 000 чоловічого населення у 2005 році.

Після аварії на ЧАЕС, як відомо, більш ніж 10 мільйонів осіб проживають на забруднених радіонуклідами територіях і протягом вже 20 років зазнають впливу малих доз іонізуючого опромінення (ІО). Як відомо, ^{137}Cs та ^{134}Cs складають 80–90% внутрішньої радіоактивності у людей, які зазнають впливу малих доз ІО. Головним шляхом виведення цих радіонуклідів є нирки, 90% більш мобільного депо радіоактивного ^{137}Cs концентрується в сечі [5]. У хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України, в сечовому міхурі акумулюється залишкова сеча, яка містить радіонукліди ^{137}Cs. Таким чином, у осіб - мешканців забруднених радіонуклідами територій України, гиперплазована передміхурова залоза являє собою мішень подвійної дії малих доз ІО. З одного боку - як частина усього організму, а з іншого - як орган, розташований близько до сечового міхура. Теоретично добре відомо, що малі дози ІО містять у собі такий самий ризик розвитку раку, як і великі дози [6]. Тому все вищесказане обгрунтовує можливість розглядати хворих на ДГПЗ, які багато років зазнають впливу малих доз ІО, як групу ризику щодо розвитку раку передміхурової залози. Комплексне клінічне, гістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження тканани ДГПЗ у 168 хворих, прооперованих (відкрита трансвезікальна простатектомія) в Інституті урології АМН України за період 1992–1998 років, а також у 1984 році, було проведено на базі урологічних відділень та лабораторії патоморфології Інституту урології у Києві, 1-му відділі Патології Медичного Університету ім. Семмельвейса у Будапешті, Угорщина (зав. відділом проф. Bela Szende, MD), а також у Відділі Урології Національного Університету штату New York у Сиракузі, США (зав відділом, проф. Gabriel Haas, MD).

До групи І, контрольної, ввійшли 45 хворих на ДГПЗ, яких було прооперовано до аварії на ЧАЄС у 1984 році. Групу ІІ склали 47 хворих, що після аварії на ЧАЄС проживали в місті Києві (рівень територіального забруднення м. Києва за ^{137}Cs коливається від 0,5 до 8 Кі/км^2, [7]). До групи ІІІ увійшли 76 хворих на ДГПЗ, які проживають на забруднених радіонуклідами, внаслідок аварії на ЧАЕС, територіях України. Дані територіального забруднення зазначених територій наведено згідно з документом "Дозиметрична паспортизація населених пунктів України, які підпали під радіоктивне забруднення після Чорнобильської аварії", 1993 р.

Середній вік досліджуваних хворих суттєво не відрізнявся за трьома групами. Найчастише ДГПЗ зустрічалася у діапазоні 62–69 років.

Враховуючи шляхи метаболізму довгоживучого радіонукліду ^{137}Cs, який є основним джерелом радіоактивності після аварії на ЧАЕС, проведено радіометрію добової сечі хворих груп ІІ та ІІІ. Встановлено, що середні показники радіаційної забрудненості сечі між групами хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України та в м.Києві, достовірно не відрізнялися (3,22±1,90 Бк/л

та 1,14±0,43 Бк/л відповідно; p>0,05) [8]. Не виявлено кореляцій між рівнем ^{137}Cs у сечі досліджуваних, показниками радіоактивності забрудненості місця їх проживання і значенням сумарної ефективної еквівалентної дози опромінення. Крім виявлених радіонуклідів ^{137}Cs у сечі хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають в м. Києві, ще одним доказом того, що вони, як і мешканці забруднених радіонуклідами територій України, зазнали хронічного впливу малих доз іонізуючого опромінення, було визначення показників сумарного опромінення людини, котрі, однак, відрізнялися від показників хворих групи III (19,02±2,26 нКі та 32,20±8,62 нКі відповідно; p>0,05 t=1,479). Таким чином, наявність радіонуклідів ^{137}Cs в організмі хворих — мешканців м. Києва, а також радіоактивна забрудненість їхньої сечі, дозволяє вважати цю категорію хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози за контингент таких, що зазнали хронічного впливу малих доз іонізуючого опромінення.

У тканині передміхурової залози трьох груп дослідження визначалися моно- і мультифокальні осередки простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН). ПІН — це термін, який з 1987 року вживається онкопатологами для характеристики диспластичних змін епітелію передміхурової залози, які розцінюються як передракові.

ПІН діагностовано у тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози хворих трьох груп дослідження, але частота її виявлення в групі хворих-мешканців м.Києва та у групі хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, значно перевищувала частоту виявлення ПІН в контрольній групі (29,79%, 35,53% та 15,55% відповідно; p<0,05). Між групами хворих-мешканців забруднених територій та мешканців м. Києва достовірної різниці в частоті виявлення ПІН не визначено (p>0,05). Встановлено, що відсоток випадків ПІН низького ступеню у групі хворих з забруднених радіонуклідами територій майже в 5 разів перевищував аналогічний показник контрольної групи (відповідно 19,74% та 4,44%). Відсоток діагностованої ПІН високого ступеню в обох досліджуваних групах — серед мешканців м. Києва та забруднених радіонуклідами територій, достовірно вищий у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи (p<0,05).

В результаті проведеного морфологічного дослідження тканини доброякісної гіперплазії передміхурової залози 168 хворих, у групі мешканців із забруднених радіонуклідами територій було діагностовано диспластичні зміни епітелію передміхурової залози, які являли собою атипову аденоматозну гіперплазію (ААГ). Виявлення у тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози ААГ, що має багато спільних гістологічних ознак з аденокарциномою передміхурової залози і яку відносять до факультативного передраку, за даним деяких дослідників [9], підвищує вірогідність малігнізації передміхурової залози.

Деяких змін у порівнянні з контрольною групою дослідження зазнала строма доброякісної гіперплазії передміхурової залози хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України та у м. Києві. Хронічний запальний процес, який відзначався помірною виразністю, супроводжував доброякісну гіперплазію передміхурової залози у 68,41% хворих із забруднених радіонуклідами територій України та у 61,70% хворих — мешканців м. Києва, що суттєво відрізняється від такого показника в контрольній групі (48,88%). Крім того, у 52,63% спостережень групи хворих із забруднених радіонуклідами територій та у 12,77% випадків групи хворих — мешканців м. Києва, у стромі передміхурової залози спостерігалися явища склерозу, фіброзу та гіалінозу, які переважали над лімфоїдноклітинною інфільтрацією. Кровоносні судини мали потовщену стінку та звужений просвіт. Визначалась виразна дилятація із значними ділянками крововиливів.

Високий відсоток ПІН, а також особливості хронічного запального процесу з переважанням судинних і стромальних змін у хворих II та III груп дослідження, а також наявність осередків ААГ у тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози хворих — мешканців

забруднених радіонуклідами територій, вказує на можливий вплив якогось фактору, що підвищує проліферативну активність епітелію передміхурової залози. Враховуючи однорідність усіх трьох груп дослідження, місце проживання хворих і особливо наявність радіонуклідів ^{137}Cs в усьому організмі, і, зокрема, в сечі хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях та в м. Києві, ми вважаємо за такий фактор хронічну дію малих доз іонізуючого опромінення.

Визначення маркерів проліферації та пухлинних маркерів дозволило зробити висновок про приховані молекулярно-генетичні події, які виявляються у зміні проліферативної активності епітелію передміхурової залози. Експресія в ядрах епітеліоцитів проліферативного клітинного ядерного антигену — PCNA, вказувала на клітини, залучені у процес поділу. Спостерігалося достовірне підвищення, у порівнянні з контрольною групою (2,65±0,41%), індексу експресії PCNA в тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози хворих — мешканців радіаційно забруднених територій та м. Києва ($p<0,001$), що вказує на високу проліферативну активність епітелію передміхурової залози цих хворих. Індекси експресії цього маркеру проліферації суттєво не відрізнялися між хворими II та III груп дослідження (3,51±0,36% та 3,79±0,29% відповідно; $p>0,05$).

Оцінка активності ядерцевих організаторів, яка визначалася за кількістю гранул Ag-NORs протеїнів — маркерів транскрипції ДНК, також дозволила опосередковано судити про активність проліферації епітелію при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Епітелій хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які склали II та III групи, характеризувався дещо підвищеною активністю ядерцевих організаторів, тобто, вищою проліферативною активністю у порівнянні з I контрольною групою дослідження (1,67±0,18%, 1,58±0,32% та 1,48±0,21% відповідно; $p>0,05$).

Такі самі закономірності у підвищенні проліферативної активності епітелію передміхурової залози хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях та у м. Києві, простежувались в осередках простатичної інтраепітеліальної неоплазії (індекс експресії PCNA 12,02±1,62%, 9,22±0,77% та 7,07±0,52% відповідно; $p<0,001$, активність ядерцевих організаторів 6,92±1,43%, 6,53±0,95% та 4,41±1,18% відповідно; $p>0,05$), яка характеризувалась достовірно ($p<0,001$) більшою експресією PCNA та активністю ядерцевих організаторів. Прогресивне підвищення проліферативної активності епітелію як доброякісної гіперплазії передміхурової залози, так і ПІН, пояснюється впливом малих доз іонізуючого опромінення, що протягом багатьох років зазнавали на собі досліджувані пацієнти.

Експресія пухлинного маркеру — стійкого типу протеїну *p53*, спостерігалась у ядрах деяких базальних клітин ПІН у тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози хворих усіх трьох груп дослідження. Відомо, що базальні клітини являють собою стовбурові клітини епітелію передміхурової залози [10]. Тому, епігенетичні зміни протеїну *p53*, що спостерігалися, тобто структурні зміни білка, які мімікрують мутантний тип *p53* та відображають пошкодження в експресії генетичної інформації на рівнях транскрипції, трансляції або посттрансляції [11], згідно теорії Фіалкова (теорія канцерогенезу "стовбурова клітина"), свідчать про те, що під впливом деякого чинника, спрямованого на ці стовбурові клітини-мішені, вони перетворилися на ініційовані клітини фази промоції канцерогенезу, які не здатні до кінцевої диференціації.

Відзначалося значне і достовірне підвищення індексу експресії *p53* в осередках ПІН хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях, у порівнянні з контрольною групою (відповідно 23,76±1,00% та 12,40±0,64%). Істотною різницею у відсотку *p53*-позитивних клітин, у порівнянні з контролем, характеризувалися також тканини передміхурової залози у вогнищах ПІН хворих — мешканців м. Києва (індекс експресії протеїну *p53* становив 14,40±0,20%; $p<0,001$). Можна припустити, що таке значне збільшення клітин,

які експресували епігенетично змінений стійкий тип протеїну *p53*, вказує на запуск механізму канцерогенезу, на знаходження цих клітин у фазі промоції та на неминуче настання фази прогресії канцерогенезу. Епігенетичними змінами протеїну *p53* пояснюється також відсутність протеїну bax, для вироблення якого необхідний зв'язок промотору його гену *Bax* із *WT p53* [12].

На нашу думку, спроможність малих доз іонізуючого опромінення виступати у ролі ініціатора канцерогенезу, викликати епігенетичні зміни протеїну *p53*, внаслідок яких він втрачає властивості "варти геному", спричиняти промоцію ініційованих клітин та призводити їх до фази прогресії канцерогенезу — пояснює збільшення частоти передраку у тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози, підвищення проліферативної активності епітелію передміхурової залози, а також значне підвищення експресії протеїну *p53* в осередках ПІН у хворих, які зазнавали та продовжують зазнавати їхнього тривалого та регулярного впливу.

Як відомо, стовбурові клітини епітелію передміхурової залози надзвичайно чутливі щодо радіаційного впливу [13]. У відповідь на пошкодження їх ДНК, вони починають експресувати *WT p53*, що призводить до транскрипційної активації цілого ряду генів, залучених до зупинення клітинного циклу у фазі G_1 для репарації пошкодженої ДНК. Слід зазначити, що не у всіх клітинах простатичної інтраепітеліальної неоплазії спостерігалася посттрансляційна модифікація протеїну *p53*. В частині *p53*-негативних стовбурових клітин спостерігалася і світлооптично, і гістохімічно (шляхом гістохімічного визначення кінців фрагментованої ДНК) апоптозна клітинна смерть. Відзначалось значне підвищення, у порівнянні з контрольною групою, апоптозного індексу в тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози хворих — мешканців забруднених радіонуклідами територій України та м. Києва (відповідно 0,05±0,03%, 3,96±1,32% та 2,64±0,95%; $p<0,001$). Більш ніж у 20 разів збільшилась кількість клітин, що підпали під апоптозну програму смерті в осередках ПІН хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, у порівнянні з аналогічними хворими контрольної групи (відповідно 10,21±4,44% та 0,44±0,38%). Істотно відрізнялися між собою також показники апоптозного індексу в групах хворих - мешканців м. Києва та контрольної групи (відповідно 3,15±0,99% та 0,44±0,38%; $p<0,05$). Слід зазначити, що більшість клітин, які зазнали апоптозу, були розташовані у базальному шарі, тобто, вони являли собою стовбурові клітини епітелію передміхурової залози.

Запуск апоптозної програми смерті у стовбурових епітеліальних клітинах внаслідок впливу малих доз іонізуючого опромінення добре відомий з робіт Поттена, який відкрив ще одну рису малих доз радіації — індукувати апоптоз [14]. Ми вважаємо, що підвищення апоптозного індексу у тканині передміхурової залози хворих досліджуваних груп пояснюється відомими з літератури [15–17] біохімічними процесами, які розгортаються у клітині під впливом малих доз радіації. Це: 1) активація ферменту ДНК-ендонуклеази, яка відповідальна за утворення вторинного посередника апоптозу та за збільшення надходження іонів позаклітинного кальцію до клітини; 2) активація протеїнкінази, яка пошкоджує клітинні мембрани, гідролізуючи їхні фосфоліпіди; 3) поява вільних радикалів кисню, які активізують фосфоліпази, внаслідок чого відбувається пероксидація ліпідів клітинної мембрани; 4) супресія вироблення протеїну bcl-2.

Збільшення апоптозу в тканині доброякісної гіперплазії передміхурової залози можна розцінити як захисний механізм проти ініціації епітеліоцитів малими дозами іонізуючого опромінення, а значне збільшення цього феномену запрограмованої клітинної смерті в осередках ПІН хворих досліджуваних груп — як перешкоду на шляху проходження ініційованих стовбурових клітин із фази промоції до фази прогресії канцерогенезу.

Певно, апоптоз є єдиним позитивним моментом, захисною відповіддю на хронічний тривалий вплив малих доз радіації на епітелій, що підтверджується фактом відсутності на

час спостереження раку передміхурової залози у тканині всіх (131) досліджених хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України та у м. Києві.

Підбиваючи підсумки, слід зазначити що за даними сумарного опромінення людини та радіометрії, хронічного і тривалого впливу іонізуючого опромінення зазнали і продовжують сьогодні зазнавати хворі на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають не лише в офіційно зазначених як забруднені радіонуклідам, внаслідок аварії на ЧАЕС територіях України, а й мешканці м. Києва. Враховуючи визначені у ході проведеного нами дослідження, морфологічні і проліферативні зміни доброякісної гіперплазії передміхурової залози та простатичної інтраепітеліальної неоплазії, які можна охарактеризувати як променевий патоморфоз, нами пропонується відносити зазначений контингент до категорії хворих із потенційно високим ризиком виникнення раку передміхурової залози.

Висновки:

1. Виявлена чітка тенденція росту захворюваності на НКР та уротеліальний рак (УР) сечового міхура на забруднених радіонуклідами територіях (ЗРТ) зі зміною біологічних властивостей пухлин, що свідчить про наявність їх екологічного патоморфозу в Україні після Чорнобильської катастрофи.

2. Підвищення проліферативної активності та агресивності, що супроводжується гіперекспресією K-ras та PCNA в НКР, особливо у хворих з ЗРТ, в сполученні з виявленням у них ознак хронічної радіаційної нефропатії в перитуморальній нирковій тканині, корелює з тривалістю радіаційного опромінення та підтверджує можливість впливу хронічного, але постійного впливу низьких доз іонізуючого випромінювання (ІВ) на процеси канцерогенезу в нирці.

3. Виділена нова гістологічна форма нефропатії: "радіаційна склерозуюча проліферативна атипова нефропатія" (РСПАН), що розвивається у поєднанні з осередками тубулоепітеліальної ядерної атипії та раку *in situ* в перитуморальній нирковій тканині в осіб, що проживають на ЗРТ (підтверджено "Свідоцтвом про державну реєстрацію прав автора на твір ПА №4914, 2001 р.).

4. Доведено, що постійний пролонгований оксидативний стрес, індукований тривалою дією малих доз ІВ на НКР в осіб, що проживають на ЗРТ, може відігравати важливу та провідну роль у розвитку пухлинної прогресії через деструкцію внутрішньоклітинних трансдукційних сигнальних систем, що супроводжується інактивацією переважно $p16^{INK4A}/p53$ пасажу.

5. Промоторна гіперметиляція гена $p14^{ARF}$ у перитуморальній нирковій тканині пояснюється виникненням регуляторних порушень у фазі G_1-S клітинного циклу, що сприяє розвитку передракових змін у нирці та прогресії НКР.

6. Хронічна, але регулярна та постійно діюча активація *INK4A/ARF* локуса на хромосомі 9p21, який є мішенню для оксидативного стресу, в свою чергу викликає активацію p38МАРК сигнального каскаду та спричинює пошкодження і втрату функцій контрольно-пускових пунктів (check-points) клітинного циклу з наступним порушенням контролю за процесами мітотичного поділу клітини, що у кінцевому результаті призводить до її злоякісної трансформації.

6. Молекулярні промотори та інгібітори апоптозу є мішенню дії малих доз ІВ в умовах тривалого та хронічного впливу ІВ при нирковоклітинному канцерогенезі.

7. Хронічний тривалий (понад 19 років) вплив малих доз ІВ на уротелій сечового міхура призводить до розвитку вперше описаного нами хронічного проліферативного атипового циститу з великими зонами склерозу та підвищеним ангіогенезом в lamina propria, а також множинними осередками дисплазії та раку *in situ* уротелію, що отримав назву "чорнобильського циститу".

8. В патогенезі "чорнобильського циститу" на його початкових стадіях відмічається стійке підвищення рівня експресії *p53*, циклін D1, PCNA, mdm2 та $p21^{WAF1/cip1}$, що супроводжується активацією p38МАРК сигнального каскаду, акумуляцією поліпептидів (субодиниць) транскрипційного ядерного фактору NF-κB, а також появою специфічних мутацій гена *p53* з перевагою переміщень G:C на A:T у CpG динуклеотидах в кодоні 245 екзонів 4–7 у 53% хворих з явищами "чорнобильського циститу".

9. Гіперекспресія 8-OHdG, iNOS та COX_2 в уротелії сечового міхура у хворих з "чорнобильським циститом" підтверджує важливе значення оксидативного стресу в його патогенезі.

10. Доведений зв'язок між оксидативним стресом, індукованим тривалим безперервним впливом малих доз ІВ на уротелій сечового міхура, та вираженою активацією репаративних процесів у ДНК, в якості ранньої відповіді у вигляді адаптаційної спроби відновити клітинний гомеостаз. Однак, репарація пошкодженої ДНК (обидва її шляхи — ексцизійна нуклеотидна репарація та ексцизійна репарація основ), особливо в зонах дисплазій та раку *in situ* уротелію, виявилась неефективною та неспроможною, і тому її скоріше треба оцінювати як процес, що сприяє канцерогенезу.

11. Цитокіни клітинних мембран, зокрема трансформуючий фактор росту (TGF-β1), а також міжклітинні з'єднання в уротелії сечового міхура, які відповідають за паракрин/аутокринну сигналізацію (через β-катенін/Е-кадхерин комплекси) є ранньою мішенню при постійній довготривалій дії малих доз ІВ.

12. Гіперекспресія рецепторів факторів росту (FGFR3, EGFRI та EGFR2neu), а також парадоксальне накопичення компонентів убіквітин- та SUMO-залежних процесів внутрішньоклітинного протеолізу білків підтверджують наявність молекулярних пошкоджень, як у системі регуляції ауто- та паракринного внутрішньоклітинного протеолізу білків з наступною аберантною регуляцією клітинного циклу, що в свою чергу призводить до форсованої клітинної трансформації, промоції та пухлинної прогресії.

13. Розроблені молекулярно-генетичні основи патогенезу РСПАН, раку нирки, вперше описаного нами "чорнобильського циститу", а відповідно, і радіаційного канцерогенезу в сечовому міхурі в осіб, що тривалий час (близько 20 років) проживають на забруднених радіонуклідами територіях України, були покладені в основу запропонованих нами критеріїв для ранньої діагностики, індивідуального прогнозування клінічного прояву захворювання, а також рекомендовані та впроваджені при розробці нових оптимальних схем та алгоритмів профілактики та лікування вказаних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Specific p53 gene mutations in urinary bladder epithelium after the Chernobyl accident / *S. Yamamoto, A.Romanenko, M.Wei et al.* // Cancer Research. — 1999. — Vol. 59. — P. 3606–3609.
2. DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine / *A.Romanenko, K.Morimura, M.Wei et al.*// J. Urology. — 2002. — Vol. 168. — P. 973–977.
3. *Clarke R.H.* Control of low-level radiation exposure: what is the problem and how can it be solved? // Health Phys. — 2001. — Vol. 80. — P. 391–396.
4. *Loft S., Poulsen H.E.* Cancer risk and oxidative DNA damage in man // J. Mol. Med. — 1996. Vol. 74. P. 297–312.
5. *Richmond C.R.* Accelerating the turnover of internally deposited radiocesium // Diagnosis and treatment of deposited radionuclides / *Eds. H.A.Kornberg, W.D. Norwood.* - Battelle-Northwest Richland: Excerpta Medica Found., 1968. — P. 315–325.
6. *Cohen S.M., Ellwein L.B.* Genetic errors, cell proliferation and carcinogenesis. — Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 6493–6505.
7. *Raes F., De Cort M., Graziani G.* Multi-fractal nature of radioactivity deposition on soil after the Chernobyl accident // Health Phys. — 1991. — Vol. 61. — P. 271–274.
8. Дозиметрична паспортизація населених пунктів України, які підпали під радіоктивне забруднення після Чорнобильської аварії. — 1993.

9. *Sakr W.A., Grignon D.J. Haas G.P.* Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 30. — P. 138–145.
10. *De Marzo A.M., Nelson W.G., Meeker A.K., Coffey D.S.* Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells // J. Urol. — 1998. — Vol. 160. — P. 2391–2392.
11. *Woloschak G.E., Chang-Liu C.M., Panozzo J., Libertin C.* Low doses of neutrons induce changes in gene expression // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 138. — P. 56–59.
12. *Miyashita T., Reed J.C.* Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of human bax gene // Cell. — 1994. Vol. 80. — P. 293–299.
13. *Bonkhoff H.* Role of the basal cells in premalignant changes of the human prostate: a stem cell concept for the development of prostate cancer // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 30. — P. 201–205.
14. *Potten C.S., Merrit A., Hall P., Farada A.* Characterization of radiation-induced apoptosis in the small intestine and its biological implications // Int. J. Radiat. Biol. - 1994. — Vol. 65. — P. 71–78.
15. *Lu Q.L., Abel P., Foster C.S., Lalani E.* Bcl-2: role in epithelial differentiation and oncogenesis // Hum. Pathol. — 1996. — Vol. 27. — P. 102–112.
16. *Tanuma S.* Molecular mechanisms of apoptosis. Apoptosis in normal development and cancer. — London: Taylor&Francis, 127–171, 1996.
17. *Vincent P.C.* Apoptosis and the assessment of radiation injury // Stem Cells. — 1995. — Vol. 13. — P. 153–164.

22.8. СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Інтегральний антропологічний підхід в медицині дозволяє осмислити і оцінити механізми взаємного обтяження хвороб внутрішніх органів і порожнини рота.

А.І. Кірсанов, 1999 р.

В силу ембріопатогенетичних і анатомотопографічних особливостей органи і тканини порожнини рота закономірно відтворюють рівень запальних, дистрофічних чи проліферативних процесів організму. Внаслідок цього у випадках негативного впливу ушкоджуючого чинника у них відбуваються біофізичні зміни та неспецифічні адаптативні реакції, що залежать від резистентності самого організму [1].

Одним із вагомих чинників, здатних ініціювати патологічні процеси в організмі людини є іонізуюче випромінювання (ІВ). В наукових джерелах накопичена доволі значна кількість матеріалу, що стосуються безпосереднього впливу гострого опромінення на порожнину рота. Це пов'язано з наслідками бомбардувань міст Хіросіми і Нагасакі, а також із застосуванням променевої терапії злоякісних новоутворень. Численні дослідження на цій царині свідчать про наявність тяжких уражень твердих тканин зуба, пародонту, що виникають у ранні терміни після опромінення. Патологічні зміни в порожнині рота проявляються у вигляді радіонекрозів твердих тканин зуба, швидко прогресуючих уражень пародонту з утворенням патологічних кишень, гнійним ексудатом і значною рухомістю зубів та виразково-некротичними стоматитами [2–4].

Віддалені радіаційні ефекти в тканинах і органах порожнини рота, як і в інших системах організму, характеризуються перевагою дистрофічних процесів. Частота і перебіг захворю-

вань слизової оболонки, пародонту та зубів залежать не тільки від дози опромінення, але й від соматичної патології. Значну роль відіграють також додаткові місцеві подразники, зокрема пломби, протезні конструкції, незадовільна гігієна порожнини рота, шкідливі звички (паління, закушування губи та ін.) [5].

Метою роботи стало вивчення впливу соматичної патології і протезних конструкцій на стоматологічний статус хворих із середніми і великими дозами опромінення в анамнезі.

Під час дослідження обстежено 89 хворих (чоловіки віком 32–72 роки) — пацієнтів відділення радіоіндукованої і загальної професійної патології Інституту клінічної радіології НЦРМ АМН України. Із загальної кількості обстежених 38 — реконвалесценти гострої променевої хвороби (ГПХ) I–III ступенів тяжкості (1986 р.), 25 зазнали опромінення в діапазоні доз 1–2 Гр без кістково-мозкового синдрому, 26 — в діапазоні доз 0,5–1,0 Гр. Групу порівняння склали 35 практично здорових чоловіків, мешканців м. Львова.

Стоматологічне обстеження включало просту і розширену стоматоскопію. Розповсюдженість запалення оцінювали за допомогою індексу ПМА, інтенсивність — пробою Шиллєра-Писарєва, ексудат пародонтальних кишень (при його наявності) — якісною реакцією з бензидином, стійкість капілярів — за методом В.І. Кулаженка. Клінічний стан кісткової тканини діагностували методом рентгенівського обстеження; морфофункціональні зміни ясенного краю — за допомогою мікроскопу "Аксіофот" фірми "Карл Цейс" (Німеччина); вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — за загальноприйнятими методиками [6–8].

Під час обстеження всі ліквідатори наслідків на ЧАЕС скаржились на сухість у порожнині рота, підвищену спрагу, металевий присмак, періодичну кровоточивість ясен, відчуття оскомини на зубах. В анамнезі — гіперестезія зубів, випадіння пломб, помутніння і перелом зубних коронок, сколи емалі. Хворі, які користувалися знімними протезами, стверджували, що змушені змінювати протезні конструкції (в середньому через 2,5–3 роки) у зв'язку з атрофією протезного ложа. При наявності у порожнині рота сталевих конструкцій (особливо з нітрид-титановим покриттям) пацієнти скаржились на прискорене розхитування опорних зубів упродовж 1,5–3,5 років після протезування.

При клінічному обстеженні хворих з радіаційною травмою в анамнезі ми встановили, що слизова оболонка порожнини рота віддзеркалює не лише ознаки дії іонізуючого випромінювання, але й загальносоматичну патологію. Результати зовнішньо-ротового огляду свідчили про сухість червоної облямівки губ. Найчастіше вона бліда, з ділянками підвищеного зроговіння, кірочками або тріщинами по середній лінії, інколи десквамацією по лінії Кляйна. Слизова оболонка порожнини рота суха, анемічна, місцями стоншена, з вираженим судинним рисунком. Характерним для таких хворих була наявність різко вираженої застійної гіперемії перехідної згортки порожнини рота, як результат довготривалого компенсаторного розширення артеріол і венул (рис. 22.32, див. кольорову вклейку). У віддалені терміни після дії високих доз іонізуючого випромінювання дещо зросла частота захворювань на лейкоплакію та червоний плоский лишай, які характеризуються торпідністю до лікування.

Зміни язика здебільшого відображали патологію системи травлення. У більшості хворих язик набряклий, з відбитками зубів, гіпертрофованими сосочками і сіро-жовтим нальотом на спинці (рис. 22.33, див. кольорову вклейку), що свідчить про наявність захворювань шлунка з підвищеною кислотністю. Інколи у пацієнтів діагностували атрофічний глосит, властивий для гіпосекреторних станів шлунка.

Морфологічна картина слизової оболонки порожнини рота у віддалені терміни після дії іонізуючого випромінювання показала дистрофію і поліморфізм клітин епітеліальної верстви, а також атрофію і фіброз сполучнотканинної строми. В епітеліальній верстві спостерігають явища гіперкератозу, дистрофії. Ділянки надмірного зроговіння чергувалися із зонами стоншеного епітелію із сплющеними витягнутими ядрами (рис. 22.34, див. кольорову

вклейку). У структурі власне слизової оболонки переважали зміни, характерні для атрофії та хронічного продуктивного запалення (рис. 22.35, див. кольорову вклейку). Поряд із ділянками надмірного стоншення наявні прояви набряку, інфільтрації та фіброзу сполучнотканинної верстви, а також скупчення лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів. Пучки колагенових волокон дезінтегровані за типом мукоїдного набряку або з ознаками склеротичних змін (рис. 22.36, див. кольорову вклейку). Із зниженням механічної стійкості капілярів підвищується схильність судин до утворення петехій. Водночас різко зменшилося число функціонуючих капілярів. Для більшості судин слизової оболонки порожнини рота характерні явища гіаліноз, склерозу їх стінок та периваскулярних просторів. Деякі гемокапіляри з ознаками стазу чи тромбозу. За таких умов у слизовій оболонці виникає тканинна гіпоксія, погіршення трофіки тканин і поступове їх відмирання.

Під час клінічного обстеження хворих з радіаційною травмою в анамнезі було виявлено зміни твердих тканин зубів, здебільшого дистрофічного характеру. Каріозні процеси є вторинними і, як правило, ускладнюють перебіг первинних уражень (рис. 22.37, див. кольорову вклейку). Найпоширенішою патологією у людей, які зазнали впливу високих доз іонізуючого випромінювання, є патологічне стирання зубів I–III ступенів тяжкості — 78% (рис. 22.38, див. кольорову вклейку), клиноподібні дефекти — 71%, ерозії та тріщини — відповідно 39% та 60% обстежених нами хворих.

Структурні особливості зубів після опромінення залежать від ділянки спостереження і глибини та активності патологічного процесу. При морфологічному дослідженні в ділянці візуально незміненої вестибулярної поверхні помітні мікротріщини, які розташовані в різних напрямках, а також вогнища уражень у вигляді ерозій (рис. 22.39). У цих зонах знижена кількість органічного компоненту, в результаті чого стають видимими контури призм. Виступаючі закінчення призм утворюють нерівний рельєф поверхні зуба, створюючи ретенційні пункти для затримки зубного нальоту.

У ділянках стоншеного емалевого покриву стають видимими множинні крапкові утвори. Мікроскопія таких ділянок показала, що на тлі оптично незміненої емалі вирізняються кратероподібні вогнища деструкції з великою кількістю фібрилярних структур (рис. 22.40). По периметру вони оточені віночком гіпермінералізації з окремими скупченнями емалевих



Рисунок 22.39 — Мікрофото вестибулярної поверхні емалі зуба з дозовим навантаженням. ×400

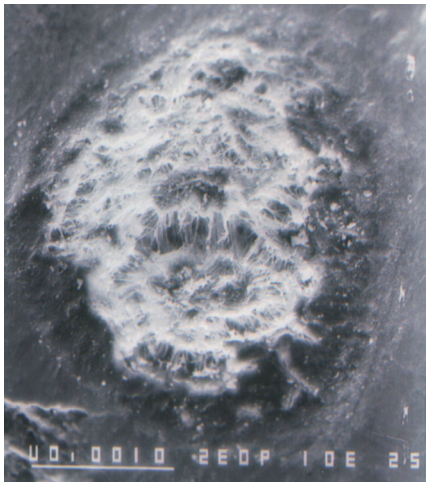


Рисунок 22.40 — Мікрофото пришийкової ділянки вестибулярної поверхні емалі зуба з дозовим навантаженням. ×300

призм. Фібрили належать патологічно зміненому дентину, що виходить на поверхню внаслідок руйнування емалевих призм. У зв'язку з тим, що органічна субстанція дентину становить 26–28% і складається переважно з білка колагену, вона характеризується підвищеною чутливістю до радіаційного впливу. Волоконні структури потовщені, кількість їх збільшена, у периферійних ділянках ураження вони переплітаються у вигляді сітки.

Клінічні прояви в тканинах пародонту ліквідаторів істотно відрізняються від показників контрольної групи і залежать від наявності у порожнині рота незнімних ортопедичних конструкцій. При обстеженні учасників ліквідації наслідків аварії, які зазнали впливу ІВ в діапазоні доз 0,5–2,0 Гр і не користуються протезними конструкціями, діагностовано перевагу дистрофічних процесів (рис. 22.41, див. кольорову вклейку), вираженість яких корелювала із дозовим навантаженням. У пацієнтів наявний атрофічний гінгівіт, пародонтоз I–III ступенів тяжкості. Індекс ПМА — 35,65±0,95 ($p<0,01$), проба Кулаженка — 9±0,33 ($p<0,01$).

Огляд хворих із незнімними протезами засвідчив активізацію запального процесу в пародонті. Особливо виражені зміни у осіб із штамповано-паяними та пластмасовими конструкціями (рис. 22.42, див. кольорову вклейку). У них діагностовано хронічний генералізований або локалізований пародонтит I–III ступеней тяжкості. Складність його перебігу зростала відповідно до часу користування протезами. Біля опорних зубів наявний дифузний симптоматичний гінгівіт у стадії загострення, пародонтальні кишені до 6–8 мм, горизонтальна резорбція альвеолярної кістки, рухомість зубів I–III ступенів. Індекс ПМА складав 76,89±1,41 ($p<0,01$), проба Кулаженка — 4,8±0,32 ($p<0,01$).

Порівняльне морфологічне дослідження ясенного краю показало, що у ліквідаторів без протезних конструкцій у сполучнотканинній стромі ділянки надмірного стоншення розміщені поряд з місцями набряку, інфільтрації і фіброзу (рис. 22.43, див. кольорову вклейку). Пучки колагенових волокон дезінтегровані, з ознаками склеротичних змін. Для більшості судин сполучнотканинної строми характерне явище гіалінозу, склерозу стінок і периваскулярних просторів. Ендотелій деяких капілярів набряклий, судини — з ознаками стазу чи тромбозу (рис. 22.44, див. кольорову вклейку).

У пацієнтів, які користуються незнімними протезними конструкціями, у власне слизовій виражене явище поліморфноклітинної інфільтрації і вогнищевого некрозу (рис. 22.45, див. кольорову вклейку). Стінки гемокапілярів потовщені, просвіт одних розширений, інших — звужений, з ознаками тромбозу. На тлі вираженого набряку спостерігається дезорієнтація колагенових волокон, множинні ділянки з ознаками фрагментації і лізісу фібробластів (рис. 22.46, див. кольорову вклейку). Клітинна інфільтрація свідчить про активацію запального процесу з алергічним компонентом, що підтверджується перевагою у біоптатах поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів, а також еозинофілів (рис. 22.47, див. кольорову вклейку).

Результати біохімічних досліджень дозволили зробити висновок, що у патогенезі віддалених радіаційних ефектів порожнини рота осіб, які зазнали радіаційного опромінення, суттєва роль належить процесам ПОЛ (табл. 22.31.)

Згідно з отриманими результатами, розвиток патологічного процесу в пародонті осіб, які зазнали впливу ІВ, залежить від наявності протезних конструкцій. Так, у ліквідаторів, які не користуються протезами, рівень малонового диальдегіду (МДА) змішаної слини, порівняно з контролем, знизився на 43% ($p<0,05$), а у осіб із наявністю коронок і штамповано-паяних мостоподібних протезів — збільшився на 97% ($p<0,05$). Різниця між II і III групами склала 250% ($p<0,05$). Для каталази різниця величини активності між групою порівняння і II групою склала 60% ($p<0,05$), а III — 20% ($p>0,05$).

Достовірність зниження показників III групи відносно II склала 25% ($p<0,05$). Відсоткове співвідношення для супероксиддисмутази (СОД) у групі осіб без протезних конструкцій зменшилось щодо групи порівняння на 13% ($p>0,05$), а при наявності протезів (III група) — збільшилось на 93% ($p<0,05$).

Таблиця 22.31 — Показники окисного гомеостазу в змішаній слині ліквідаторів із середніми і великими дозами опромінення (M ± m)

Показники	I — контрольна група (n = 10)	II — особи без протезних конструкцій (n = 30)	P1	III — особи, які користуються протезами (n = 22)	P2	P3
Малоновий диальдегід, нмоль/мл	1,1 ± 0,21	0,62 ± 0,03	< 0,05	2,17 ± 0,20	< 0,05	< 0,05
Активність каталази, мкмоль/мл	269,1 ± 21,0	434,5 ± 37,5	< 0,05	324,0 ± 25,8	> 0,05	< 0,05
Активність супероксиддисмутази, ум. од./хв.мл	6,0 ± 0,44	5,2 ± 0,24	> 0,05	11,6 ± 0,52	< 0,05	< 0,05

Проаналізувавши отримані результати, ми дійшли висновку, що у ліквідаторів, які не користуються протезними конструкціями, патологічний процес у пародонті характеризується ішемією і розкоординованістю функцій захисних ферментативних систем організму — каталази і СОД, які за умов нормальної життєдіяльності носять однонаправлений характер. Що стосується осіб із незнімними зубними протезами, то рівень МДА і ферментативна активність АО-системи аналогічна до загостреного перебігу генералізованого пародонтиту. У відповідь на різке збільшення МДА активується дія каталази ($p<0,05$) і особливо СОД ($p<0,05$).

Таким чином, безпосередня і опосередкована дія середніх і великих доз ІВ на тканини і органи порожнини рота характеризується перевагою дистрофічних процесів: стоншення слизової, гіперкератоз окремих ділянок, рецесія ясенного краю, некаріозні ураження зубів. Запальні процеси, а також каріє, розвиваються вторинно і обтяжують основну патологію (табл. 22.32).

Таблиця 22.32 — Клінічні та морфологічні зміни порожнини рота, що відбуваються внаслідок впливу іонізуючого випромінювання

Тканини	Клінічні ознаки	Морфологічні ознаки
Слизова оболонка порожнини рота	Суха, анемічна, місцями стоншена, з вираженим судинним рисунком; зустрічаються випадки лейкоплакії і червоного плоского лишаю; характерне явище різко вираженої гіперемії перехідної згортки	Дистрофія і поліморфізм клітин епітеліальної верстви, атрофія і фіброз сполучнотканинної строми, ділянки надмірного зроговіння чергуються із стоншеним епітелієм; у власне слизовій оболонці — ділянки фіброзу та інфільтрації, колагенові пучки дезінтегровані або з ознаками склеротичних змін; зменшення числа функціональних капілярів, чисельні ознаки стазу або тромбозу
Пародонт	Виражена рецесія ясен, атрофічний або катаральний гінгівіт, відсутність пародонтальних кишень, рухомість зубів I (зрідка II) ступеня; рентгенологічно: атрофія кісткової тканини. При наявності додаткових подразників ініціюється запальний процес. У цьому випадку спостерігаються пародонтальні кишені, на рентгенограмі — горизонтальна резорбція альвеолярного паростка	Потовщення кортикальної пластинки, кісткових трабекул, зниження кількості остеобластів і остеокластів, посилення процесів остеопорозу і атрофії внаслідок облітерації судин, порушення трофіки кісток, розростання фіброзної тканини, в міжтрабекулярних просторах, формування склерозу. Ознаки дистрофічного процесу в яснах: в епітелії — гіперкератоз, дискератоз, паракератоз, вакуольна та балонуюча дистрофія, у стромі — фіброз та її стоншення, склерозовані судини, подекуди ділянки набряку, лейкоцитарна інфільтрація, дезорієнтація колагенових волокон

Закінчення табл. 22.32

Тканини	Клінічні ознаки	Морфологічні ознаки
Зуби	Дистрофічні зміни твердих тканин у вигляді патологічного стирання, клиноподібних дефектів, ерозій і тріщин, що призводять до сколу емалі, в пульпі — наявність дентиклів і петрифікатів. Можливе приєднання каріозного процесу	Відновлення твердих тканин не настає, в емалі та дентині посилюються процеси остеопорозу, виявлено фібрилярну структуру, волоконні утвори переплетені у вигляді сітки, дентинові канальці ромбовидної або кубічної форми. У пульпі — поява дентиноподібної речовини, звапнення і поява петрифікатів

Переважання дистрофічних уражень у осіб без протезних конструкцій діагностовано також за допомогою дослідження вільнорадикальних процесів у ротовій рідині. Отриманий нами рівень показників ПОЛ свідчить про ішемічний стан навколишніх тканин і вимагає призначення препаратів, які б активували окисне фосфорилювання і оптимізували енергетичний метаболізм в умовах дефіциту кисню. В свою чергу, протезні конструкції із сталевих сплавів, виступаючи у ролі хімічного, фізичного і механічного подразників, активують процеси ПОЛ і скеровують систему антиоксидантного захисту на попередження подальшого руйнування клітинних мембран. Такий стан слизової оболонки порожнини рота свідчить про приєднання запального компоненту і вимагає заходів, скерованих на нормалізацію вільнорадикальних реакцій аж до заміни протезних конструкцій на більш індеферентні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Безрукова А.П.* Пародонтология. — М.: ЗАО Стоматологический научный центр, 1999. — 332 с.
2. *Африканова Л.Н., Измайлова Т.М., Шихондыров В.А.* Поражение эпителия оболочек полости рта при облучении головы // Мед. радиология. — 1973. — № 7. — С.19-25.
3. *Брер Г.М.* Концепция патогенеза лучевых повреждений зубов // Стоматология. — 1991. — № 5. — С. 8–12.
4. *Воробьов Ю.И., Нурмангомедов А.М., Устинсков В.И.* Защита тканей при дистанционной гамматерапии опухолей челюстно-лицевой области // Мед. радиология. — 1977. — № 12. — С. 34–37.
5. *Завербна Л.В.* Віддалені радіаційні ефекти в тканинах пародонта у хворих, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 19 с.
6. *Гаврилов В.П., Гаврилова А.Р., Матуль М.М.* Методика определения МДА (малонового диальдегида) в сыворотке крови // Вопросы мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 118–122.
7. *Королюк М.А., Иванов Л.А., Майорова И.Г.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
8. *Misra H.P., Fridovich I.* SOD determination in biological sumples // J. Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 3170–3175.

(Л. В. Завербна)

22.9. ЗМІНИ СТРУКТУРИ КРИСТАЛУ ГІДРОКСИАПАТИТУ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБА І ПАРОДОНТУ В ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Складний біохімічний синтез кісткової тканини розвивається на основі протеїнової матриці, головним компонентом якої є фібрилярний білок — колаген. Колагенова спіраль володіє унікальними властивостями нуклеації та епітаксії, завдяки яким кристали гідроксиапатиту орієнтовані у певному нарямку відносно білкової осі [1]. Стабільність мікроструктури кісткового матриксу на тлі вираженої регенераторної активності свідчить про те, що його відновлення відбувається в межах існуючої макроструктури. Для виникнення клінічно діагностованих змін необхідна додаткова дія фізичного або нейрогуморального характеру [2, 3]. Одним із таких чинників є іонізуюче випромінювання (ІВ), вплив якого на кісткову тканину за різних умов (залежно від дози і терміну експозиції) може мати пряму чи опосередковану дію [4].

Літературні повідомлення свідчать про негативний вплив радіонуклідів на структурно-функціональний стан тканин пародонту. Виявлені зниження показників мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярного паростка у людей, які зазнали впливу ІВ, дозволили дійти висновку, що радіаційний фактор відіграє важливу роль у розвиткові остеопенічного синдрому при пародонтопатіях [5].

Метою даного дослідження стало вивчення характеру змін у кристалах гідроксиапатиту твердих тканин зуба та кістки альвеолярного паростка в осіб, які зазнали впливу ІВ в діапазоні доз 0,5–2,0 Гр у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС.

Для з'ясування характеру дії зовнішнього ІВ на тверді тканини зуба та кісткову тканину альвеолярного паростка було застосовано метод інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії. Цей метод надає широкі можливості для вивчення структури органічних і неорганічних речовин. Зокрема, це ідентифікація і визначення концентрації речовин, вивчення структури молекул, а також встановлення характерних зв'язків для речовин невідомої будови. Вказані можливості дозволяють застосовувати ІЧ-спектроскопію, по-перше, як аналітичний метод — завдяки відповідності між спектральною кривою і структурною формулою досліджуваної речовини, по-друге, для визначення структурних формул біологічних сполук, і, по-третє, як метод вивчення просторової конфігурації біополімерів [6, 7].

Під час лікування нами видалено за медичними показаннями 27 зубів у людей, які зазнали впливу ІВ в діапазоні доз 0,5–2,0 Гр внаслідок аварії на ЧАЕС у 1986 році та перебували на лікуванні у відділенні радіоіндукованої і загальної професійної патології Інституту клінічної радіології НЦРМ АМН України. Під час операції видалення зуба у них сколювали також частину міжзубної перегородки або бічної стінки альвеолярного паростка. При візуальному обстеженні зубів відзначали зміни твердих тканин зуба: наявність патологічного стирання, клиноподібних дефектів, ерозій, тріщин поверхні емалі.

Контролем слугували зуби та кістка альвеолярного паростка, видалені за медичними показаннями у 10 практично здорових мешканців м. Львова.

Порівняння спектрів твердих тканин зубів та кісткової тканини альвеолярного паростка, видалених у здорових людей та в осіб, які зазнали впливу високих доз ІВ, дозволило встановити деякі відмінності між ними.

На рис. 22.48 показано ІЧ-спектри емалі зубів осіб основної та контрольної груп. У зв'язку з тим, що емаль є найбільш мінералізованою тканиною людського організму, тобто вміщує найбільшу кількість кристалів гідроксиапатиту і безпосередньо контактує з буферним розчином ротової рідини, змін у її мінеральному компоненті практично не спосте-

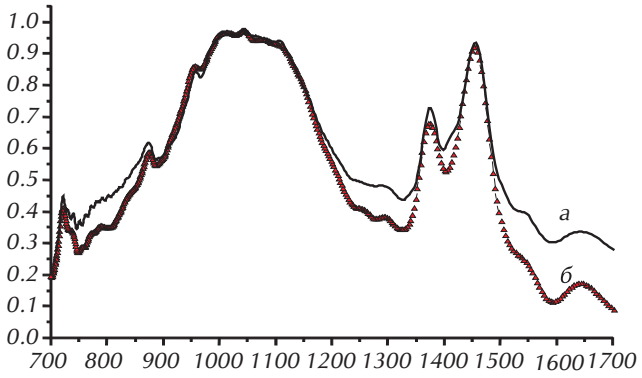


Рисунок 22.48 — Інфрачервоний спектр емалі зубів осіб групи порівняння (крива а) та осіб з дозовим навантаженням (крива б). По осі абсцис відкладено хвильові числа в $см^{-1}$, по осі ординат — поглинання у відносних одиницях

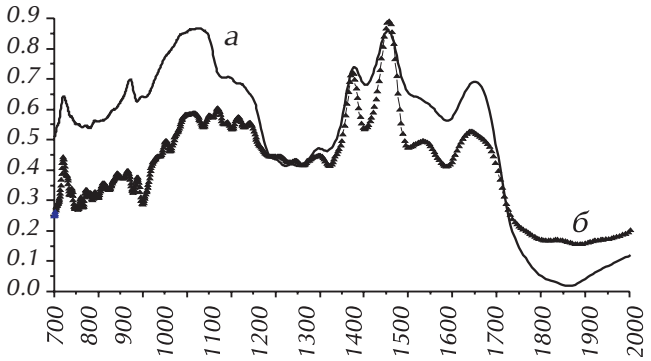


Рисунок 22.49 — Інфрачервоний спектр дентину зубів осіб контрольної групи (крива а) та осіб з дозовим навантаженням (крива б). По осі абсцис відкладено хвильові числа в $см^{-1}$, по осі ординат — поглинання у відносних одиницях

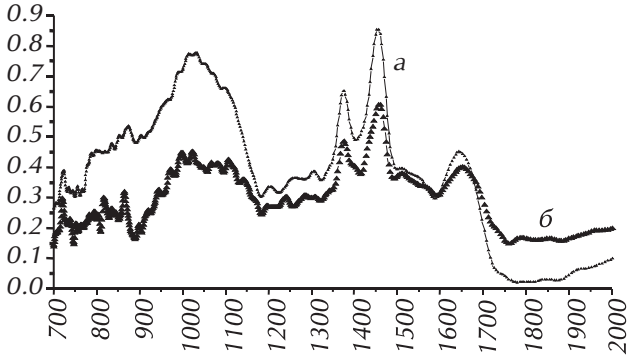


Рисунок 22.50 — Інфрачервоний спектр цементу зубів осіб контрольної групи (крива а) та осіб з дозовим навантаженням (крива б). По осі абсцис відкладено хвильові числа в $см^{-1}$, по осі ординат — поглинання у відносних одиницях

рігається. Чітко розрізняються смуги, які належать $Ca_2(PO_4)_3$ — 950–970 $см^{-1}$, 1030–1080 $см^{-1}$. Площа смуги, що характеризує коливання зв'язків аніону CO_3^{2-}, недостовірно збільшується — 9,7±0,4 відносних одиниць (відн. од.) щодо групи порівняння — 8,4±0,4 відн. од. ($p>0,05$).

Зареєстровано зміни в амідній ділянці спектра. Відзначено зміни співвідношень між вмістом Аміду I і Аміду II на користь останнього. Спостерігається зменшення (3,5±0,2 відн. од.) в порівнянні з контролем (6,1±0,2 відн. од.) площі смуги поглинання ($p<0,05$), яка є характерною для Аміду I (1660 $см^{-1}$), що свідчить про розрив зв'язків С–О.

Аналіз ІЧ-спектрів дентину та цементу зубів показав, що вони за кількісним і якісним складом нагадують грубоволокнисту кістку. Характерні спектри досліджуваних тканин осіб основної та контрольної груп показано на рис. 22.49 і 22.50. На фосфатній частині спектра дентину та цементу зубів осіб, які зазнали впливу ІВ, зареєстровано три типи коливань: симетричні валентні іони PO_4^{3-} — 970 $см^{-1}$, асиметричні валентні — 1035–1080 $см^{-1}$ та асиметричні деформаційні в ділянці 605–610 $см^{-1}$. На відміну від емалі, в дентині та цементі виявлено значні порушення мінерального компоненту. Зменшилася (9,1±0,4 відн. од.) в порівнянні з контролем (11,0±0,5 відн. од.) інтенсивність смуг поглинання, що властиві нерозчинним фосфатам ($p<0,05$). Збільшилося співвідношення між розчинни-

ми і нерозчинними фосфатами $H_2PO_4^-$ / PO_4^{3-} (0,06±0,01 відн. од., у групі порівняння — 0,03±0,01 відн. од., $p<0,05$). З'являються додаткові інтенсивні смуги поглинання в інтервалі 1070–1150 $см^{-1}$, типові для більш розчинних форм фосфатів. Зростає площа смуг, зумовлених конденсованими фосфатами з характерними містковими зв'язками P–O–P (710 $см^{-1}$, 750–780$см^{-1}$). Ці зв'язки є макроергічні та дуже лабільні.

Зазнає змін ділянка спектру 800–900 $см^{-1}$, що характеризує аніон CO_3^{2-}. На цьому відрізку спостерігається збільшення (10,5±0,4 відн. од.) інтенсивності поглинання смуги з хвильовим числом 880 $см^{-1}$ для осіб з дозовим навантаженням порівняно з контролем — 9,7±0,4 відн. од. ($p<0,05$).

Достовірно збільшується ($p<0,005$) вміст органічної частки в дентині та цементі зубів опромінених осіб, порівняно з вмістом мінеральної частки. Зростають площі смуг поглинання Аміду I — 7,5±0,3 відн. од. (у групі порівняння — 5,3±0,2 відн. од.) та Аміду II — 9,4±0,2 відн. од. (у групі порівняння — 8,6±0,2 відн. од.). Відбуваються зміни і в складі білкових структур. На відміну від контрольної групи (0,61±0,04 відн. од.) змінюється співвідношення Амід II/Амід I у бік збільшення внеску Аміду II (0,81±0,05 відн. од.).

Патологічний процес у кістковій тканині альвеолярного паростка осіб, які зазнали впливу високих доз ІВ, супроводжується кількісними та якісними змінами ІЧ-спектру поглинання (рис. 22.41). Знижується інтенсивність смуги поглинання, яка відповідає основним формам фосфатів, на спектральній ділянці 980–1100 $см^{-1}$ до 6,1±0,4 відн. од., у порівнянні з показниками для осіб контрольної групи 8,0±0,4 відн. од. ($p<0,05$). Зростає інтенсивність смуг поглинання на частоті 1100 $см^{-1}$ до 12,4±0,3 відн. од., водночас для контрольної групи вона становить 6,0±0,4 відн. од., $p<0,05$. Ця смуга поглинання пов'язана з аніоном $H_2PO_4^-$. На ділянках 750–870 $см^{-1}$ та 920 $см^{-1}$ вирізняють смуги поглинання, характерні для конденсованих форм фосфатів. Зміни, що відбуваються у фосфатній частині спектра кістки альвеолярного паростка у осіб з дозовим навантаженням, свідчать про перехід нерозчинного тризаміщеного ортофосфату $Ca_3(PO_4)_2$ у розчинні сполуки $CaHPO_4$, $Ca(H_2PO_4)_2$ та $Ca(H_2P_2O_7)_2$ з подальшим вимиванням їх з кристалічної решітки. Збільшення площі смуги поглинання на частоті 880 $см^{-1}$, що відповідає коливанням іону CO_3^{2-} (12,3±0,4 відн. од.). для осіб з дозовим навантаженням (у групі порівняння — 10,5±0,5 відн. од.), свідчить про зростання рівня карбонатів в кістковій тканині альвеолярного паростка осіб, які зазнали впливу радіації ($p<0,05$). Зростання внеску карбонатів призводить до зниження щільності фосфатного каркасу кісткової тканини альвеолярного паростка.

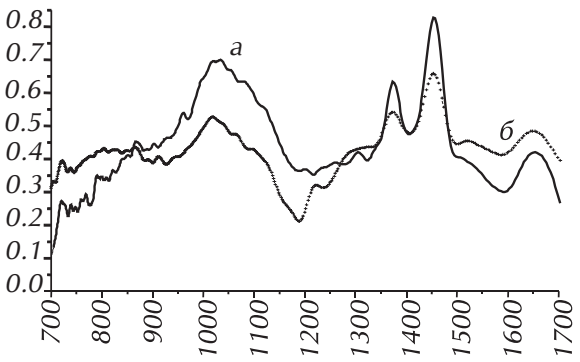


Рисунок 22.41 — Інфрачервоний спектр кісткової тканини альвеолярного паростка осіб контрольної групи (крива а) та осіб з дозовим навантаженням (крива б). По осі абсцис відкладено хвильові числа в $см^{-1}$, по осі ординат — поглинання у відносних одиницях

В отриманих ІЧ-спектрах спостерігається зростання внеску білкового компоненту, порівняно з мінеральним. Як і в твердих тканинах зуба, у кістковій тканині альвеолярного паростка зростає співвідношення Аміду II в порівнянні з Амідом I — 1,5±0,06 відн. од. (для осіб групи порівняння — 0,91±0,05 в.о), ($p<0,05$). Таке співвідношення між вмістом Аміду II та Аміду I вказує на перевагу глікозаміногліканів та параколагенових пептидів.

Крім смуг поглинання на ділянках спектру 1540–1660 $см^{-1}$, що характеризують зв'язки, притаманні Аміду-I та Аміду-II, в кістках альвеолярного паростка осіб, опромінених високими дозами радіації, виявлено смуги поглинання в інтервалі 1240 $см^{-1}$, які властиві Аміду III (зв'язок C-H/N-H). У кістках альвеолярного паростка осіб контрольної групи ці смуги нечіткі і практично не реєструються. Отримані показники підтверджують збільшення вмісту органічного компоненту, порівняно мінеральним компонентом, в осіб, які зазнали впливу ІВ.

Отримані результати свідчать, що для твердих тканин зуба та кістки альвеолярного паростка у віддалені терміни після опромінення в осіб, які зазнали впливу ІВ в діапазоні доз 0,5–2,0 Гр, характерні спільні зміни в ІЧ-спектрах.

По-перше, це кількісні та якісні порушення, які проявляються на ділянці частот, де лежать смуги поглинання, обумовлені фосфатними аніонами мінерального компоненту кісткової тканини. Ці зміни свідчать про ураження кристалічної структури гідроксиапатиту, зумовлені перебудовою хімічних зв'язків у фосфатному каркасі, а також у ділянці валентних коливань карбонатних груп. Результати спектральних досліджень вказують на зниження рівня досконалості гідроксиапатиту, збільшення фаз, які в силу своїх хімічних властивостей не можуть формувати повноцінну кристалічну решітку. Для кожної з обстежених твердих тканин, за винятком емалі, є характерним збільшення вмісту одно- та двозаміщеного ортофосфату кальцію — речовини, що має найбільшу розчинність серед ортофосфатів, а також конденсованих форм фосфатів, ступінь розчинності яких в 1,4 раза вищий, ніж ортофосфатів.

По-друге, патологічні зміни ортофосфатів, пов'язані з переходом середнього фосфату в кислі форми, зумовлюють підвищену елімінацію фосфатних аніонів з кристалічної решітку досліджуваних тканин. Водночас зростає рівень карбонатів, що призводить до зміни фосфатно-карбонатного співвідношення в кістковому апатиті і, як наслідок, порушень мінералізації в кістковій тканині.

По-третє, патологічний процес в твердих тканинах зубів і кістці альвеолярного паростка, який виникає внаслідок впливу високих доз ІВ, тісно пов'язаний зі зміною білкової конформації, роздрібненням білкових молекул (особливо колагену) і відносним зростанням загальної маси органічного компоненту. Такі порушення структури органічної матриці, очевидно, змінюють функціональні параметри, пов'язані, передусім, зі здатністю акумулювати іони Ca^{2+} і формувати неорганічний фосфат.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що морфофункціональні порушення в твердих тканинах зуба та кістковій тканині альвеолярного паростка у віддалені терміни після дії ІВ в діапазоні доз 0,5–2,0 Гр зумовлені змінами структурних одиниць органічної і неорганічної складових. В основі цих порушень лежать складні фізико-хімічні процеси, які відбуваються в кристалах гідроксиапатиту:

- у твердих тканинах зубів та кістці альвеолярного паростка відбувається зменшення концентрації основного нерозчинного ортофосфату (PO_4^{3-}) і нагромадження розчинних ортофосфатів (HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$), а також конденсованих фосфатів ($H_2P_2O_7^-$);
- перехід середніх (нерозчинних) фосфатів у кислі (розчинні) і вимивання останніх з кристалічної решітки сприяє бурхливому розвиткові уражень некаріозного походження в твердих тканинах зубів, а також процесів остеопорозу в кістковій тканині альвеолярного паростка;
- збільшення включень карбонатів у кристалах гідроксиапатиту, зміна співвідношення між фосфатами і карбонатами на користь останніх послаблює структуру твердих тканин зубів і робить їх більш вразливими для дії механічних і хімічних чинників, сприяючи розвиткові каріозного процесу;
- деформована, неповноцінна органічна матриця втрачає здатність накопичувати і затримувати іони мінеральних солей, що призводить до гальмування процесів ремінералізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ньюман У., Ньюман М.* Минеральный обмен кости. – М.: Изд-во иностр. лит., 1961. — 270 с.
2. *Фриденштейн А.Д.* Возможная роль стволовых остеогенных клеток костного мозга в остеопорозе // 1-й Российский симп. по остеопорозу: Тез. лекций и докл. — М.; 1995. — С. 61–62.
3. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering /*P. Fratzl, N. Fratzl — Zelman, K. Klaushofer et al.* // Calcif. Tiss. Int. — 1991. — Vol. 48, № 6. — P. 407–413.
4. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 463 с.
5. *Мазур І.П., Поворознюк В.В.* Структурно-функціональний стан пародонта та кісткової тканини скелету у осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС // Новини стоматології. — 2001. — №1 (26). — С. 11–15.
6. Атлас инфракрасных спектров фосфатов. Ортофосфаты / *Под. ред. И.В. Тананаева, В.В. Печковского.* — М.: Наука, 1981. — 248 с.
7. *Черенкова Г.И.* Изучение анионных группировок в апатите методом ИК-спектроскопии. — Дис.... канд. хим. наук. — М., 1983. — 163 с.

(В.Г. Бебешко, Л.В. Завербна, Л.О. Дарчук)

Розділ 23

МЕДИКО-ДЕМОГРАФІЧНА ОЦІНКА ЗДОРОВ'Я ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Радіаційно-екологічні умови формування демографічної ситуації в Україні у зв'язку з Чорнобильською катастрофою

Вибух ядерного реактора на ЧАЕС, який стався 26 квітня 1986 р., став чинником радіоактивного забруднення навколишнього природного середовища й опромінення населення багатьох країн світу [1]. В найбільшій мірі від нього постраждали Україна, Білорусь і Російська Федерація. Міжнародною спільнотою аварія на ЧАЕС визнана найбільшою за усю історію людства техногенною радіаційною катастрофою У зв'язку з катастрофою національним законодавством Україна визнана зоною екологічного лиха.

Ліквідація аварії та її наслідків тривали до 1990 р. До виконання цих робіт у колишньому СРСР було залучено більше 600 тис. людей. Від України в ліквідаційних роботах брали участь майже 350 тис. людей. Учасники ліквідації аварії та її наслідків зазнали впливу дії іонізуючого випромінення й інших негативних чинників, які були притаманні вибуху реактора та супроводжували виконувані роботи.

Як основний засіб захисту населення було прийнято евакуацію жителів із 30-км зони навколо АЕС. Вона була розпочата через 36 год. після вибуху реактора і тривала впродовж 50 діб. З цієї зони в Україні було евакуйовано 91,2 тис. осіб.

Згідно чинних на момент аварії нормативних документів, очікувана індивідуальна доза на щитоподібну залозу дітей за рахунок ізотопів йоду не повинна була перевищувати 30 сГр, а від зовнішнього випромінювання на все тіло і будь-які інші органи (за винятком щитоподібної залози) — 10 сЗв. Виходячи з цих значень, затверджувалися тимчасові нормативи припустимого вмісту радіоактивних речовин у питній воді, молоці й межі добового надходження радіоактивних речовин в організм людини з раціоном.

Території, на яких забруднення ґрунтів перевищувало 15 Кі/км^2 (555 кБк/м^2) по цезію-137, були віднесені до районів жорсткого радіаційного контролю і на них уводилися різні обмеження режимів життя, праці, сільськогосподарського виробництва, ведення тваринництва, лісового господарства і т.п. Найголовнішими умовами була заборона використання в їжу продуктів місцевого виробництва й отриманих в індивідуальних господарствах, перехід на харчування чистими завезеними продуктами, переведення дітей у дошкільних закладах і школах на організоване безкоштовне триразове харчування. У 1987 р. до їх числа було віднесено низку населених пунктів Поліського, Іванківського, Народицького, Лугинського, Козелецького, Ріпкинського і Чернігівського районів. У 1988 р. останні 3 райони із цього переліку були виключені. У них радіаційна безпека досягалася введенням перерахованих обмежувальних заходів, що істотно порушувало умови життя, побут, трудову й господарську діяльність місцевого населення. Проте введені заходи протирадіаційного захисту населення

виконувалися не в повній мірі і для вирішення питань захисту жителів забруднених територій від дії радіації Колегією МОЗ СРСР 21.10.88 р. була схвалена Радіологічна концепція постійного безпечного проживання населення в межах територій РРФСР, УРСР й БРСР, які зазнали радіоактивного забруднення в результаті аварії на ЧАЕС (так звана 35-берна концепція). За нею жителі поселень, у яких доза опромінення за життя могла перебільшити 350 мЗв, підлягали переселенню в чисті місцевості. В Україні за урядовими рішеннями 1988–1990 рр. та затвердженою в 1990 р. Союзно-республіканською програмою невідкладних заходів на 1990–1992 рр. по ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС передбачалося відселення з районів жорсткого радіаційного контролю у чисті місцевості близько 50 тис. осіб [2].

В 1991 р. у зв'язку з введенням національних критеріїв щодо рівнів забруднення та дози опромінення [3–5] радіоактивно забруднені території було поділено на 4 зони [6, 7], а саме: числі зона відчуження (зона 1), зона безумовного (обов'язкового) відселення (зона 2), зона гарантованого добровільного відселення (зона 3) та зона посиленого радіоекологічного контролю (зона 4). Для кожної із зон встановлювалися межі рівнів забруднення ґрунтів цезієм-137, стронцієм-90 та плутонієм-239. В якості безпечного критерію було затверджено дозу опромінення 1 мЗв/рік. Для зон забруднення встановлювалися наступні дозові інтервали: для зони 2 — 5 мЗв/рік і більше, для зони 3 — 1–5 мЗв/рік, для зони 4 — 0,5–1 мЗв/рік.

Як видно з даних табл. 23.1, радіоактивно забрудненими в країні було визнано 78 територій, із яких 73 райони і 5 міст обласного підпорядкування дванадцяти областей. За кількістю забруднених районів та характером зон найбільш радіоактивно забрудненими в країні є Волинська, Житомирська, Київська, Рівненська й Чернігівська області. Найбільш радіоактивно забрудненими є Камінь-Каширський та Маневицький райони Волинської області, Коростеньський, Лугинський, Народицький і Овруцький райони Житомирської області, Іванківський і Поліський райони Київської області, Дубровицький, Володимирецький і Сарненський райони Рівненської області, Ріпкинський і Чернігівський райони Чернігівської області. Найбільша кількість радіоактивно забруднених районів відноситься до зони посиленого радіоекологічного контролю.

Таблиця 23.1 — Перелік та розподіл територій України за зонами радіоактивного забруднення, станом на 01.01.1991 р.

Області	Кількість радіоактивно забруднених районів та міст	з них у зоні:		
		Безумовного (обов'язкового) відселення	гарантованого добровільного відселення	посиленого радіоекологічного контролю
Вінницька	8	0	0	8
Волинська	3	1	2	0
Житомирська	10*	6	3*	1
Івано-Франківська	1	0	0	1
Київська	21**	1	6	14**
Рівненська	7*	1	4	2*
Сумська	2	0	1	1
Тернопільська	2	0	0	2
Хмельницька	2	0	0	2
Черкаська	13*	0	3	10
Чернівецька	2	0	1	1
Чернігівська	7	2	4	1
Разом	78	11	24	43

Примітка: * — в т. ч. місто обласного підпорядкування, ** — в т. ч. 4 міста обласного підпорядкування

За чинним законодавством й урядовими рішеннями, жителі зони безумовного (обов'язкового) відселення підлягали примусовому переселенню в чисті місцевості у 1991–1992 рр. Проте відселення донині ще не завершене. Жителям зони гарантованого добровільного відселення дозволялося самостійно переселятися в чисті місцевості з наступною компенсацією їх витрат на переселення за рахунок держави. Правом на переселення в чисті місцевості скористалися і жителі зони посиленого радіоекологічного контролю. З урахуванням евакуації, яка була проведена із зони відчуження у 1986 р., загальна кількість переселених та самостійно вибулих із забруднених у чисті місцевості за 19 років після катастрофи склала понад 164,7 тис. осіб [6].

Відповідно до урядових рішень [7], до радіоактивно забруднених було віднесено 2293 населених пунктів. 92 були розташовані в зоні безумовного (обов'язкового) відселення, 835 — в зоні посиленого радіоекологічного контролю та 1290 — в зоні гарантованого добровільного відселення. Найбільша кількість забруднених населених пунктів (понад 700) знаходилась в Житомирській області. Більше двох третин населених пунктів зони безумовного (обов'язкового) відселення також було в цій області, із них найбільше — в Народицькому й Овруцькому районах.

В 2004 р. в зонах радіоактивно забруднення було завершено дозиметричну паспортизацію населених пунктів [8]. Як видно з наведених у табл. 23.2 даних, відбувається подальше зниження паспортної дози і вже в 2004 р. зросла кількість населених пунктів, у яких дозовий інтервал менше 0,5 мЗв/рік, тобто тих, які можуть бути виведені за межі зон забруднення, та в дозових інтервалах 0–5 і 1–5 мЗв/рік. Позитивним є те, що вже немає населених пунктів із дозовим інтервалом понад 5 мЗв/рік, тобто, тих, які відносяться до зони безумовного (обов'язкового) відселення. Це свідчить про подальше зменшення рівнів радіоактивного забруднення та доз опромінення. Тому вже багато років розглядається питання щодо перегляду меж зон радіоактивного забруднення та переліку віднесених до радіоактивно забруднених населених пунктів. Проте перегляд ще не здійснено.

Таблиця 23.2 — Розподіл населених пунктів областей за дозовим інтервалом згідно результатів загальнодозиметричної паспортизації 2001–2004 рр.

Область	Всього НП *	Кількість населених пунктів в інтервалах паспортних доз, мЗв/рік							
		2001 р.				2004 р.			
		≤ 0,5	0,5–1	1–5	> 5	≤ 0,5	0,5–1	1–5	> 5
Вінницька	89	89	–	–	–	89	–	–	–
Волинська	166	–	3	163	–	1	93	72	–
Житомирська	700	472	135	93	–	511	129	60	–
Івано-Франківська	5	5	–	–	–	5	–	–	–
Київська	469	441	23	5	–	449	17	3	–
Рівненська	339	99	109	126	5	132	142	65	–
Сумська	11	10	1	–	–	9	1	1	–
Тернопільська	10	10	–	–	–	10	–	–	–
Хмельницька	9	9	–	–	–	9	–	–	–
Черкаська	103	101	2	–	–	101	2	–	–
Чернівецька	14	14	–	–	–	14	–	–	–
Чернігівська	248	205	41	2	–	221	26	1	–
Усього	2163	1455	314	389	5	1511	410	202	–

Примітка. * — загальна кількість тих населених пунктів в області, які підлягають загальнодозиметричній паспортизації.

Однією з особливостей Чорнобильської катастрофи стало те, що опромінення зазнали різні за віком, статтю та здоров'ям групи людей. За рівнем та тривалістю опромінення ми їх поділяємо на такі групи:

- учасники ліквідації аварії та її наслідків, тобто ті, хто зазнали гострого опромінення підвищеними дозами під час проведення робіт на АЕС чи в зоні відчуження, і після завершення робіт їх опромінення припинялося;
- евакуйовані із зони відчуження, які зазнали гострого опромінення від часу аварії до завершення евакуації, і в подальшому опромінення не зазнавали;
- жителі радіоактивно забруднених територій, які зазнають усі роки по аварії хронічного опромінення;
- жителі, яких було переселено в чисті місцевості; вони до відселення зазнавали хронічного опромінення;
- діти всієї країни, у яких опромінення радіонуклідами йоду зазнала щитоподібна залоза і після припинення його дії опромінення припинилося;
- діти радіоактивно забруднених територій, у яких опромінення радіонуклідами йоду зазнала щитоподібна залоза, а після припинення його продовжувалося хронічне опромінення всього тіла від проживання на цих територіях;
- діти, які народилися від опромінених батьків, які мешкають за межами радіоактивно забруднених територій й у подальшому не зазнали опромінення;
- діти, які народилися від опромінених батьків, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, і після народження зазнавали хронічного опромінення при проживанні на цих територіях.

Вкрай негативним для здоров'я майже всіх громадян країни стало опромінення щитоподібної залози радіонуклідами йоду. Особливо небезпечним воно стало для дітей на момент аварії, що проявилося пізніше у більше ніж 4000 випадках раку щитоподібної залози.

За цими ознаками слід було б визначати радіологічні наслідки Чорнобильської катастрофи.

Наведені дані свідчать, що демографічна ситуація в Україні у зв'язку з Чорнобильською катастрофою формувалася в умовах радіоактивного забруднення територій 73 адміністративних районів 12 областей, в яких до радіоактивно забруднених було віднесено 2293 населених пунктів. Упродовж 20 років життєдіяльність і праця багатьох мільйонів людей в них проходили при дії іонізуючого випромінення від забруднених ґрунтів, повітря, води, тіла, одягу, предметів побуту й виробництва. На стан життєдіяльності суттєво впливали різноманітні заходи протирадіаційного захисту, у т. ч. заборони чи обмеження споживання основних продуктів харчування. В останні роки внаслідок природних процесів та здійснених різноманітних заходів рівні радіоактивного забруднення та дози опромінення мають тенденцію до зниження. Проте радіація в об'єктах довкілля буде знаходитись ще впродовж багатьох десятиріч: у 2004 р. у 410 населених пунктах паспортні дози ще досягали 1 мЗв за рік, а у 202 — перевершували національний критерій — 1 мЗв за рік.

Стан обліку постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи

Після вибуху реактора на ЧАЕС терміново розпочалися роботи з надання медичної допомоги та обліку осіб, які зазнали впливу опромінення. Першими, взятими на облік, стали жінки, вагітні на час аварії. 3 червня 1986 р. відповідно до вказівки Міністерства внутрішніх справ СРСР розпочався облік евакуйованих із 30-км зони. На місцеві органи внутрішніх справ покладалося заповнення на кожного евакуйованого "Сповіщення на особу, евакуйовану із зони відчуження Чорнобильської АЕС". Воно оформлялося у трьох примірниках, один із

яких надсилався за місцем попереднього проживання, другий — органу охорони здоров'я за місцем нового проживання евакуйованого, третій — республіканському міністерству охорони здоров'я відповідно до території, на яку прибув евакуйований. Прибуття на територію обслуговування евакуйованих було підставою для взяття їх на облік для здійснення медичного спостереження за здоров'ям.

Найважливішим кроком у реалізації системи обліку та запобігання медичних наслідків катастрофи став наказ МОЗ СРСР від 23.06.1986 р. [9]. З метою активного й регулярного нагляду за станом здоров'я та проведення лікувально-оздоровчих заходів міністерствам охорони здоров'я союзних республік було терміново наказано забезпечити виявлення, облік, обстеження, лікування й диспансерне спостереження осіб, які зазнали впливу радіації в результаті аварії на ЧАЕС. Передбачалося організувати на базі інформаційно-обчислювальних центрів МОЗ республік створення республіканських реєстрів осіб, які зазнали впливу радіації в результаті аварії на ЧАЕС, із наступним наданням даних по республіці на магнітних носіях до НДІ медичної радіології АМН СРСР (м. Обнінськ) для створення Всесоюзного реєстру. Остаточно порядок обліку, обсяги та періодичність диспансерних обстежень і створення Всесоюзного розподільного реєстру на осіб, які зазнали впливу радіації у зв'язку з аварією на ЧАЕС (далі ВРР), було затверджено наказом МОЗ СРСР від 07.05.1987 р. № 640 [10]. Ним було введено в дію документи первинного обліку та "Положення про Всесоюзний розподільний реєстру осіб, які зазнали впливу радіації в результаті аварії на Чорнобильській АЕС". На ВРР покладалося забезпечення довготривалого автоматизованого персонального обліку осіб, які зазнали впливу радіації в результаті аварії на ЧАЕС, їх дітей і наступних поколінь, доз опромінення, оцінки стану здоров'я і його змін. Для включення до ВРР визначено групи первинного обліку, в т. ч. 1 група — учасники ліквідації наслідків аварії, 2 група — евакуйовані, 3 група — жителі радіоактивно забруднених територій, 4 група — діти, які народилися від батьків 1–3 груп обліку. На час виходу цього наказу в Україні МОЗ та ВНЦРМ АМН СРСР уже створили реєстри осіб, які захворіли на гостру променеву хворобу; осіб, які отримали форму Н-1; осіб, які захворіли на вегето-судинну дистонію. Розпочалося створення Реєстру осіб, евакуйованих із зони відчуження ЧАЕС.

Практично створення ВРР розпочалося у другій половині 1987 р. Особливістю його стала відомча підпорядкованість. Так, працівники атомної енергетики й промисловості, які брали участь у ліквідації аварії та її наслідків, увійшли в реєстр Інституту біофізики МОЗ СРСР, кадрові військові — у Військовий реєстр, за створення якого відповідала Ленінградська військова медична академія, працівники Міністерства оборони, Комітету державної безпеки й Міністерства внутрішніх справ УРСР — у Військовий реєстр, який в УРСР створювали відповідні військово-медичні служби цих міністерств. Згідно з порядком взаємодії між медичними службами, перераховані особи могли включатися до ВРР після звільнення їх з основної роботи чи виходу військовослужбовців у запас. Таким чином, у ВРР переважно включалися цивільні особи, евакуйовані, жителі територій, які директивними документами були віднесені до радіоактивно забруднених, та діти, які народилися від опромінених осіб. Ці обставини призвели до того, що за існування декількох реєстрів у колишньому СРСР не було достовірних відомостей щодо кількості осіб, які зазнали впливу радіації у результаті аварії. Відбулася також сепарація опромінених за величиною дози опромінення. Наприклад, ліквідаторами, які отримали дози опромінення 250 мЗв і більше, в Україні були переважно військові внутрішніх військ та працівники органів внутрішніх справ, вони увійшли в спеціалізовані військові реєстри, а відомості щодо них у створюваний ВРР не надходили.

Повільне створення ВРР призвело до дефіциту відомостей щодо стану здоров'я опромінених осіб. Тому для отримання оперативної інформації щодо чисельності і стану здоров'я опромінених у 1988 р. в УРСР було введено галузеву (МОЗ УРСР) статистичну звітність, а

у 1989 р. її було затверджено як державну ("Звіт про цільову диспансеризацію населення, включеного до Всесоюзного розподільчого реєстру", форма 2-цдн). З 1990 р. досвід МОЗ УРСР було розповсюджено на весь СРСР (наказ МОЗ СРСР від 14.11.1990 р. № 441 ввів у дію затверджену Держкомстатом СРСР державну статистичну звітність за формами 15 і 16). З уточненнями (відповідно "Звіт про медичне обслуговування населення, яке підпало під дію радіації в зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС і підлягає включенню в Державний розподільний реєстр за ___ рік" і "Звіт про захворювання та причини інвалідності й смерті населення, що підлягає включенню у Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС за ____ рік") ця звітність застосовується і понині. Її дані щорічно узагальнюються МОЗ України і друкуються у статистичних довідниках [11–16]. У списку літератури ми навели частину довідників, але вони видавалися майже щорічно з аналогічними назвами.

1990 р. став періодом, коли почали активізуватися роботи з подолання наслідків аварії та вирішуватися питання поліпшення медичного обслуговування і соціального забезпечення осіб, які брали участь в роботах по ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Рада Міністрів СРСР і ВЦРПС своєю постановою від 31.03.1990 р. № 325 з метою забезпечення систематичного медичного обстеження осіб, які брали участь у роботах по ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і зазнали впливу радіації, зобов'язали МОЗ СРСР організувати на базі ВРР єдиний державний облік таких осіб (Державний реєстр). Міністерствам оборони, внутрішніх справ, Комітету держбезпеки СРСР та іншим міністерствам і відомствам було доручено уточнити відомчі реєстри або списки осіб, які зазнали впливу радіації, і передати в першому півріччі 1990 р. до МОЗ СРСР для включення в Державний реєстр необхідні відомості щодо цих осіб, у тому числі про календарні терміни їх роботи, дози опромінення та результати медичного обстеження. МОЗ СРСР своїм наказом доручив НДІ медичної радіології АМН СРСР (м. Обнінськ) підготувати пропозиції щодо створення Державного реєстру.

Роботи зі створення Державного реєстру було перервано у зв'язку з розпадом колишнього СРСР. В Україні в основу створюваного Державного реєстру було покладено усі положення, що затверджені для ВРР.

З 1991 р. в незалежній Україні розпочалося створення національного законодавства, спрямованого на вирішення завдань щодо ліквідації наслідків катастрофи. Статтею 16 Закону України "Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи" [5] було визначено, що з метою найбільш ефективного вирішення завдань медико-соціального забезпечення осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, створюється Державний реєстр України (єдина інформаційна система), до складу якого входять соціологічні, дозиметричні і медичні підреєстри. Складовою частиною Державного реєстру України (далі ДРУ) мав бути Український військовий реєстр і його підрозділи, що велися Міністерством оборони України, Міністерством внутрішніх справ України та Службою безпеки України. На міністерства та інші центральні органи державного управління, виконавчі комітети місцевих Рад народних депутатів, органи державних адміністрацій й громадські організації було покладено передачу до ДРУ повної й вичерпної інформації щодо осіб, визначених відповідними статтями цього Закону, для включення в банк даних необхідних відомостей щодо календарних строків їх роботи, періоду проживання на радіоактивно забруднених територіях, місця роботи, дози опромінення. Встановлювалося, що реєстраційний номер у ДРУ повідомляється громадянам, а також лікувальним закладам за місцем їх, проживання або роботи.

Таким чином, і в колишньому СРСР, і в незалежній Україні встановлювався обов'язковий облік осіб, які зазнали впливу опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи. В національному законодавстві особи, які зазнали й піддаються впливу опромінення внаслідок

катастрофи вище встановлюваних національних критеріїв, отримали статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. Співставлення чинних у колишньому СРСР із національними критеріями свідчить, що за останніми в число постраждалих за радіаційним чинником увійшла більша кількість осіб, ніж за встановленими в колишньому СРСР у 1986-1987 рр. критеріями.

Важливим кроком по реалізації у країні завдань щодо обліку постраждалих стало введення з 1994 р. державної статистичної звітності за формами 1–7 (Чорнобиль). Нині діють форми державної статистичної звітності, введені в дію з 2001 р. [16]. У їх числі:

1) № 1 (Чорнобиль) "Звіт про переселення жителів населених пунктів, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи";

2) № 2 (Чорнобиль) "Звіт про прийняття жителів з населених пунктів, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, у чисті зони";

3) № 3 (Чорнобиль) "Звіт про чисельність населення, яке проживає в зонах радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи";

4) № 7 (Чорнобиль) "Звіт про чисельність громадян, які мають статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи".

Облік постраждалих у цій звітності здійснюється за класифікацією постраждалих, прийнятою в національному законодавстві [5]. Важливим є те, що Держкомстат України щорічно узагальнює дані перерахованої статистичної звітності і друкує їх у статистичних збірках, які доступні управлінцям, дослідникам та широкому загалу населення [17–19].

Пунктом 17 чинного на сьогодні Положення про організацію і функціонування ДРУ [20] встановлено порядок обліку постраждалих у реєстрі. Він здійснюється відповідними спеціалізованими підрозділами (які перелічено в Положенні) згідно з посвідченнями і реєстраційною карткою цих осіб, яка затверджується Мінстатом за поданням МОЗ і МНС України. Проведений аналіз свідчить, що цей порядок обліку в ДРУ не виконується.

Нині в державі існують дві різні й несумісні одна з одною класифікації постраждалих: перша — за національним законодавством за категоріями постраждалих, друга — установлена ще 1986 р. у колишньому СРСР за групами первинного обліку. Наявність цих двох класифікацій визначила й різні форми державної статистичної звітності. Перша покладена в основу державної статистичної звітності за формами 1–7 (Чорнобиль). Друга (за формами 15 і 16) використовується на галузевому рівні (МОЗ України) і в ДРУ. За суттю, повинна бути ще одна звітність — вихідні дані із ДРУ. Але, незважаючи на те, що ДРУ почав створюватися ще 1997 р., на сьогодні практично інформації з нього не надається. Єдиною відомою інформацією з ДРУ є дані щодо кількості включених до нього постраждалих.

Таким чином, на сьогодні в країні створено і діють дві системи обліку постраждалих. Застосовувана в охороні здоров'я України класифікація не приведена у відповідність із Законами України. МОЗ України досі застосовує у практичній діяльності класифікацію постраждалих, введену ще 1986 р. колишнім МОЗ СРСР. З точки зору отримання даних щодо медичних наслідків катастрофи вона відповідає науково-прикладним потребам. Нині в ДРУ вводяться дані щодо категорії постраждалих відповідно класифікації у національному законодавстві. В той же час, досі не введена в дію передбачена нормативно-правовими документами форма реєстраційної картки постраждалого. Існування несумісних класифікацій постраждалих і форм звітності призводить до виникнення непорозумінь як на національному, так і міжнародному рівнях стосовно відомостей щодо чисельності постраждалих і оцінок стану їх здоров'я, зменшується можливість отримання вірогідних даних щодо медичних наслідків Чорнобильської катастрофи й прийняття управлінських рішень щодо заходів по подоланню її наслідків. За цих обставин, необхідно приведення існуючих систем обліку постраждалих і звітності щодо стану їх здоров'я у відповідність до чинного законодавства.

Динаміка чисельності постраждалих

За наведеними в табл. 23.3 даними, у 1987 р. на облік уже було взято 264 587 осіб, до 1990 р. їх кількість зросла до 320 459. У ВРР у 1987 р. було введено дані на 254 522 осіб, тобто на 10055 менше, ніж пройшло медичне обстеження [21]. Стрімко зросла кількість взятих на облік у 1991 р. після встановлення критеріїв віднесення до постраждалих відповідно до національного законодавства. Найбільша кількість постраждалих була взята на облік у 1996 р. З 1997 р. кількість постраждалих поступово зменшується й у 2004 р. складає 2 405 890 осіб.

Таблиця 23.3 — Контингенти постраждалих, які були взяті на облік лікувально-профілактичними закладами системи МОЗ України, на кінець звітного року, осіб

Роки	Всі групи первинного обліку	у т. ч.			
		1	2	3	4
1987	264587	83327	60990	118809	1461
1988	256849	99895	58541	94520	3893
1989	320459	110411	55511	148066	6471
1990	347252	129697	56512	149329	11714
1991	1536270	180144	61066	1208487	86573
1992	2593867	217573	65441	2130096	180757
1993	2700478	233507	65868	2148969	252134
1994	2729401	245587	70493	2095819	317502
1995	2744226	252548	70965	2060956	359757
1996	2846455	253511	68353	2123461	401130
1997	2748046	245685	65642	2003256	433463
1998	2686745	244265	60115	1925102	457263
1999	2640133	241297	58621	1857053	483162
2000	2608354	240800	56377	1808800	502377
2001	2507474	240800	54093	1690138	497187
2002	2451261	237368	53222	1620999	473359
2003	2425865	234388	52444	1579660	451787
2004	2405890	229884	49887	1554269	428045

Як видно з даних табл. 23.4, станом на 2001 р. за звітністю по формі № 7 (Чорнобиль) статус постраждалих мали 3 361 870 осіб, в той час як кількість взятих лікувально-профілактичними закладами (ЛПЗ) системи МОЗ України (за даними форми № 15) на облік була на 735 516 осіб менше, або складала лише 77,7%. Кількість взятих на облік у ДРУ складала 37,4% від загальної кількості осіб, які мали статус постраждалих, та 48,2% — від узятих на облік у ЛПЗ. У ЛПЗ м. Києва на обліку було лише 25,2% від числа постраждалих, Сумської області — 34,5%, Вінницької області 56,1%, Чернігівської області — 56,5%. В Тернопільській області до ДРУ було включено лише 5,7%, в Черкаській — 10,9%, в Вінницькій — 15,3%, Київській — 16,9%, м. Києві — 23,3% постраждалих. Важливо, що в ДРУ було включено 31 587 постраждалих, які перебували під наглядом у відомчих ЛПЗ, у т.ч. 29 757 постраждалих із реєстру МВС України.

За даними табл. 23.5, на обліку в ЛПЗ системи МОЗ України (за звітністю по формі № 15) перебуває на 214 972 дітей менше, ніж мають статус постраждалих (за звітністю по формі 7 (Чорнобиль). Різниця в обліку відзначається за всіма регіонами країни.

Таблиця 23.4 — Чисельність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за різними джерелами відомостей, станом на 01.01.2001 р., осіб

Територія	Статистична звітність за формою 7 (Чорнобиль)	Статистична звітність за формою № 15	Кількість внесених до ДРУ [16]
Україна	3361870	2608354	1258241
Автономна Республіка Крим	10127	7715	9040
Вінницька область	237180	133095	36284
Волинська область	188925	153991	146442
Дніпропетровська область	34329	24120	31285
Донецька область	33116	26874	30847
Житомирська область	455359	400432	163649
Закарпатська область	5758	4615	1504
Запорізька область	12123	9278	10637
Івано-Франківська область	15409	14070	4057
Київська область	968279	892356	164050
Кіровоградська область	18965	15105	18081
Львівська область	13627	9658	8848
Луганська область	18766	17606	19608
Миколаївська область	9845	6502	8785
Одеська область	11157	7938	9206
Полтавська область	33424	26000	28849
Рівненська область	440182	369465	178570
Сумська область	58373	20159	23873
Тернопільська область	58445	46882	3321
Харківська область	29943	23117	28718
Херсонська область	8946	5979	7223
Хмельницька область	14142	9156	7498
Черкаська область	198110	177216	21516
Чернівецька область	26400	25901	17505
Чернігівська область	205528	116178	188017
м. Київ	253794	63931	59010
м. Севастополь	1618	1015	231
КЦБКЛ	–	–	1830
Реєстр МВС України	–	–	29757

Як свідчать дані табл. 23.6, на початок 2005 р. обліком і медичним спостереженням було охоплено 92,9% постраждалих. Загалом цей показник можна оцінити як відносно хороший. Проте за абсолютними значеннями кількість неохоплених обліком і медичним спостереженням дуже велика, а саме: перевищує 240 тис. осіб.

Таблиця 23.5 — Чисельність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи дітей за різними джерелами відомостей, станом на 01.01.2005 р., осіб

Територія	Кількість дітей, які мають статус потерпілих (форма 7 (Чорнобиль)	Кількість дітей, яких охоплено обліком в ЛПЗ (форма № 15)	Різниця
Україна	643030	428058	214972
Автономна Республіка Крим	2763	1771	992
Вінницька область	24442	17873	6569
Волинська область	49404	38711	10693
Дніпропетровська область	8424	4298	4126

Закінчення табл. 23.5

Територія	Кількість дітей, які мають статус потерпілих (форма 7 (Чорнобиль)	Кількість дітей, яких охоплено обліком в ЛПЗ (форма № 15)	Різниця
Донецька область	8090	4582	3508
Житомирська область	86520	67526	18994
Закарпатська область	2031	1348	683
Запорізька область	3239	1699	1540
Івано-Франківська область	4310	2968	1342
Київська область	175674	105123	70551
Кіровоградська область	5096	3242	1854
Львівська область	4646	3168	1478
Луганська область	5126	2548	2578
Миколаївська область	2895	1530	1365
Одеська область	3261	1733	1528
Полтавська область	10540	5992	4548
Рівненська область	124260	90962	33298
Сумська область	5564	3723	1841
Тернопільська область	13587	7743	5844
Харківська область	7628	4545	3083
Херсонська область	2508	1024	1484
Хмельницька область	4061	1841	2220
Черкаська область	35484	25204	10280
Чернівецька область	6278	4897	1381
Чернігівська область	27374	14733	12641
м. Київ	19377	8993	10384
м. Севастополь	448	281	167

У зв'язку з існуючими в чинному законодавстві критеріями віднесення до постраждалих (виключення певних груп дітей, які досягли повноліття), смертю та міграцією у останні роки відзначається стійке зменшення кількості постраждалих (рис. 23.1).

На цьому фоні відбувається суттєве збільшення кількості постраждалих категорії 1, тобто інвалідів із числа УЛНА та потерпілих, з встановленим причинним зв'язком інвалідності з Чорнобильською катастрофою, за винятком хворих які перенесли в 1986 р. гостру променеву хворобу. Порівняно з 1996 р. кількість постраждалих громадян категорії 1 зросла в 1,8 рази, і станом на 01.01.2005 р. становить 105251.

Таблиця 23.6 — Чисельність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за різними джерелами відомостей, станом на 01.01.2005 р., осіб

Територія	Кількість громадян, які мають статус постраждалих (форма 7 (Чорнобиль)	Із них охоплено обліком в ЛПЗ (форма № 15)
Україна	2646106	2405890
Автономна Республіка Крим	9522	7446
Вінницька область	115782	109921
Волинська область	155953	154288
Дніпропетровська область	32304	23324
Донецька область	30869	25958

Закінчення табл. 23.6

Територія	Кількість громадян, які мають статус постраждалих (форма 7 (Чорнобиль)	Із них охоплено обліком в ЛПЗ (форма № 15)
Житомирська область	377083	381820
Закарпатська область	5712	4849
Запорізька область	11593	7676
Івано-Франківська область	14427	12616
Київська область	853658	775760
Кіровоградська область	16943	14158
Львівська область	13426	9586
Луганська область	18277	17026
Миколаївська область	9219	6439
Одеська область	11210	7996
Полтавська область	31777	26258
Рівненська область	405586	372582
Сумська область	21149	19502
Тернопільська область	55431	44126
Харківська область	28497	23903
Херсонська область	8806	5879
Хмельницька область	14459	8976
Черкаська область	157992	114158
Чернівецька область	25649	25907
Чернігівська область	119820	109493
м. Київ	98935	65218
м. Севастополь	2027	1025



Рисунок 23.1 —Динаміка чисельності осіб, які мають статус постраждалих, та тих із них, які перебували на обліку у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України у 1997-2004 рр., на кінець року

Обсяги охоплення постраждалих обліком та медичними наглядом в останні роки коливалися від 94,1 до 98,3 відсотка, а учасників ліквідації наслідків аварії — досягали 97,8. Менші за середньо державних рівні обсяги охоплення у Дніпропетровській, Львівській, Хмельницькій і Черкаській областях. У Житомирській області кількість взятих на облік та медичний нагляд на 4737 перевищує кількість тих, що мають статус постраждалих.

За даними табл. 23.7, у переддень 20-х роковин Чорнобильської катастрофи чисельність постраждалих у країні ще сягає 2 646 106 осіб [6].

Таблиця 23.7 — Чисельність громадян України, які мають статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, станом на 01.01.2005 р., осіб

Категорія постраждалих	Чисельність
Категорія 1	
інваліди, інвалідність яких пов'язана з Чорнобильською катастрофою	105251
Категорія 2	
у т. ч.:	276072
2А — (учасники ЛНА у 1986-1987 роках)	197817
2Б — потерпілі	78255
Категорія 3	
у т. ч.:	537504
3А — (учасники ЛНА у 1987–1990 роках)	55391
3Б — потерпілі	482113
Категорія 4 (потерпілі)	1081469
Категорія Г	
особи, які працювали за межами зони відчуження	2780
Потерпілі діти	
(у т. ч. по опроміненню щитоподібної залози 1986 р.)	643030
Усього	2646106

За існуючими даними [6, 19], постраждалі мешкають на території всієї країни (табл. 23.8). Найбільше їх у Київській, Рівненській, Житомирській, Черкаській, Волинській, Чернігівській і Вінницькій областях. Постраждалих категорії 1 більше всього у Київській, Житомирській, Донецькій, Рівненській, Чернігівській областях і м. Києві. Постраждалих категорій 3 і 4 більше всього в областях, в яких виділено зони радіоактивного забруднення.

Таблиця 23.8 — Розподіл за територіями проживання громадян, які мають статус постраждалих, станом на 01.01.2005 р., осіб

Територія	Усього	у т. ч. за категоріями:					
		1*	2*	3*	4*	Г*	діти*
Україна	2646106	105251	276072	537504	1081469	2780	643030
Автономна Республіка Крим	9522	1156	3355	2170	26	34	2763
Вінницька область	115782	2817	4231	2295	81987	10	24442
Волинська область	155953	3258	2284	100975	15	17	49404
Дніпропетровська область	32304	2563	14760	6524	3	30	8424
Донецька область	30869	6944	10407	5359	36	33	8090
Житомирська область	377083	8059	20847	146364	114161	1132	86520
Закарпатська область	5712	220	2206	1196	59	-	2031
Запорізька область	11593	919	5327	2088	19	1	3239
Івано-Франківська область	14427	890	2449	1441	5337	-	4310
Київська область	853658	24829	69309	27851	555948	47	175674
Кіровоградська область	16943	1250	6780	3660	147	10	5096
Львівська область	13426	1298	4848	2415	94	125	4646
Луганська область	18277	3832	5970	3341	-	8	5126
Миколаївська область	9219	310	3678	2332	-	4	2895
Одеська область	11210	2418	3883	1504	115	29	3261
Полтавська область	31777	1868	13237	6051	62	19	10540

Закінчення табл. 23.8

Територія	Усього	у т. ч. за категоріями:					
		1*	2*	3*	4*	Г*	діти*
Рівненська область	405586	5802	6253	172090	97160	21	124260
Сумська область	21149	1342	7204	5529	1485	25	5564
Тернопільська область	55431	750	2484	1271	37337	2	13587
Харківська область	28497	5815	8691	6330	27	6	7628
Херсонська область	8806	699	2901	2649	43	6	2508
Хмельницька область	14459	1073	4666	2239	2394	26	4061
Черкаська область	157992	4661	8417	5908	103514	8	35484
Чернівецька область	25649	305	2241	3741	13005	79	6278
Чернігівська область	119820	5294	9246	11982	65312	612	27374
м. Київ	98935	16730	49630	9635	3067	496	19377
м. Севастополь	2027	131	768	564	116	-	448

Примітка. Визначення категорій постраждалих 1*-4*, Г*, діти* див. у табл. 23.7.

Більше всього постраждалих дітей мешкає у Київській, Рівненській, Житомирській, Волинській і Вінницькій областях.

Як свідчать дані державної статистики [18], станом на 01.01.2005 р. у зонах радіоактивного забруднення проживає 2 054 685 постраждалих, що складає 77,6% від загальної їх кількості. Тобто, за межами зон забруднення мешкає лише 591 421 постраждалих. Розподіл їх за групами постраждалих наведено в табл. 23.9.

У числі тих, хто мешкає в зонах радіоактивного забруднення є:

- 44 333 ліквідатори наслідків аварії з більше 300 тис. тих, хто має цей статус, у т. ч. 8078 категорії 1 і 30 029 — категорії 2, тобто інвалідів і які працювали на ліквідації аварії у 1986–1987 рр.;
- 31 224 інвалідів із числа потерпілих, щодо яких установлено причинний зв'язок інвалідності з Чорнобильською катастрофою;
- 18175 потерпілих категорії 2, у складі яких евакуйовані у 1986 р. із зони відчуження (у т. ч. особи, які на момент евакуації перебували в стані внутрішньоутробного розвитку) після досягнення ними повноліття;
- 430 921 потерпілих категорії 3, переважна більшість яких мали бути відселені із зон безумовного (обов'язкового) та гарантованого добровільного відселення;
- 472 191 дітей із 643 030 дітей у країні, що отримали опромінення щитоподібної залози у 1986 р. та хворі на рак щитоподібної залози.

За окремими територіями кількість таких осіб дуже велика. Наприклад, у Київській області в зонах радіоактивного забруднення проживає 33810 ліквідаторів аварії, у т. ч. 7130 категорії 1 і 22 128 — категорії 2.

На територіях зон радіоактивного забруднення також проживає 135 осіб, не віднесених до категорій постраждалих, але які мають право на пільги за ст. 24 Закону України "Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи", та 7972 сім'ї, які отримують пільги внаслідок втрати годувальника, смерть якого пов'язана з Чорнобильською катастрофою. Кількість цих громадян незначна, але вони також зазнають впливу опромінення.

Вище наведені особливості необхідно враховувати при дослідженні радіологічних, медичних і медико-демографічних наслідків Чорнобильської катастрофи. Вважаємо також, що ці особливості слід узяти до уваги при розрахунку колективних доз опромінення за

територіями, тому що ліквідатори категорій 1–3 та евакуйовані мають більш високі рівні доз опромінення, ніж інші жителі, для яких реконструйовано індивідуальні середні дози опромінення за населеними пунктами.

Таблиця 23.9 — Чисельність і розподіл за групами постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, які проживають на радіоактивно забруднених територіях, станом на 01.01.2005 р., осіб

Області	Усього	З них:				Кількість сімей, які отримують пільги внаслідок втрати годувальника, смерть якого пов'язана з катастрофою
		ліквідатори наслідків аварії	Потерпілі	особи, не віднесені до категорій, але які мають право на пільги за ст. 24 Закону	діти, віднесені до потерпілих	
Україна	2054685	44333	1538026	135	472191	7972
Вінницька	97073	405	76970	–	19698	65
Волинська	137511	287	97029	–	40195	873
Житомирська	343581	4566	262504	124	76387	1586
Івано-Франківська	7162	10	5429	–	1723	7
Київська	780656	33810	591865	10	154971	3217
Рівненська	389792	2233	270300	–	117259	1422
Сумська	2838	22	2361	–	455	–
Тернопільська	43448	156	32891	–	10401	68
Хмельницька	2770	6	2321	–	443	–
Черкаська	136490	1519	106860	1	28110	494
Чернівецька	19622	75	15102	–	4445	5
Чернігівська	93742	1244	74394	–	18104	235

За наведеними даними можна вважати, що в Україні на державному рівні забезпечується достатньо повний облік постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, який здійснюється державними адміністраціями. Облікові дані узагальнюються в державній статистичній звітності. На обліку та під медичним наглядом (щорічна диспансеризація) у ЛПЗ системи МОЗ України знаходилося біля 93% постраждалих, що можна визнати достатньо хорошим показником, який характеризує медичний захист постраждалих та придатність наявних даних для епідеміологічних досліджень медичних наслідків катастрофи. В той же час недостатнім (лише біля 70%) є взяття на облік та медичний нагляд потерпілих дітей.

Статева й вікова структура постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи

Однією з особливостей існуючих відомостей щодо здоров'я постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи є недостатність даних відносно їх статевої й вікової структури. Інформація, яка узагальнюється в державній статистиці, переважно містить тільки кількісні показники. Вони мали б міститися в ДРУ, оскільки він базується на персоніфікованому обліку постраждалих. Проте вихідні дані з нього практично ще не надаються.

За даними Омельянця М.І. і співав. [21], у 1987 р. у статево-віковому складі постраждалих переважали чоловіки, що обумовлювалося їх великою (96,5%) часткою у складі ліквідаторів

аварії та дітей, які народились від опромінених батьків. Проте у складі евакуйованих і жителів радіоактивно забруднених територій було більше жінок. Статевий склад евакуйованих жителів радіоактивно забруднених територій не відрізнявся від статевого складу населення України.

Через 15 років після катастрофи у статево-віковій структурі постраждалих відбулися певні зміни, які, переважно, обумовлювалися їх постарінням [22]. Дані табл. 23.10 свідчать, що у складі ліквідаторів аварії зменшилася частка чоловіків, за віком переважають особи у віці 40–44 роки (23,2%), 45–49 років (22,3%), 35–39 років (17,2%) і 50–54 роки (15,2%). Загалом на них припадає 77,9%. У складі евакуйованих частка жінок зросла більше, ніж на 2%. У їх віковій структурі частка чоловіків переважала частку жінок лише у віковій групі 15-19 років (13,7%). Статева структура жителів радіоактивно забруднених територій у порівнянні з попереднім періодом практично не змінилася. У складі новонароджених як і в 1987 р. також переважали хлопчики. Найбільша їх кількість була у віці на 10–14 років (39,9%).

Таблиця 23.10 — Структура за статтю постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, 2000 р.,%

Групи постраждалих	Усього постраждалих, осіб	з них, у %	
		чоловіки	жінки
Усі групи постраждалих	2608384	50,7	49,3
Ліквідатори аварії	240800	91,3	8,7
Евакуйовані	56377	44,3	55,7
Жителі радіоактивно забруднених територій	1808800	45,7	54,3
Діти, які народились від опромінених батьків	502377	50,9	49,1
Населення України	49246304	46,5	53,5

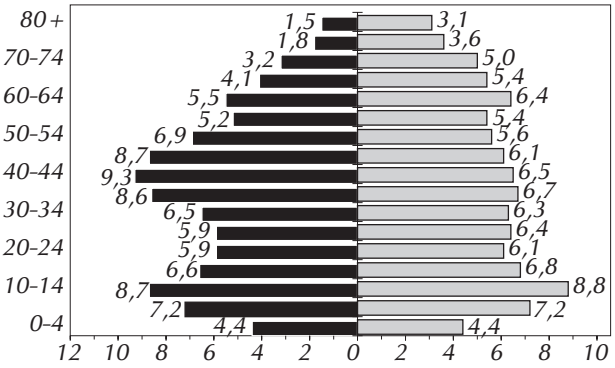


Рисунок 23.2 — Статево-вікова структура постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, 2000 р., % (чорні стовпці — чоловіки, сірі — жінки)

За віковим складом (рис. 23.2) частка чоловіків більша ніж жінок у вікових групах від 35 до 55 років, а жінок — 60 років і старше. Перше обумовлено переважанням чоловіків у складі ліквідаторів, друге — більш раннім вимиранням чоловіків у старших вікових групах, а також загальним постарінням постраждалих.

У порівнянні з населенням України у складі постраждалих, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, (табл. 23.11):

- більше дітей у всіх зонах забруднення;
- менше осіб працездатного віку серед мешканців усієї території радіоактивного забруднення, зон безумовного (обов'язкового) відселення та гарантованого добровільного відселення;
- більше осіб старше працездатного віку серед мешканців усієї території радіоактивного забруднення, зон безумовного (обов'язкового) відселення та гарантованого добровільного відселення. У складі жителів зони посиленого радіоекологічного контролю більше дітей, працездатних і менше — осіб старше працездатного віку. За рівнями цих показників він є найближчим до популяційних.

Таблиця 23.11 — Вікова структура населення, яке проживає на території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи, станом на 01.01.2004 р.,%

Група населення	Усього, осіб	З них у віці:		
		0-14 років	працездатному	старшому за працездатний
Усе населення, яке проживає на території радіоактивного забруднення	2219523	18,8	56,0	25,2
Зона відчуження	151	–	–	–
Зона безумовного (обов'язкового) відселення	9302	21,3	53,9	24,8
Зона гарантованого добровільного відселення	622961	22,1	53,5	24,4
Зона посиленого радіоекологічного контролю	1587109	17,5	64,2	18,3
Населення України	47442079	15,3	63,7	21,0

Віковий склад постраждалих, які проживають у зоні посиленого радіоекологічного контролю, практично не відрізняється від популяційних показників.

Особливістю вікового складу постраждалих з 2002 р. стало те, що особи з числа евакуйованих та жителів радіоактивно забруднених територій, які були дітьми на момент катастрофи або народилися у рік катастрофи, вже стали підлітками та дорослими. У 2004 р. їх уже було 143805 осіб.

З урахуванням наведених статистичних та аналітичних даних можна констатувати, що перехід через 20-річний рубіж після Чорнобильської катастрофи відзначається певними змінами у статевій та віковій структурі постраждалих. Загалом у складі постраждалих переважають чоловіки, що обумовлено їх більшою часткою у складі ліквідаторів аварії, діти, які народжуються від опромінених батьків, діти у віці до 14 років та особи старшого та працездатного віку. Більша частка дітей у складі постраждалих, які мешкають у зонах безумовного (обов'язкового) відселення і гарантованого добровільного відселення, свідчить, що формування загального й репродуктивного здоров'я майже чверті жителів цих зон відбувається в умовах хронічного опромінення від часу народження.

Народжуваність у складі постраждалих

Стан народжуваності серед постраждалих переважено оцінювали за адміністративними територіями (район, область, країна) [23–25]. Омельянцем М.І. і співавт. [26] показано, що після катастрофи відбувалося безперервне зниження народжуваності населення як у країні в цілому, так і на радіоактивно забруднених територіях. Різке зниження її у 1987 р. в найбільш радіоактивно забруднених районах автори вважають обумовленим дією підвищеного опромінення за перший рік після катастрофи. У наступні роки темпи зниження народжуваності були більш виразні, ніж у контролі та у країні в цілому. Найбільше зниження відзначалося у зоні безумовного (обов'язкового) відселення. На підставі аналізу стану демографічних втрат та показників, зміни яких можуть бути радіоіндукованими, автори вважають, що існуюче зниження народжуваності в певній мірі обумовлено дією опромінення.

За проведеними нами узагальненнями, на переважній більшості радіоактивно забруднених територій, особливо у Житомирській, Київській й Чернігівській областях, які з першого року після вибуху реактора відносилися до найбільш забруднених, рівні народжуваності дещо менші, ніж в областях, де вони знаходяться. У забруднених районах Київської і Чернігівської областей рівні народжуваності нижче, ніж у контрольних районах. В той же час, у цілому по Україні рівні народжуваності переважають у забруднених районах.

Як видно з даних рис. 23.3, народжуваність у когорті постраждалих при деяких відхиленнях у меншу чи більшу сторони все ж суттєво не відрізнялась від рівнів народжуваності населення країни.

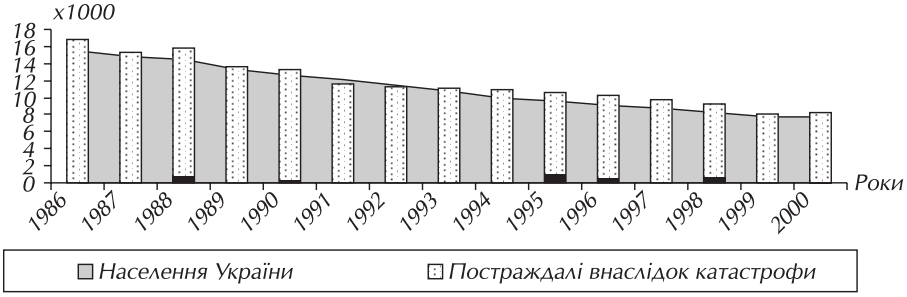


Рисунок 23.3 — Народжуваність у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи й населення України у 1986–2000 рр., на 1000 осіб відповідної групи

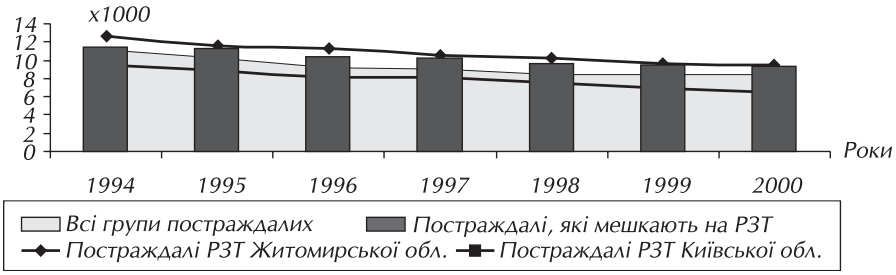


Рисунок 23.4 — Народжуваність на територіях України, віднесених до радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи, у 1994-2000 рр., на 1000 осіб відповідної групи постраждалих

Народжуваність у групах постраждалих, які проживають на радіоактивно забруднених територіях (рис. 23.4), дещо вища, ніж у всій групі постраждалих. У той же час серед порівнюваних груп постраждалих найнижча вона у жителів забруднених територій Київської області та дещо вища — Житомирської області.

За даними щодо кількості на радіоактивно забруднених територіях дітей у віці до 1 року, нами розраховано показник народжуваності з розподілом за зонами радіоактивного забруднення. Узагальнені в табл. 23.12 дані свідчать, що у досліджувані роки більш високий рівень народжуваності був у постраждалих, які проживають у зонах безумовного (обов'язкового) відселення та гарантованого добровільного відселення. Тобто, в даному випадку народжуваність є вищою в місцевостях із більш високим рівнем радіоактивного забруднення. Виявлена особливість вимагає більш ретельного дослідження у майбутньому.

Таблиця 23.12— Народжуваність у постраждалих за зонами радіоактивного забруднення у 1997 і 2002 рр., на 1000 постраждалих

Зони забруднення	1997 р.	2002 р.
Україна	13,3	9,8
Зона відчуження	-	-
Зона безумовного (обов'язкового) відселення	15,1	12,7
Зона гарантованого добровільного відселення	15,4	12,8
Зона посиленого радіоекологічного контролю	13,0	8,6

Смертність постраждалих

Узагальнення даних диспансерного спостереження свідчить, що з числа взятих ЛПЗ системи МОЗ України у 1987–2004 рр. на облік постраждалих загалом померло 504117 осіб. Розподіл їх у динаміці за групами первинного обліку та віковими групами надано в табл. 23.13.

Таблиця 23.13 — Кількість померлих у 1987–2004 рр. з числа постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, які перебували під диспансерним наглядом у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України, осіб

Група первинного обліку	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Усі групи (1, 2, 3, 4) у т. ч.	1716	1801	2754	3217	16065	32573	36026	35919	37582
1	–	–	332	460	711	1063	1275	1561	2138
2	–	–	487	435	493	526	571	701	828
3	–	–	1915	2301	14649	30548	33715	33066	33995
4	–	–	20	21	212	436	465	591	621
Дорослі та підлітки (1, 2, 3), у т. ч.	1694	1782	2706	3166	15632	31890	35351	35196	36872
1	–	–	332	460	711	1063	1275	1561	2138
2	–	–	481	435	487	520	567	692	825
3	–	–	1893	2271	14434	30307	33509	32943	33909
Діти до 14 років (2, 3, 4), у т. ч.	22	19	48	51	433	683	675	723	710
2	–	–	6	-	6	6	4	9	3
3	–	–	22	30	215	241	206	123	86
4	–	–	20	21	212	436	465	591	621

Продовження табл. 23.13

Група первинного обліку	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Усі групи (1, 2, 3, 4), у т. ч.	37610	37419	36102	36527	37352	37058	37259	38613	38524
1	2297	2382	2456	2669	3036	3189	3319	3517	3819
2	686	673	582	684	627	637	633	582	574
3	34187	33947	32665	32770	33362	32941	32998	34212	33787
4	440	417	399	404	327	291	309	302	344
Дорослі та підлітки (1, 2, 3, 4*), у т. ч.	37060	36930	35660	36009	37000	36767	36970	38342	38233
1	2297	2382	2456	2669	3036	3189	3319	3517	3819
2	684	670	580	684	626	637	633	582	574
3	34079	33878	32624	32744	33338	32941	32998	34212	33787
4*	–	–	–	–	–	–	20	31	53
Діти до 14 років (2, 3, 4), у т. ч.	550	489	442	430	352	291	289	271	291
2	2	3	2	0	1	0	–	–	–
3	108	69	41	26	24	0	–	–	–
4	440	417	399	404	327	291	289	271	291

Примітка. 4* – особи, які народилися від опромінених батьків і за віком перейшли у вікову групу дорослих та підлітків

Наведені дані свідчать, що у складі померлих переважали постраждалі 3 групи обліку (451 058 осіб) — жителі радіоактивно забруднених територій, що обумовлюється більшою їх кількістю у складі постраждалих. З цієї ж особливості друге місце за кількістю померлих займають постраждалі 1 групи обліку — ліквідатори аварії та її наслідків (34 499 осіб). За віковими групами померлі розподіляються на 497 348 дорослих та підлітків і 6769 дітей.

Станом на кінець 2004 р. склад померлих постраждалих мав наступний розподіл (у%):

- за групами обліку: ліквідатори аварії — 9,9, евакуйовані — 1,5, жителі радіоактивно забруднених територій — 87,7, діти, які народились від опромінених батьків — 0,9;
- за віковими групами: дорослі та підлітки — 99,2, діти — 0,8.

Як уже відзначалося вище, з 2002 р. особи з числа евакуйованих та жителів радіоактивно забруднених територій, які були дітьми на момент катастрофи або народилися у рік катастрофи, вже стали підлітками та дорослими. У 2004 р. їх вже було 143 805 осіб. Із 20 609 народжених у цей рік живими від батьків, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, 5 народились від осіб 4 групи первинного обліку. Тому кількість померлих у складі дітей, які народились від опромінених батьків, зменшувалася. Натомість у складі дорослих та підлітків і, відповідно, померлих з'явилася 4 група обліку — дорослі та підлітки, які народилися від опромінених батьків. Після 2001 р. у складі померлих дітей були тільки ті, які народилися від опромінених батьків.

З наведених у табл. 23.14 та на рис. 23.5 даних видно, що з 1987 по 2002 р. показники смертності постраждалих були меншими, ніж населення країни. З віддаленням від часу катастрофи рівень смертності зріс у 2,5 рази й у 2004 р. перевищив смертність населення країни (16,1 і 16,0‰ відповідно).

За даними рис. 23.6, у складі постраждалих найбільші рівні смертності всі роки після катастрофи були у жителів радіоактивно забруднених територій: від 12,9 ‰ у 1989 р. до 21,7 ‰ у 2004 р. До 1998 р. друге місце за рівнем смертності належало евакуйованим (до 10,2 ‰ у 1987 р.).

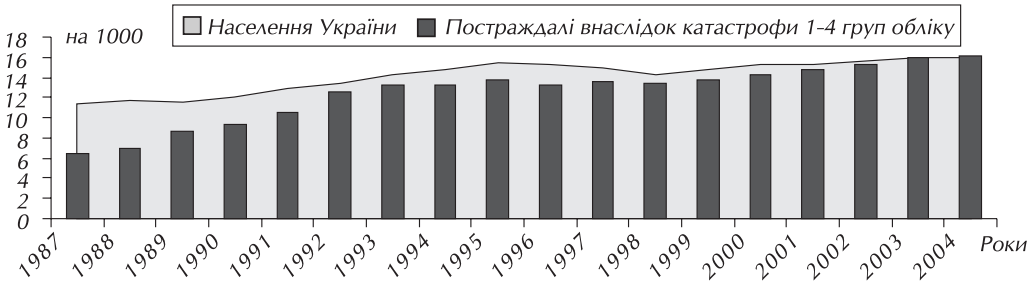


Рисунок 23.5 — Смертність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи 1–4 груп обліку та населення України у 1987–2004 рр., на 1000 осіб відповідної групи населення

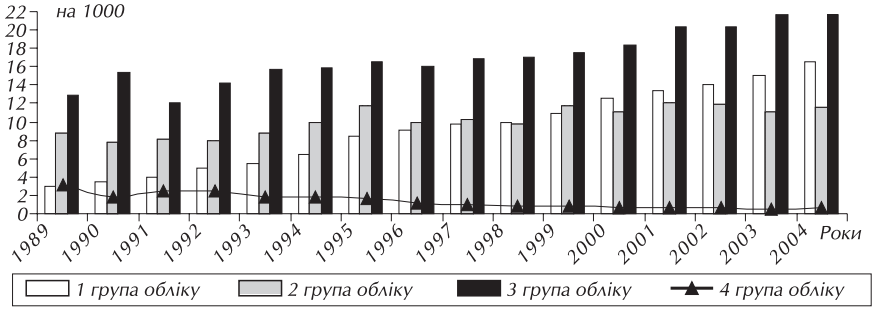


Рисунок 23.6 — Смертність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за групами обліку у 1989–2004 рр., на 1000 осіб відповідної групи обліку

Таблиця 23.14 — Смертність у 1987–2004 рр. постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, які перебували під диспансерним наглядом у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України, на 1000 постраждалих

Група первинного обліку	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Усі групи (1, 2, 3, 4), у т. ч.	6,5	7,0	8,6	9,3	10,5	12,5	13,3	13,2	13,7
1	–	–	3,0	3,5	3,9	4,9	5,5	6,4	8,5
2	–	–	8,8	7,7	8,1	8,0	8,7	9,9	11,7
3	–	–	12,9	15,4	12,1	14,3	15,7	15,8	16,5
4	–	–	3,1	1,8	2,4	2,4	1,8	1,9	1,7
Дорослі та підлітки (1, 2, 3), у т. ч.	7,7	8,2	10,4	11,3	13,2	15,8	16,9	16,5	17,3
1	–	–	3,0	3,5	3,9	4,9	5,5	6,4	8,5
2	–	–	11,8	10,3	10,9	10,5	11,1	12,1	13,8
3	–	–	18,5	20,7	15,0	17,3	18,5	18,0	18,6
Діти до 14 років (2, 3, 4), у т. ч.	0,5	0,5	0,7	0,8	1,2	1,3	1,1	1,2	1,2
2	–	–	0,4	–	0,4	0,4	0,3	0,7	0,27
3	–	–	0,5	0,8	0,9	0,6	0,6	0,5	0,36
4	–	–	3,1	1,8	2,4	2,4	1,8	1,9	1,7

Продовження табл. 23.14

Група первинного обліку	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Усі групи (1, 2, 3, 4), у т. ч.	13,2	13,6	13,4	13,8	14,3	14,8	15,2	15,9	16,1
1	9,1	9,7	10,0	11,1	12,6	13,4	14,0	15,0	16,6
2	10,0	10,2	9,7	11,7	11,1	12,0	11,9	11,1	11,5
3	16,1	16,9	17,0	17,6	18,4	20,3	20,4	21,7	21,74
4	1,1	1,0	0,9	0,8	0,60	0,61	0,60	0,54	0,60
Дорослі та підлітки (1, 2, 3, 4*), у т. ч.	17,1	17,1	16,8	17,3	17,8	18,3	18,7	19,4	19,3
1	9,1	9,7	10,0	11,1	12,6	13,2	14,0	15,0	16,6
2	11,6	11,4	10,5	12,3	11,3	11,8	11,9	11,1	11,5
3	18,4	18,3	17,9	18,3	18,7	19,5	20,4	21,7	21,74
4*	–	–	–	–	–	–	0,30	0,29	0,37
Діти до 14 років (2, 3, 4), у т. ч.	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,58	0.60	0,60	0,68
2	0,2	0,4	0,4	–	0,9	0,0	–	–	–
3	0,4	0,5	0,4	0,4	0,9	0,0	–	–	–
4	1,1	1,0	0,9	0,8	0,6	0,59	0,60	0,60	0,68

Примітка. 4* — особи, які народилися від опромінених батьків і за віком перейшли у вікову групу дорослих та підлітків

З 1995 р. смертність у цій групі коливалась в межах 11–12‰ і у 2004 р. її рівень був 11,5‰. У 1988–1998 рр. третє місце за рівнем смертності належало ліквідаторам аварії. З 1999 р. рівень їх смертності став стрімко зростати, у 2004 р. він досяг 16,6‰.

Рівень смертності дітей, які народилися від опромінених батьків (4 група обліку), був найменшим і з 3,1‰ у 1989 р. зменшився до 0,6‰ у 2004 р. Якщо виходити з динаміки показників смертності, то існуюче зниження її рівнів можна віднести не тільки за рахунок зміни вікової структури, але й здійснюваних заходів медичного й соціального захисту.

Таким чином, загалом смертність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за винятком дітей, які народжуються від опромінених батьків, із віддаленням від часу опромінення зростає. В останні роки вона переважно формується від смертей жителів радіоактивно забруднених територій та ліквідаторів аварії. За рахунок цих двох груп опромінених відбувається і зростання рівнів смертності. Особливо інтенсивне зростання смертності відбулося після 2000 р., тобто через 15 років із часу опромінення.

За віковими групами (рис. 23.7) смертність на 92–95% обумовлюється дорослими та підлітками. За роки після катастрофи її рівень зріс у 2,5 раза і досяг 19,3‰. Смертність дітей з 1996 р. тримається на рівні 0,6–0,8‰ і у 2004 р. була 0,6‰.

Як видно з даних рис. 23.8, до 1991 р. рівень смертності дорослих та підлітків із числа постраждалих поступово зростав, але був значно нижчим, ніж осіб цієї вікової групи з населення країни. У 1992–2001 рр. він був практично однаковим. З 2002 р. він став більшим і у 2004 р. досяг 19,3‰ при рівні смертності такої ж вікової групи з населення 19,0‰.

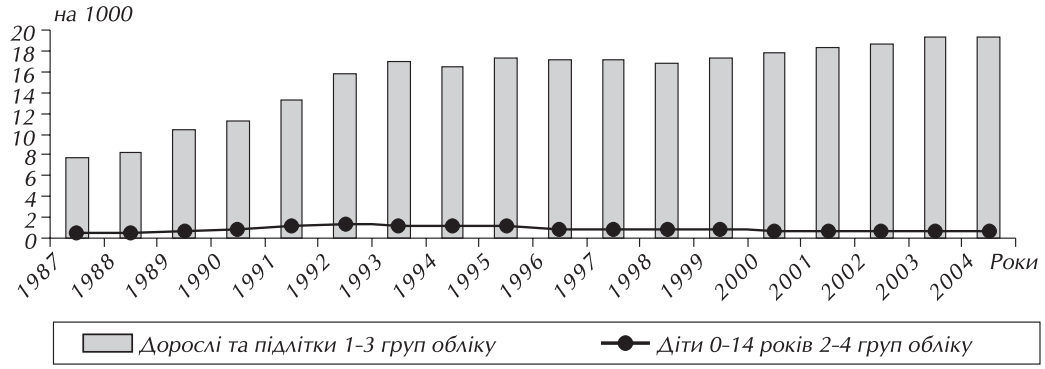


Рисунок 23.7 — Смертність постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за віковими групами у 1987–2004 рр., на 1000 осіб відповідної вікової групи

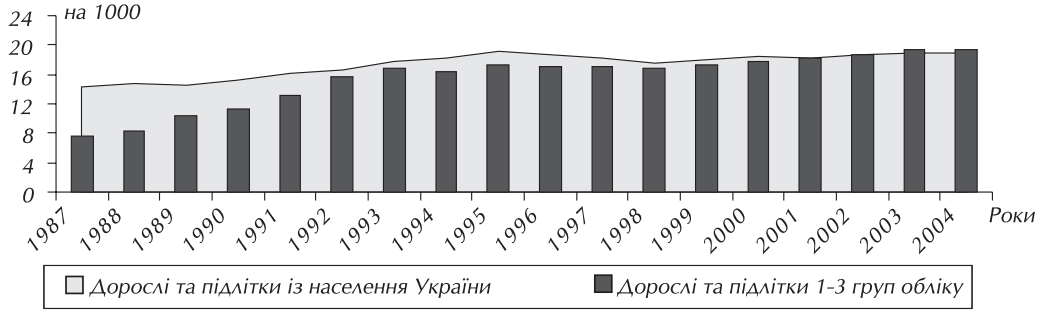


Рисунок 23.8 — Смертність дорослих та підлітків із числа постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи 1–3 груп обліку та населення України у 1987–2004 рр., на 1000 осіб відповідної вікової групи

У останні роки смертність у складі дорослих та підлітків обумовлюється тими ж групами, що й у всій групі постраждалих (рис. 23.9).

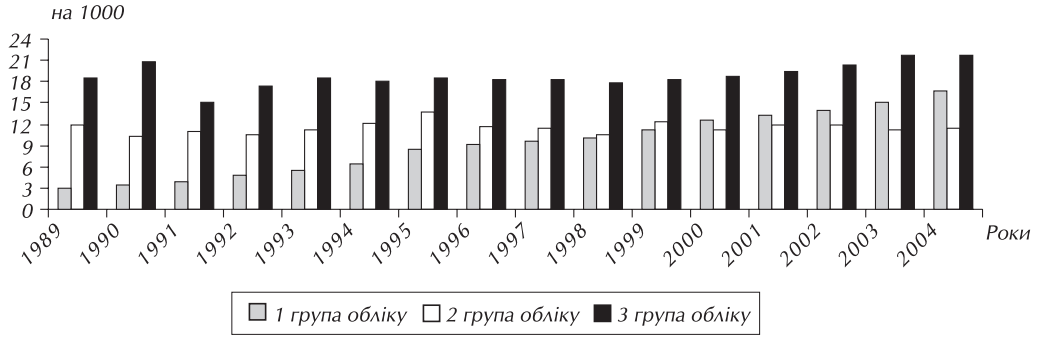


Рисунок 23.9 — Смертність дорослих та підлітків із числа постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи за групами первинного обліку у 1989–2004 рр., на 1000 осіб відповідної групи

Із 2004 р. перше рангове місце за рівнем смертності належить дорослим та підліткам із населення радіоактивно забруднених територій (21,7‰), друге — ліквідаторам аварії (16,6‰), третє — евакуйованим (11,5‰). Смертність нової 4 групи обліку у складі дорослих та підлітків, тобто дорослих та підлітків із числа тих, що народились від опромінених батьків, була найнижчою (0,37‰) і займала четверте рангове місце. Цей рівень також був майже вдвічі меншим, ніж рівень смертності (0,68‰) групи дітей, яку вони покинули, перейшовши в старшу вікову групу.

Дані щодо рівнів доз опромінення постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи наведені у відповідних розділах книги. Проте у матеріалах за результатами диспансеризації відсутні будь-які відомості щодо доз опромінення постраждалих груп населення. Наявні ж дозові дані ніяк не можуть бути зв'язані з розподілом постраждалих на групи первинного обліку. Тому залежність показників смертності постраждалих від дії радіації неможливо встановити кількісно.

Якщо виходити з радіологічних позицій, то встановлені рівні смертності (рис. 23.6) розташовуються у наступній послідовності. Перше місце займає смертність жителів радіоактивно забруднених територій, які зазнали гострого опромінення відносно високими дозами у 1986 р. і упродовж 19 років опромінювалися малими дозами радіації. Друге місце належить смертності ліквідаторів аварії, які під час виконання робіт, особливо у 1986–1987 рр., зазнали дії підвищеного гострого опромінення. Третє місце займає смертність евакуйованих, які зазнали короткочасного підвищеного опроміненню до часу евакуації. Нарешті, четверте місце займає смертність осіб, які народилися від опромінених батьків. Переважна більшість їх народжувалася на радіоактивно забруднених територіях і упродовж життя піддавалася дії хронічного опромінення.

З точки зору оцінки медико-демографічних і радіологічних наслідків Чорнобильської катастрофи найбільш важливою для аналізу є група ліквідаторів аварії. З усіх груп опроміненого населення вони зазнали опромінення в найвищих дозах. Оскільки вони на 93–95% є особами працездатного віку проведено порівняння їх смертності зі смертністю осіб працездатного віку з населення. Наведені на рис. 23.10 дані свідчать, що вже з 1995 р. їх смертність стала перевищувати смертність осіб працездатного віку з населення. У 2004 р. перевищення досягло 2,76 раза. Перевищення за 1999–2004 рр. статистично вірогідне ($t = 9,6$ при середніх значеннях 13,97±0,84‰ і 5,87±0,7‰, відповідно). За даними рис. 23.11, з 1998 р. смертність ліквідаторів (10,0-16,6 ‰) стала перевищувати смертність осіб працездатного віку чоловічої статі з населення України (8,5–9,5‰) і у 2004 р. перевищення досягло 1,75 раза. За 1999–2004 рр. різниця між показниками смертності статистично вірогідна ($t = 5,62$ при середніх значеннях 13,97±0,84‰ і 9,20±0,11‰, відповідно).

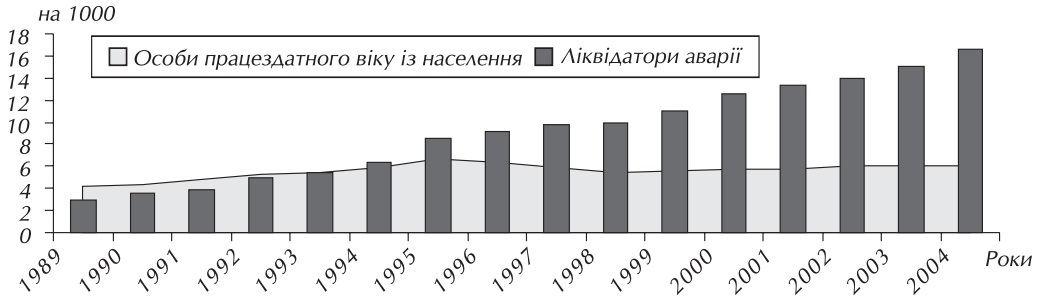


Рисунок 23.10 — Смертність ліквідаторів аварії та осіб працездатного віку з населення України у 1989–2004 рр., на 1000 осіб відповідної групи

Наведені на рис. 23.12 дані свідчать, що за всі роки спостереження смертність потерпілих дітей не перевищувала смертності аналогічної вікової групи дітей з населення країни. Деяке підвищення рівня смертності потерпілих дітей мало місце у 1991–1995 рр. проте вже з 1996 р. вона знизилася і до цього часу тримається на рівні 0,6–0,7‰.

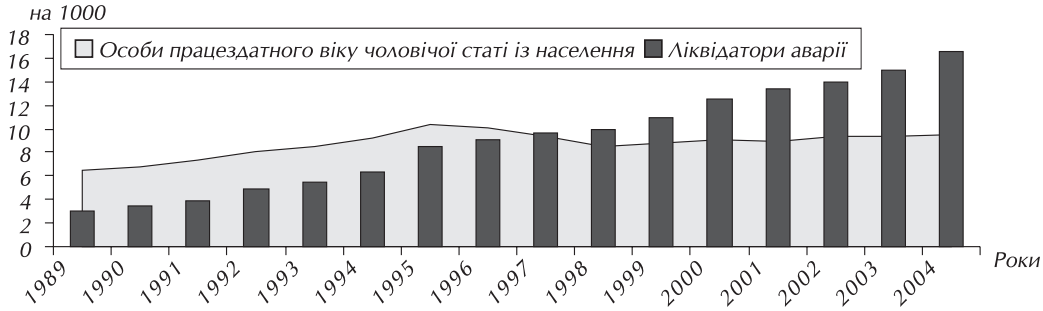


Рисунок 23.11 — Смертність ліквідаторів аварії та осіб працездатного віку чоловічої статі з населення України у 1989-2004 рр., на 1000 осіб відповідної групи



Рисунок 23.12 — Смертність дітей у віці 0–14 років, які потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи, та дітей України у 1987–2004 рр., на 1000 осіб відповідної вікової групи

На рис. 23.13 наведено показники смертності потерпілих дітей за групами первинного обліку. Вони свідчать, що найбільшою смертність була в четвертій групі обліку — дітей, які народились від опромінених батьків. До 1994 р. її рівень був у 6 разів вищим, ніж смертність евакуйованих дітей (2 групи обліку). З трьох груп обліку потерпілих дітей найбільшою смертність була у дітей, евакуйованих із зони відчуження (2 група обліку).

Основними причинами смерті постраждалих дорослих та підлітків (табл. 23.15) були хвороби системи кровообігу, новоутворення, хвороби органів дихання й травлення. Най-

більш суттєвим приріст смертності від них та хвороб ендокринної системи був упродовж 15 років після катастрофи.

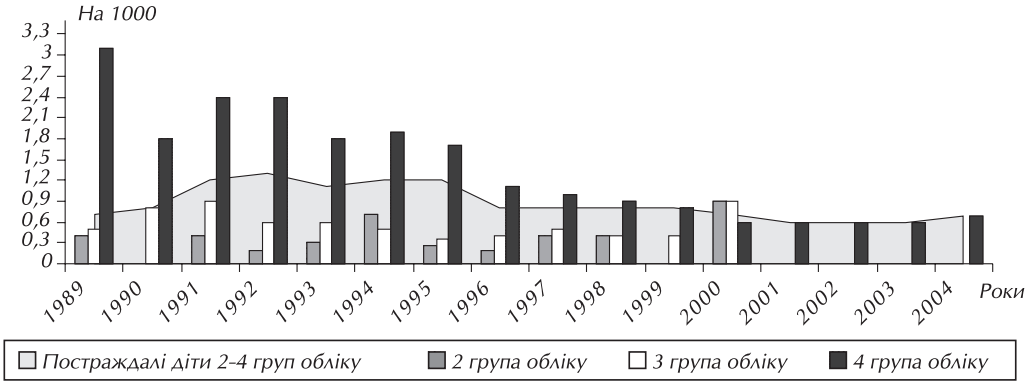


Рисунок 23.13 — Смертність дітей у віці 0–14 років із числа потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи за групами первинного обліку у 1989–2004 рр., на 1000 осіб відповідної групи

Таблиця 23.15 — Основні причини смерті дорослих та підлітків, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, 1987 р., 2000 р. і 2004 р.

Найменування класів хвороб	Основні причини смерті, на 10000 постраждалих			Питома вага серед усіх причин,%		Рівень росту до попереднього	
	1987 р.	2000 р.	2004 р.	2000 р.	2004 р.	2000 р.	2004 р.
Хвороби системи кровообігу	58,6	116,5	131,3	65,5	67,9	+2 рази	+12,7%
Злоякісні новоутворення	12,6	22,5	22,3	12,6	11,5	+78,6%	0
Хвороби органів дихання	3,1	8,7	7,1	4,9	3,7	+2,8 разів	–18,4%
Хвороби органів травлення	0,45	4,7	6,9	2,6	3,6	+10 разів	+46,8%
Хвороби ендокринної системи	0,14	0,7	0,5	2,6	0,3	+5 разів	–65%

Смертність від новоутворень ліквідаторів аварії з 1992 р. по у 2000 р. зросла майже у 3 рази (з 9,6 ‰ до 25,2‰). Смертність дорослих та підлітків із населення у 2004 р. складала лише 9,9‰. Тобто, нині смертність ліквідаторів аварії від новоутворень майже втричі більша смертності аналогічних вікових груп із населення.

Особливістю отриманих за 2004 р. даних щодо причин смерті постраждалих є те, що у 283 випадках смерті лікарські свідоцтва про смерть не видавались. Причина смерті лікарями не була встановлена і смерть 282 дорослих та підлітків і 1 дитини була зареєстрована за рішеннями судів. У зв'язку з цим дані щодо структури причин смерті дорослих та підлітків вимагають додаткового аналізу.

Структура причин смерті потерпілих дітей наведена в табл. 23.16. Звертаємо увагу, що до 2000 р. у складі потерпілих були діти всіх груп первинного обліку, а вже з 2001 р. у їх складі залишилися лише діти 4 групи обліку, тобто ті, які народилися від опромінених батьків (4 група обліку). За наведеними даними, перше рангове місце у структурі займають травми та отруєння. З часом їх рівень зростав, і у 2004 р. їх частка досягла 33,8%. Друге місце займали вроджені аномалії (16,2%). Проте в динаміці рівень смертності від них зменшується (з 0,24‰ у 1992 р. до 0,11‰ у 2004 р.). На третє місце у 2004 р. вийшла смертність від хвороб нервової системи, які у 2000 р. займали п'яте місце після злоякісних новоутворень та хвороб органів дихання. Четверте місце розділяють злоякісні новоутворення та окремі стани перинатального періоду (8,8%). При цьому смертність від перших зменшилася, а від других — зросла. Наразі відбувається зменшення смертності від хвороб органів дихання.

Таблиця 23.16 — Структура причин смерті у 1992, 2000 і 2004 рр. дітей, які потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи

Найменування класів хвороб	1992 р.		2000 р.		2004 р.	
	смертність, ‰	питома вага,%	смертність, ‰	питома вага,%	смертність, ‰	питома вага,%
Усі класи	1,3	100,0	0,7	100,0	0,68	100,0
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	0,07	5,4	0,04	5,7	0,04	5,9
Злоякісні новоутворення	0,07	5,4	0,07	10,0	0,06	8,8
Хвороби нервової системи	0,08	6,2	0,04	5,7	0,07	10,3
Хвороби органів дихання	0,15	11,5	0,06	8,6	0,05	7,4
Вроджені аномалії	0,24	18,4	0,12	17,4	0,11	16,2
Окремі стани перинатального періоду	0,14	10,7	0,02	2,9	0,06	8,8
Травми та отруєння	0,25	19,2	0,22	31,4	0,23	33,8

Для оцінки рівнів і структури смертності потерпілих дітей проведено співставлення цих показників із показниками смертності дітей у віці до 14 років із населення України. З наведених у табл. 23.17 даних видно, у дітей з населення країни вище рівень смертності від усіх причин смерті та вроджених аномалій і дещо нижче — від хвороб органів дихання. У групі потерпілих дітей значно вище частка смертності від травм та отруєнь. По інших причинах різниці немає. На цій підставі слід визнати відсутність суттєвої різниці в показниках смертності потерпілих дітей з дітьми з населення країни.

Таблиця 23.17 — Структура причин смерті дітей з населення України у віці до 14 років у 2003 р.

Найменування класів хвороб	Смертність, ‰	Питома вага,%
Усі класи	0,90	100,0
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	0,04	4,6
Новоутворення	0,06	6,7
Хвороби органів дихання	0,04	4,6
Вроджені аномалії	0,18	20,0
Травми та отруєння	0,23	25,5

Результати розрахунків існуючих рівнів і прогнозних показників смертності постраждалих, проведених за допомогою трендового аналізу, надано в табл. 23.18. Вони свідчать, що смертність до 2010 р. по більшій частині груп постраждалих може зростати.

Таблиця 23.18 — Існуюча й прогнозована смертність постраждалих в Україні в результаті Чорнобильської катастрофи, на 1000 постраждалих

Групи постраждалих	Смертність у 2004 р.	Смертність у 2010 р. (прогноз)
Усі групи постраждалих	16,1	17,6
з них:		
ліквідатори аварії	16,6	21,7
евакуйовані	11,5	12,6
населення радіоактивно забруднених територій	21,7	25,6
діти, що народилися від опромінених батьків	0,6	0,3

Висновки

1. Чорнобильська катастрофа та її наслідки стали чинником радіоактивного забруднення об'єктів довкілля й продуктів харчування, тривалої дії іонізуючого випромінювання на мільйони людей, погіршення умов життєдіяльності, праці, харчування, евакуації й переселення людей тощо. У своїй сукупності вони негативно впливають на медико-демографічну ситуацію як в групах осіб, які віднесено до постраждалих внаслідок катастрофи, так і мешканців радіоактивно забруднених територій.

2. У країні створено і діють дві системи обліку постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи: територіальними органами державного управління за формами державної статистичної звітності 1–4 (Чорнобиль) та лікувально-профілактичними закладами охорони здоров'я за формами державної статистичної звітності 15 і 16. Застосовувана в системі охороні здоров'я класифікація постраждалих не приведена у відповідність із Законами України і МОЗ України застосовує у практичній діяльності класифікацію постраждалих, введену ще 1986 р. колишнім МОЗ СРСР. З точки зору отримання даних щодо медичних наслідків катастрофи вона відповідає науково-прикладним потребам. Проте існування несумісних класифікацій постраждалих і форм звітності призводить до виникнення непорозумінь як на національному, так і міжнародному рівнях стосовно відомостей щодо чисельності постраждалих і оцінок стану їх здоров'я. За такої ситуації зменшується можливість отримання вірогідних даних щодо медичних наслідків Чорнобильської катастрофи й прийняття управлінських рішень щодо заходів із подолання наслідків катастрофи.

3. Станом на 1 січня 2005 р. в Україні постраждалими ще залишається 2 646 106 осіб, у складі яких 643 030 потерпілих дітей. З віддаленням від часу катастрофи чисельність постраждалих зменшується у зв'язку з міграцією та смертю, відбувається їх старіння. Згідно з чинним законодавством за станом здоров'я вони потребують соціального та медичного захисту.

У 2004 р. 143 805 осіб із 428 045 дітей, які народилися від опромінених батьків, уже стали підлітками і дорослими, і від них уже народилося 5 дітей. У зв'язку з цими змінами у віковому стані та появою нового покоління дітей існує нагальна потреба в уточненні класифікації постраждалих та визначенні обсягу медичного спостереження та соціального захисту.

У зонах радіоактивного забруднення проживає 2 054 685 постраждалих, що складає 77,6% від їх загальної чисельності. У їх складі 44 333 ліквідатори аварії, біля 20 тис. евакуйованих та 472 191 дітей (73,4% від загальної чисельності). Ліквідатори аварії та евакуйовані всі роки після катастрофи зазнають дії хронічного опромінення. Для них не встановлено дози опромінення, що зменшує об'єктивність даних щодо визначення радіологічних наслідків катастрофи.

4. Для кожної із груп (категорій) постраждалих притаманні специфічні особливості статевого й вікового складу, що необхідно враховувати при оцінці медичних наслідків Чорнобильської катастрофи та проведенні епідеміологічних досліджень. Проте чинна державна статистична звітність не містить необхідні для цього відомості, а персоніфіковані вихідні дані з Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, ще не надаються.

5. Наявні дані статистичної звітності свідчать про неповне охоплення постраждалих медичним спостереженням та обліком у Державному реєстрі осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Через недостатність взаємодії між місцевими органами державної влади, охорони здоров'я та Державним реєстром осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, під медичним спостереженням у лікувально-профілактичних закладах ще не перебуває більше 240 тис. осіб, які мають статус постраждалих, у т. ч. майже 215 тис. потерпілих дітей. Цей недолік притаманний усім регіонам країни. В існуючих узагальненнях відсутні відомості щодо чинників такого стану та не приймаються управлінські рішення щодо усунення цього недоліку.

6. За існуючими узагальненнями, через 22 роки після Чорнобильської катастрофи на радіоактивно забруднених територіях ще зберігається забруднення довкілля ^{137}Cs, яке перевищує доаварійні рівні, і воно ще триватиме впродовж багатьох років. У країні практично не здійснюються заходи по реабілітації радіоактивно забруднених територій і створення на них безпечних за радіаційним чинником умов для життя і трудової діяльності людей. Для попередження подальшого опромінення жителів на територіях зон радіоактивного забруднення необхідне продовження здійснення заходів протирадіаційного захисту населення.

7. Наявні дані щодо середніх індивідуальних групових, чи за населеними пунктами рівнів доз опромінення не дають можливості об'єктивно оцінити медико-демографічні та радіологічні наслідки Чорнобильської катастрофи. Визначення індивідуальних доз загального опромінення та опромінення окремих органів і систем повинно стати одним із важливіших завдань у заходах щодо ліквідації наслідків катастрофи.

8. Аналіз та оцінка народжуваності у групах постраждалих осіб свідчать, що цей показник має тенденції, характерні для населення країни, тобто рівні народжуваності зменшуються. Проте у постраждалих, які мешкають у зонах безумовного (обов'язкового) відселення та гарантованого добровільного відселення народжуваність дещо вища, ніж у районах їх помешкання. Ця особливість вимагає більш ретельного дослідження у майбутньому.

9. Незважаючи на соціально-економічну кризу в країні та занепад охорони здоров'я, лікувально-профілактичні заклади системи МОЗ України впродовж усіх років після катастрофи здійснювали величезну роботу по виявленню, взяттю на облік, диспансеризації, лікуванню та оздоровленню більше 3,4 мільйонів постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи та наданню статистичної звітності і даних щодо їх здоров'я до Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.

На сьогодні результати щорічної диспансеризації та статистична звітність за формами 15 і 16 стали єдиним джерелом для аналізу та оцінки стану здоров'я, у т. ч. смертності постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. Проте в останні роки відсутність фінансування призвела до призупинення робіт з узагальнення результатів диспансеризації та функціонування Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Якщо не будуть прийняті рішучі заходи з відновлення фінансування робіт по диспансеризації, узагальненню її результатів та функціонування Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, то країна втратить можливість мати відомості для оцінки медичних наслідків катастрофи та здійснення управлінських рішень щодо ліквідації її наслідків.

10. З 3,4 мільйонів громадян країни, які національним законодавством мали статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, за 1987–2004 рр. померло 504 117 осіб, у т. ч. 497 348 дорослих та підлітків і 6769 дітей. У складі померлих 451 058 постраждалих, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, та 34 499 ліквідаторів аварії.

11. Смертність усіх груп постраждалих з 1987 р. зросла у 2,5 рази й у 2004 р. стала перевищувати смертність населення країни (16,1 і 16,0‰ відповідно). Найбільші рівні смертності у 2004 р. мають постраждалі, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях (21,74‰), та ліквідатори аварії (16,6‰). В останні роки зменшується смертність евакуйованих та дітей.

12. За віком смертність постраждалих на 92–93% обумовлюється дорослими та підлітками. За роки після катастрофи її рівень зріс у 2,5 раза й у 2004 р. досягнув 19,3‰. Смертність потерпілих дітей з 1996 р. тримається на рівні 0,6–0,8‰ і у 2004 р. була 0,6‰. У зв'язку з відсутністю даних оцінку смертності за статтю зробити неможливо.

13. З 1995 р. смертність ліквідаторів аварії стала перевищувати смертність осіб працездатного віку з населення, а з 1998 р. — смертність працездатних осіб чоловічої статі з населення. За 1999–2004 рр. перевищення смертності ліквідаторів аварії над смертністю вказаних груп із населення статистично вірогідне.

14. За всі роки після катастрофи смертність потерпілих дітей не перевищувала рівні смертності дітей з населення країни. У складі потерпілих дітей найвищі рівні смертності були у дітей, які народилися від опромінених батьків. З 2001 р. смертність цієї групи не перевищує смертності дітей з населення.

15. Основними причинами смерті постраждалих дорослих та підлітків є хвороби системи кровообігу, новоутворення, хвороби органів дихання й травлення. У порівнянні з попередніми роками особливістю причин смерті у 2004 р. стало подальше зростання смертності від хвороб системи кровообігу (у 2000–2004 рр. 116,5–131,3 на 10000 постраждалих при смертності всього населення 68,0–71,0) і їх частка у структурі причин смерті вже досягла 67,9%. На 46,8% зросла смертність від хвороб органів травлення, а від цього і її рангове місце. Рівень смертності від злоякісних новоутворень за цей період практично не змінився. Зменшилися рівні і питома вага смертності від хвороб органів дихання й ендокринної системи. Тобто, в усій групі дорослих постраждалих зростання смертності відбулося за рахунок хвороб системи кровообігу та органів травлення. Смертність від хвороб системи кровообігу постраждалих майже вдвічі перевищує смертність від цієї хвороби населення країни.

Смертність ліквідаторів аварії від новоутворень в останні роки майже втричі перевищує смертність аналогічних вікових груп із населення.

16. Причини смерті потерпілих дітей практично не відрізняються від причин смерті дітей з населення країни.

17. За отриманими даними, групами підвищеного радіаційного ризику внаслідок катастрофи є ліквідатори аварії та потерпілі, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях. За прогнозними розрахунками до 2010 р. очікується зростання їх смертності. У зв'язку з відсутністю даних щодо доз опромінення, у епідеміологічному дослідженні неможливо визначити зв'язок смертності цих груп постраждалих з дією радіації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас: Загрязнение Европы цезием после Чернобыльской аварии / *Науч. рук. Ю.А. Израэль.* — Люксембург: Бюро по официальным изданиям Европейской Комиссии, 1998. — 108 с.
2. Державна союзно-республіканська програма невідкладних заходів на 1990–1992 роки по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС". Затверджена постановою Верховної Ради Союзу РСР 25.03.1990 р.
3. Концепція проживання населення на територіях Української РСР з підвищеними рівнями радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи. Затверджена постановою Верховної Ради УРСР від 27 лютого 1991 р. № 791-12 XII / *В. Дурдинець, Ю. Самойленко, В. Яценко, В. Яворівський (Ред.)* // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: Зб. законод. актів та нормативних документів. 1991–2000 роки. Вид. друге. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 295–296.
4. Про правовий режим території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи. Закон України від 27 лютого 1991 р. № 791а-XII / *В. Дурдинець, Ю. Самойленко, В. Яценко, В. Яворівський (Ред.)* // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: Зб. законод. актів та нормативних документів. 1991-2000 роки. Вид. друге. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 297–308.
5. Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи / Закон України від 28.02.1991 р. № 796-XII в редакції Закону від 1.12.2000 р. № 2120-III / *В. Дурдинець, Ю. Самойленко, В. Яценко, В. Яворівський (Ред.)* // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: Зб. законод. актів та нормативних документів. 1991-2000 роки. Вид. друге. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 33-92.
6. Інформаційно-довідковий матеріал з питань подолання наслідків Чорнобильської катастрофи. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2004. — 56 с.
7. Про організацію виконання постанов Верховної Ради Української РСР про порядок введення в дію законів Української РСР "Про правовий режим території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи" та "Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок чорнобильської катастрофи" / Постанова Кабінету Міністрів України від 23.06.1991 р.

№ 106 / *В. Дурдинець, Ю. Самойленко, В. Яценко, В. Яворівський (Ред.)* // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: Зб. законод. актів та нормативних документів. 1991–2000 роки. Вид. друге. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 308–353.
8. Загальнодозиметрична паспортизація населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії. Узагальнені дані за 2001–2004 рр. Збірка 10. — К., 2005. — 57 с.
9. Про організацію диспансерного спостереження за особами, які зазнали впливу радіації в результаті аварії на Чорнобильській АЕС: Наказ МОЗ Союзу РСР від 23.06.1986 р. № 883-дск
10. Про додаткові заходи і організацію роботи по завершенню створення Всесоюзного розподільного реєстру на осіб, які зазнали впливу радіації у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС: Наказ МОЗ Союзу РСР від 07.05.1987 р. № 640-дск.
11. Показатели здоровья населения районов, подвергшихся радиационному загрязнению / МЗ УССР, Республиканское бюро /центр/ медицинской статистики. — К., 1990. — 126 с.
12. Показники здоров'я потерпілих внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції. 1987–1995 рр.: Статистичний довідник. / МНС України, МОЗ України. — К.: Вид-во інформ.-аналіт. центру НВФ "Техніка, медицина, екологія", 1995. — 438 с.
13. Стан здоров'я населення України, постраждалого від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, та ресурси охорони здоров'я у 1999–2000 роках. Частина І / МОЗ України, МНС України. К.: НДВП ТЕХМЕДЕКОЛ, 2001. — 232 с.
14. Стан здоров'я населення України, постраждалого від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, та ресурси охорони здоров'я у 1999-2000 роках. Частина ІІ / МОЗ України, МНС України. К.: НДВП ТЕХМЕДЕКОЛ, 2001. — 324 с.
15. Стан здоров'я потерпілого населення України та ресурси охорони здоров'я через 15 років після Чорнобильської катастрофи. Частина І / МОЗ України, МНС України. К.: НДВП ТЕХМЕДЕКОЛ, 2001. — 188 с.
16. Про затвердження форм державної статистичної звітності № 1 (Чорнобиль), № 2 (Чорнобиль), № 3 (Чорнобиль), № 7 (Чорнобиль) та інструкцій щодо їх заповнення / Наказ Державного комітету статистики України від 12.05.2000 р. № 154 (z0332-00) */В. Дурдинець, Ю. Самойленко, В. Яценко, В. Яворівський (Ред.)* // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: Зб. законод. актів та нормативних документів. 1991–2000 роки. Вид. друге. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 193–201.
17. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС за 1997 рік. — К.: Держкомстат України, 1998. — 30 с.
18. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС за 2003 рік / К.: Державний комітет статистики України, 2004. — 24 с.
19. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС за 2005 рік. — К.: Держкомстат України, 2006. — 32 с.
20. Про затвердження Положення про організацію і функціонування Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: Постанова Кабінету Міністрів України від 09.06.1997 р. № 571) */В. Дурдинець, Ю. Самойленко, В. Яценко, В. Яворівський (Ред.)* // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: Зб. законод. актів та нормативних документів. 1991–2000 роки. Вид. друге. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 189–193.
21. Демографическая статистика смертности лиц, состоящих в Национальном регистре Украины. 1987-1988 гг. / Информационно-статистический справочник. Вып. 1 */Под ред. Н.И. Омельянца.* — К.: МЕДЭКОЛ УкрРНПФ Медицина-Экология, 1996. — 81 с.
22. 15 років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання: Національна доповідь України. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — 144 с.
23. Чорнобильська катастрофа / *Під. ред. акад. НАНУ В.Г. Бар'яхтара.* — К.: Наукова думка, 1996. — 575 с.
24. Десять лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Национальный доклад Украины. 1996 год. — К.: Минчернобыль, 1996. — 99 с.
25. 15 лет Чернобыльской катастрофы. Опыт преодоления. Национальный доклад Украины. — К.: Чернобыльинтеринформ, 2001. — 148 с.
26. Медико-демографічні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні / *За ред. М.І. Омельяця.* — К.: Чорнобильінтерінформ. — 2004. — 208 с.

(М.І. Омельянець, Н.В. Гунько, Н.Ф. Дубова, С.М. Омельянець, Д.А. Петрук, М.В. Голубчиков)

Розділ 24

ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ В ПІСЛЯЧОРНОБИЛЬСЬКИЙ ПЕРІОД: ПРОБЛЕМИ СОЦІУМУ

Для аварії на Чорнобильській АЕС, як для всіх техногенних великомасштабних надзвичайних ситуацій, характерні тривалі екологічні та медичні наслідки. Особливістю останньої стали тривалі соціально-психологічні наслідки, які відслідковуються в динаміці за 1986–2005 рр. та впливають на формування здоров'я постраждалого населення [1–3].

Дослідження впливу соціально-екологічних та психологічних факторів на формування способу життя та здоров'я постраждалого населення в післяаварійний період поділяються на 3 етапи: 1) 1986–1991 рр. — характеризується поодинокими дослідженнями; 2)1997–2002 рр. — це роботи, організаційно оформлені в Програму наукових досліджень по вивченню наслідків аварії на ЧАЕС під керівництвом МНС України; 3) 2003–2006 рр. — окремі дослідження, частково під керівництвом МНС України. Головною складовою дослідження став соціально-екологічний та психологічний моніторинг. Дослідження проводилося серед населення, яке мешкає на радіоактивно забруднених територіях, евакуйованого та переселеного. В дослідженнях приймали участь Науковий центр радіаційної медицини АМН України, Інститут соціології НАН України, Інститут психології АПН України, Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України.

В даному дослідженні зосереджено увагу на вивченні соціальних та психологічних факторів середовища життєдіяльності людини з урахуванням особливостей штучно створених умов на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ) у віддалений період аварії на ЧАЕС.

Метою роботи стало визначення причинно-наслідкових зв'язків (за визначенням ВООЗ) між умовами життя та станом здоров'я населення, що мешкає на радіоактивно забруднених територіях, і розробка рекомендацій щодо заходів, спрямованих на збереження здоров'я у віддалений період аварії на ЧАЕС на РЗТ.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження стало сільське працездатне населення РЗТ та сільське працездатне населення умовно чистих територій (УЧТ) Житомирської, Київської, Чернігівської, Полтавської областей. В процесі дослідження були використані соціологічні методи дослідження: стандартизоване опитування, експертна оцінка заходів; інтегральний індекс соціального самопочуття [4]; психодіагностичні методи: тест "САН" [5], шкала для виміру фатальності [6], тест "Опитувальник загального здоров'я GHQ-28" [7], метод самооцінки стану здоров'я [8]; математичні з використанням пакетів програм SPSS, EXCEL (порівняння узагальнених характеристик ознак: відносні величини, середні; достовірність парних відмінностей за t-критерієм Ст'юдента; вияв взаємодії факторів між собою з допомогою r парної кореляції, коефіцієнтів взаємної "спряженості" К. Пірсона та А. Чупрова). Вибіркові сукупності розраховувалися в динаміці досліджень до 1991 року, виходячи з генеральної сукупності населення, що мешкало в зоні жорсткого радіаційного контролю, після 1991 р. — виходячи із загальної чисельності населення в кожній окремій зоні: зона обов'язкового відселення, зона гарантованого добровільного відселення, зона посиленого радіоекологічного контролю. Припустима помилка = 0,035–0,050.

Результати дослідження. Проведене соціологічне дослідження з використанням експертних оцінок вчених та управлінців свідчить, що найбільш небезпечними наслідками Чорнобильської катастрофи (ЧК) для населення України, на думку експертів, є екологічні наслідки. У загальному рангу друге місце за небезпечністю займають медичні наслідки, соціально-психологічні наслідки ЧК займають третє місце. При оцінці тривалості наслідків ЧК також дотримуються єдиної думки всі категорії експертів — екологічні наслідки є найбільш довгочасними для населення України. На друге місце за тривалістю експерти-вчені поставили соціально-психологічні наслідки.

Серед соціально-екологічних та психологічних чинників, за впливом на формування здоров'я, експерти-вчені на перше рангове місце поставили уявлення про небезпеку радіаційного впливу, на друге — зміну способу життя, на третє — інформаційне забезпечення. Експерти-управлінці на перше рангове місце серед соціально-психологічних чинників, за впливом на формування здоров'я, поставили соціально-економічні заходи, на друге місце — уявлення про небезпеку радіаційного впливу, на третє — інформаційне забезпечення.

Вивчення проблеми дії правового поля із соціально-економічних питань показало, що незважаючи на прийнятий в 1991 році Закон "Про статус та соціальний захист громадян...", проблеми з медичним забезпеченням не були вирішені повною мірою. Експерти, високо оцінивши такі правові гарантії, як "оздоровлення дітей", "медичне забезпечення" та "оздоровлення дорослих", разом з тим звернули увагу на досить низький рівень реалізації останніх (–17 – –67 балів при діапазоні шкали "+100" – "–100" балів). За експертними оцінками керівників медичних установ, медичне обслуговування громадян, що проживають на забруднених територіях, почало погіршуватися після 1991 року і значно погіршилося за останні роки, зокрема, стали гіршими первинна медико-санітарна допомога, кваліфікована спеціалізована медична допомога, технології первинної та вторинної профілактики, спрямовані на зниження захворюваності, бо забезпечуються лише частково; психотерапевтична допомога практично не реалізується на забруднених територіях.

Для населення, яке мешкає на РЗТ, незалежно від віку та фаху, серед 31 фактора ризику радіаційний фактор залишається основним і оцінюється в діапазоні 2,75–3,70 балів (шкала в діапазоні 1–4 бали, 0 — безпечно, 4 — небезпека дуже велика). Найбільш високі оцінки спостерігаються у віковій групі 40-54 роки, серед спеціалістів, зокрема сільського господарства, медичних працівників, вчителів (3,28–4,00 бали). Такі оцінки, значною мірою, обумовлені особливостями інформування населення.

Проведене дослідження вказує на серйозні недоліки в інформаційному забезпеченні по висвітленню аварії та її наслідків, що було обумовлено об'єктивними та суб'єктивними чинниками. Відсутність чіткої структури інформування на радіоактивно забруднених територіях, епізодичність публікацій обумовлюють інформаційний дефіцит і не дозволяють населенню структурувати та оцінювати ситуацію, будувати адекватні моделі поведінки. Основним джерелом інформації продовжують залишатися засоби масової інформації: газети, радіо, телебачення. Місцева влада, місце роботи, медичні працівники, сусіди та друзі продовжують залишатися вагомими джерелами інформації у всіх досліджуваних районах, проте в кожному районі респонденти їх значимість проранжували по-різному. У Вишгородському, Коростенському та Ріпкинському районах друге місце за інформуванням населення належить місцевій владі, в Овруцькому і Дубровицькому районах друге місце належить медичним працівникам, а в Іванківському, Рокитнянському районах на другому місці — місце роботи. Виняток складає лише Чернігівський район, де вагомим джерелом інформації є спеціальна література з проблеми.

В умовах сьогодення більшість опитаного населення всіх районів хоче отримувати інформацію у формі публікацій у місцевій пресі, передач по місцевому радіо, у формі лекцій

та співбесід. Дві останні форми вказують на бажання населення індивідуально спілкуватися з носієм інформації, на використання режиму інформування "запит-відповідь". Населення потребує конкретного, диференційованого, повноцінного інформування з детальною характеристикою радіаційної ситуації за місцем проживання.

На другому місці для населення радіоактивно забруднених територій — соціальні фактори ризику: зниження рівня життя (2,50–2,84 бали), безробіття (2,25–2,60 бали). Найвищі оцінки характерні для осіб віком 20–49 років. Враховуючи фахову приналежність, найбільш високі оцінки (2,82–3,11 бали) характерні для спеціалістів сільського господарства, вчителів, інженерно-технічних працівників, медичних працівників.

Соціальні умови життя сільським працездатним населенням РЗТ оцінюються негативно, на що вказують низький рівень достатності у рекреаційно-культурній та сфері соціальної безпеки, у матеріально-побутовій 1-го та 2-го рівнів та професійно-трудовій сферах. Найбільш низький рівень достатності в рекреаційно-культурній сфері — 1,63 бали, у сфері соціальної безпеки — 1,64 бали, при необхідній достатності — 3 бали. Незадоволеність основними сферами життєдіяльності визначає соціальне самопочуття населення.

Соціальне самопочуття сільського працездатного населення за інтегральним індексом (ІІСС), в першу чергу, визначається соціально-демографічними характеристиками: стать, вік, професія. Чоловіки почувають себе краще, ніж жінки, а опитані віком 20–29 років мають значно вищий рівень індексу соціального самопочуття, ніж інші вікові групи. Інтегральний індекс соціального самопочуття залежить від можливості працевлаштування та задоволеності роботою (професійно-трудова сфера), що, в свою чергу, підвищує або знижує рівень добробуту родини (матеріально-побутова сфера). Виявлена пряма кореляційна залежність інтегрального індексу соціального самопочуття від рівня добробуту респондентів ($r = 0,484$, $p<0,05$). Застосування методу регресійного аналізу дозволило з'ясувати, що дисперсія сумарного індексу соціального самопочуття на 86,3% визначається матеріальною забезпеченістю (1-й і 2-й рівні матеріально-побутової сфери — 74,6% і можливостями повноцінного відпочинку та проведення дозвілля, рекреаційно-культурна сфера, 11,7%). З одного боку, це можна розглядати як реакцію населення на соціально-економічні перетворення в нашій країні, а з іншого, — як передумову трансформації ціннісно-нормативної системи, що формується в суспільстві.

Високий рівень сприйняття радіаційного ризику, низький рівень життя обумовлюють психосоматичний стан здоров'я населення РЗТ. За даними Опитувальника загального здоров'я, середній загальний показник GHQ 28, який характеризує глибину малих психічних розладів та середні показники шкал соматизації, тривоги, соціальної дисфункції та депресії, достовірно відрізняється у населення РЗТ та умовно чистих територій (табл. 24.1). Відрізняється й структура показників шкал, які є складовими GHQ 28. У населення РЗТ перше місце займає шкала соматизації, друге — соціальної дисфункції, третє — тривоги. У населення умовно чистих територій перше місце за середніми показниками займає шкала соціальної дисфункції, друге — шкала соматизації, третє — шкала тривожності. Такий розподіл шкал підтверджує одержані дані з питань вивчення соціального самопочуття та достатності сфер життєдіяльності населення, згідно яких основною проблемою в житті населення РЗТ є здоров'я та соціальні зміни в суспільстві, а в населення УЧТ — соціальна нестабільність в суспільстві та незадоволеність умовами життєдіяльності.

Найвищі показники шкали соціальної дисфункції спостерігаються у групах 40-49, 50-54 та 55–59 років, тобто вікові групи із сталими стереотипами відчувають дискомфорт в повсякденній життєдіяльності. Найбільш високий показник тривожності спостерігається в групі віком 40–49 років.

Таблиця 24.1 — Середні показники психічного стану населення радіаційно забруднених (1) та умовно чистих територій (2) за даними GHQ 28 (M ± m), 2003 р.

Показники шкал GHQ 28	Території	Населення	Чоловіки	Жінки
GHQ 28	1	57,02 ± 0,84*	54,28 ± 0,86*	60,15 ± 1,19*
	2	53,05 ± 0,75	49,40 ± 1,12	55,60 ± 0,94
Соматизація	1	16,69 ± 0,30*	15,46 ± 0,39	18,09 ± 0,42*
	2	14,26 ± 0,25	12,78 ± 0,40	15,30 ± 0,28
Тривога	1	15,29 ± 0,31*	14,45 ± 0,40*	16,24 ± 0,47*
	2	13,93 ± 0,29	12,78 ± 0,46	14,73 ± 0,36
Соціальна дисфункція	1	15,24 ± 0,21	14,95 ± 0,30	15,56 ± 0,29
	2	15,00 ± 0,19	14,51 ± 0,27	15,35 ± 0,25
Депресія	1	9,79 ± 0,25	9,41 ± 0,33	10,23 ± 0,40
	2	9,85 ± 0,25	9,33 ± 0,35	10,21 ± 0,34

Примітка. *Статистично значима різниця ($p < 0,05$) між показниками населення РЗТ та умовно чистих територій

Серед населення РЗТ частіше спостерігаються скарги на здоров'я (91%) та хронічні захворювання (54%) в порівнянні з контрольною групою (85% та 38% відповідно). За самооцінками, індекс здоров'я у населення РЗТ також нижчий, ніж у населення умовно чистих територій (0,40-0,60 та 0,70–0,80 відповідно). Частка здорових людей, що є складовою індексу здоров'я, в динаміці за роками практично не змінюється (рис.24.1).

Аналіз ознак загального здоров'я сільського працездатного населення зони гарантованого добровільного відселення із застосуванням методу поступної регресії дозволив визначити, що основний внесок в дисперсію кумулятивного показника здоров'я внесла психоемоційна складова, що характеризує стан тривожності, нервового напруження і страху (72,8%). Частки індикаторів депресивного, соматичного станів, соціальної дисфункції становили відповідно 12,3%; 2,2%; 1,2% ($p<0,001$). Факторний аналіз ознак загального здоров'я (табл. 24.2) дозволив виділити за допомогою латентних змінних (накопичений внесок 81%) дві категорії людей: з психосоматичними розладами і соціально-депресивною поведінкою.

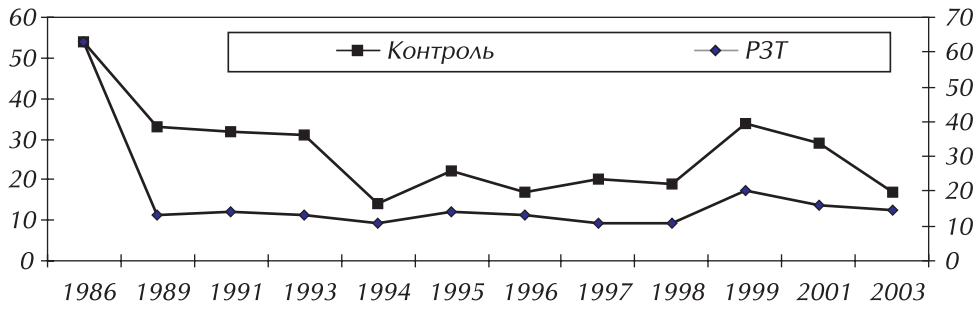


Рисунок 24.1 — Динаміка групи здорових, за самооцінками, в%

Аналіз відповідей респондентів, що стосуються їх оцінки чинників, які впливають на здоров'я, дозволив з'ясувати, що перше місце зайняли загальнодержавні проблеми (нестабільна ситуація в країні, несприятлива екологічна ситуація, низький рівень життя, внесок 70,2%), друге — проблеми життєдіяльності (умови праці та побуту, стосунки в сім'ї, взаємостосунки

з сусідами, співробітниками, внесок 7,1%) і третє — безпосередньо шкідливі звички (паління, алкоголь і т.і., внесок 5,9%) (табл. 24.3).

Таблиця 24.2 — Матриця навантажень двох головних чинників на складові здоров'я населення РЗТ

Складові здоров'я	Категорії людей	
	з психосоматичними розладами	з соціально-депресивною поведінкою
Соматичне здоров'я	0,85918	0,25419
Тривожність	0,83491	0,29352
Соціальна дисфункція	0,49164	0,72068
Депресія	0,20615	0,92452
Внесок в загальну дисперсію,%	66,3	14,7

Таблиця 24.3 — Матриця чинників, що впливають на здоров'я

Чинники	1	2	3
Нестабільна ситуація в країні	0,79576	0,40434	0,15363
Проживання на забруднених територіях	0,64676	0,08198	0,63715
Екологічні умови середовища	0,59079	0,56603	0,37561
Рівень життя	0,65785	0,58005	0,24228
Умови праці	0,47618	0,73862	0,27008
Житлово-побутові умови	0,46030	0,78425	0,20640
Взаємостосунки з оточуючими	0,26295	0,81522	0,30070
Стосунки в сім'ї	0,21759	0,83870	0,28651
Шкідливі звички	0,15582	0,40714	0,82955
Особисті зусилля	0,32854	0,59442	0,55962
Внесок в загальну дисперсію,%	70,2	7,1	5,9

Поліпшення умов життя і здоров'я населення пов'язує, передусім, з підвищенням рівня свого добробуту, але не за рахунок активізації особистих зусиль, а за рахунок адресної допомоги з боку держави та місцевих органів влади (внесок 69,7%), з реформами в народному господарстві — внесок 5,7%, з особистою економічною активністю — 5,2%.

У населення РЗТ переважають неконструктивні моделі поведінки, засновані на страху і тактиці виживання. Активна адаптивна модель поведінки спостерігається тільки у 22% населення (30% респондентів чоловіків і 15% жінок), частіше в молодих і середніх вікових групах. Отримані дані стосовно сфер реалізації своїх можливостей засвідчують, що 79,0% населення Вишгородського району, 50,0% — Овруцького, 20,0% Ріпкинського району нічого не хочуть реалізовувати за сучасних умов життя. Серед всіх досліджуваних районів лише 16,7% населення Чернігівського та 10,0% Овруцького, 6,7% Коростенського районів хочуть реалізувати себе в колективному сільському господарстві, а 26,7% населення Коростенського району — в приватному сільському господарстві.

Подовжений в часі вплив на населення постчорнобильських і соціально-економічних факторів призвів до зміни соціально-психологічних характеристик, зокрема, зміни внутрішньої структури індивідуума і розбалансування особистих рис. Більшість населення (75%) зони добровільного відселення характеризується наднизькими показниками як загальної інтернальності, так і за окремими шкалами (сприйняття невдач, сімейні стосунки, службова сфера, міжособисті стосунки, відношення до здоров'я) і не бажає брати на себе відповідальність за події, які з ним відбуваються. За ситуативними настановами і мотивацією поведінки людей, які проживають на РЗТ, виділено 2 типологічні групи: перша — настанови і поведінка

обумовлені міжособистими стосунками, сімейними стосунками — 31%, друга — настанови і мотивація поведінки обумовлені діяльністю і досягненнями в службовій сфері — 22%.

Активна адаптивна поведінка характерна для респондентів, які відносяться до першої типологічної групи. Характерними особливостями цієї групи є:

- високі показники загальної інтернальності, беруть відповідальність за події, які з ними відбуваються, на себе, соціально активні в досягненні своїх цілей;
- схильні до комунікативності в міжособистих стосунках;
- активна позиція до збереження здоров'я;
- оптимістичні прогнозні оцінки планів на майбутнє;
- конструктивний тип поведінки до споживання радіоактивно небезпечних продуктів харчування.

Стратегія життєвих планів населення, яке проживає на РЗТ, визначається 4 напрямками:

- традиційний для РЗТ шлях — добиватися від влади виплат, компенсацій за проживання на небезпечній території (36–40% населення);
- переїзд на постійне місце проживання в умовно чисту зону (24–21% населення);
- жити як всі, незважаючи на радіацію і розмови про неї (24–16% населення);
- вести звичний спосіб життя, виконуючи необхідні рекомендації для збереження здоров'я в умовах проживання на радіоактивно забруднених територіях (16–18% населення).

У молоді здійснення подальших планів пов'язане з від'їздом — 56%.

Інформативними є дані про думку населення стосовно репродуктивної поведінки. За даними дослідження, в умовах сьогодення реальна кількість дітей у віковій групі 20-44 роки складає 1,1 дитини. Очікувана кількість дітей складає, відповідно, 1,7. Бажана кількість дітей для вікової групи 16-44 роки — 2,1.

На жаль, очікувана кількість дітей до реального показника ($r=0{,}486$ $p<0{,}01$) вища за 2 тільки серед 30–34-річних і серед людей старше 45 років. В наймолодшій групі респондентів спостерігаються одні з найбільш високих показників очікуваної кількості дітей і разом з тим найнижчий показник очікуваного (1,00). Таким чином, найбільш активною в репродуктивному плані є молода жінка 30–34 років, яка вже має одну дитину, але планує народження наступної дитини в найближчі 2–3 роки, щоб реалізувати свої уявлення відносно бажаної і очікуваної кількості дітей в сім'ї.

В процесі дослідження були виявлені головні умови, що перешкоджають чи сприяють збільшенню числа дітей у родині. Серед перешкоджаючих факторів найбільший внесок у загальну дисперсію умов на РЗТ вніс екологічний фактор (загальне погіршення екологічної ситуації в країні, погіршення екологічної ситуації, що пов'язана з радіаційним забрудненням, ймовірний негативний вплив радіації на нащадків), на УЧТ — соціально-економічний фактор (низький рівень доходів, невідповідна інфраструктура, що пов'язана з доглядом та вихованням дитини, невпевненість у завтрашньому дні, низька соціальна захищеність дітей) (табл. 24.4). Фактор міжособистих стосунків (погані стосунки в сім'ї, велика зайнятість на роботі, кар'єра) вніс у загальну дисперсію найменший внесок як на РЗТ, так й на УЧТ.

Серед умов, що сприяють збільшенню числа дітей, перше місце займають соціально-економічні гарантії (можливість добре заробляти, впевненість у забезпеченні роботою в майбутньому, впевненість у завтрашньому дні), незалежно від місця проживання опитаних.

Поліпшення умов життя підвищує можливості для реалізації потреби в дітях. При відсутності такої потреби поліпшення матеріальних умов буде використовуватися для задоволення інших запитів людини.

Таблиця 24.4 — Внесок факторів в загальну дисперсію умов, що заважають або сприяють збільшенню кількості дітей в сім'ї в залежності від статі і місця проживання опитаних (на основі факторного аналізу), %

Фактори	РЗТ		УЧТ	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
що заважають:				
соціально-екологічний	30,0	25,5	16,7	14,7
соціально-економічний	15,9	12,8	22,9	25,2
соціально-побутовий	14,5	12,6	13,7	13,8
що сприяють:				
соціально-економічні гарантії	31,5	33,2	30,6	31,9
соціально-гігієнічні гарантії	15,5	18,4	14,8	16,3
соціально-побутовий	13,9	14,3	12,9	14,7

Зовнішніми стимулами репродуктивної поведінки є цінності дітей та батьківства в суспільстві, сім'ї та особистості.

За даними дослідження, серед найбільш важливих життєвих цінностей "діти" посідають друге місце (поступившись тільки "здоров'ю"), незалежно від місця проживання й статі опитаних (чоловіки — 28,2% й 16,5%, жінки — 37,6% й 31% відповідно на РЗТ і УЧТ). Чоловіки на РЗТ в порівнянні із чоловіками УЧТ вірогідно частіше віддавали перевагу "дітям" як найбільш важливій життєвій цінності.

Згідно отриманих даних, можна виділити три типи репродуктивної поведінки населення. Перший тип характеризується пристосуванням до існуючих екологічних, економічних і соціальних умов, підвищеною цінністю дітей, високою нормою дітності (70,4% й 72,3% респондентів відповідно на РЗТ і УЧТ, коефіцієнт ризику RR=0,97, $p>0,05$). Другий тип характеризується зниженою цінністю дітей, низькою нормою дітності (21,1% й 14,1% респондентів відповідно на РЗТ і УЧТ, коефіцієнт ризику RR=1,50, $p<0,05$). Третій тип характеризується початком повернення цінності дітей, незважаючи на несприятливі умови життя родини (8,5% й 13,6% респондентів відповідно на РЗТ і УЧТ, коефіцієнт ризику RR=0,63, $p>0,05$).

Інтегральним критерієм адаптації до існуючих економічних і соціальних умов може служити показник задоволеності своїм положенням у суспільстві в цілому. 36,8% чоловіків й 46,2% жінок РЗТ не задоволені своїм положенням у суспільстві, що вірогідно більше, ніж на УЧТ (22% й 27% відповідно чоловіків і жінок). Як показало дослідження, показник задоволеності пов'язаний з кумулятивними показниками здоров'я й соціального самопочуття (табл. 24.5).

Таблиця 24.5 — Коефіцієнти кореляції між задоволенням своїм положенням в суспільстві в цілому та кумулятивними показниками здоров'я і соціального самопочуття у опитаних, $p<0,05$

Показник	РЗТ		УЧТ	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
загальне здоров'я	0,47	0,31	0,29	0,41
соціальне самопочуття	0,47	0,48	0,39	0,32

Таким чином, основними проблемами населення на РЗТ є проблема здоров'я та проблема зубожіння населення, які обумовлені наслідками аварії на ЧАЕС. Якщо перша проблема прямо пов'язана з аварією і радіаційним чинником, то друга — опосередковано, через пошкодження механізмів господарювання в динаміці за роками у зв'язку з аварією.

В умовах сьогодення, за оцінками респондентів, основними видами перешкод для господарювання є економічна криза в країні (73–85% респондентів), розуміння населенням своєї незахищеності від радіаційної ситуації за місцем проживання (53–70%), відсутність спеціалістів та виробників зі знаннями особливостей виробництва в умовах радіаційного забруднення (20–40%), а також відсутність кредитів, банків, цінового паритету (10–28%) між промисловцями та аграріями, які на цих територіях є основними виробниками продукції.

Підводячи підсумок стосовно отриманих даних з вищеприведених питань, можна зробити висновок, що складна економічна ситуація в країні та недосконаліть правової бази, в першу чергу, з питань соціального захисту постраждалих, загострюють сприйняття населенням РЗТ наслідків Чорнобильської аварії, впливають на його поведінку та здоров'я. За умов збільшення в часі віддаленості від аварії у населення РЗТ відбувається переоцінка її наслідків та чинників ризику для здоров'я і життя людини. Високий рівень сприйняття радіаційного ризику витісняється економічним та соціальним ризиками, що не може не впливати на стратегічні та тактичні плани життя населення, його соціальну активність. Активність є основним механізмом, завдяки якому забезпечується ефективність формування оптимального способу життя на РЗТ. Тому при вирішенні проблеми здоров'я на РЗТ принципово важливим є розвиток свідомості та активності населення з конструктивними моделями поведінки щодо навколишнього середовища.

Висновки

1. Проведені комплексні дослідження на радіоактивно забруднених територіях у віддалений період Чорнобильської аварії дали можливість підтвердити пріоритетність соціально-екологічних та психологічних факторів умов життя у формуванні здоров'я сільського працездатного населення. Присутність постійно діючого суб'єктивного радіаційного ризику в регіонах дослідження посилює ефект впливу інших факторів.

2. За показниками психічного та соціального здоров'я сільське працездатне населення РЗТ достовірно відрізняється від населення УЧТ. Середній загальний показник GHQ 28, який характеризує глибину малих психічних розладів, достовірно вищий серед населення РЗТ, ніж у населення УЧТ (60,15±1,2; 55,60±0,94 $p<0,05$). У структурі шкал GHQ 28 у населення РЗТ перше місце посідає шкала соматизації, друге — тривоги, третє — соціальної дисфункції.

3. За факторним аналізом серед чинників ризику, які впливають на формування здоров'я, перше місце зайняли загальнодержавні проблеми (несприятлива екологічна ситуація, низький рівень життя, нестабільна ситуація в країні, внесок 70,2%), друге — проблеми життєдіяльності (умови праці, життя і побуту, стосунки в сім'ї, взаємостосунки з сусідами, співробітниками, внесок 7,1%) і третє — безпосередньо шкідливі звички (паління, алкоголь і т.і., внесок 5,9%).

4. Працездатне населення, за аналізом ознак загального здоров'я та соціального самопочуття, поділяється на дві категорії: з функціональними психосоматичними розладами (66,6%); з функціональними соціально-депресивними розладами (14,7%). Основний внесок в загальний показник здоров'я населення складає психоемоційна компонента — 72,8%, яка характеризує стан тривожності, нервового напруження і страху.

5. Для більшості населення радіоактивно забруднених територій характерні пасивні моделі поведінки (виживання, пристосування). Основними факторами диференціації репродуктивної поведінки населення є соціально-демографічні характеристики, екологічні та соціально-економічні умови життя, ціннісні орієнтації.

6. Зниження рівня соціально-екологічних і психологічних ризиків на РЗТ можливе лише за умови оптимізації на державному рівні соціальної політики ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Основними складовими соціальної політики є:

- перегляд і оптимізація нормативно-правових актів, що регламентують питання ліквідації наслідків аварії;
- розробка і реалізація програм, реально стимулюючих розвиток соціальних і виробничих сфер на РЗТ;
- реалізація єдиної системи соціальної, психологічної і медичної реабілітації;
- наукові дослідження з проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Саєнко Ю.І.* Соціальні наслідки Чорнобилю // П'ятнадцять років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання: Тез. доп. Міжнар. конф. — К., 2001. — С. 4–6.
2. *Прилипко В.А.* Дослідження впливу гігієнічних та соціальних факторів на формування здоров'я населення, що постійно проживає на радіоактивно забруднених територіях // Постчорнобильський соціум: 15 років по аварії. — К., 2000. — С. 317–341.
3. *Злобіна О.* Постчорнобиль: життєві версії потерпілих. // Чорнобиль і соціум. — К., 1999. — Вип. 5. — С. 90–106.
4. Интегральный индекс социального самочувствия: Отчет о НИР / Институт социологии. Руководители Е. И. Головаха, Н.В. Панина № ГР 80057138, інв.н.Б 11961: — К., 1996. — 42 с.
5. *Ханин Ю.Л.* Психология общения в спорте. — М.: Физкультура и спорт, 1991. — 182 с.
6. *Leonard L., Peaclin J.* Структура Коплинга. Институт психического здоровья // Ж. мед. и соц. здоровья. — № 3. — 1996. — С. 38–49.
7. *Goldberg David, Williams Paul.* A User's Guide to the General Health Questionnaire: — Oxford. Reprinted Institute of Psychiatry — 1991. — 128 p.
8. *Максимова Т.М.* Субъективные оценки здоровья в социально-гигиенических исследованиях здоровья населения // Сов. здравоохранение. — 1991. — №3. — С. 43–46.

(В.А. Прилипко, Ю.Ю. Озерова, І.В. Бондаренко, М.М. Морозова)

Розділ 25

МЕДИЧНІ ПРОБЛЕМИ ОБ'ЄКТУ "УКРИТТЯ" ТА ЗОНИ ВІДЧУЖЕННЯ

25.1. ВІДДАЛЕНІ РАДІОБІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ТА ЇХ НАЩАДКІВ ЗА ТРИВАЛОГО ПЕРЕБУВАННЯ В ЗОНІ ВІДЧУЖЕННЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АЕС

Радіаційний чинник, спектр, величина і режим дії якого сформувався специфікою радіаційної аварії на Чорнобильській АЕС, призвів до характерного переопромінення персоналу, ліквідаторів та значних верств дорослого і дитячого населення. Причому реалізація його здійснювалася за недостатнього протирадіаційного захисту та виконання правил і норм радіаційної гігієни, а також за умов підвищеного стресового тиску. Тому аналогів впливу радіаційного фактору, притаманного аварії на ЧАЕС, на здоров'я населення і на біоту в цілому не існує.

Наукові надбання радіобіології малих доз радіації характерного комбінованого зовнішнього і внутрішнього опромінення тривалої дії, тим більше у сукупності із нерадіаційними чинниками, були і залишаються, у певній мірі, недостатніми для пояснення і прогнозу віддалених наслідків радіаційного впливу. Це явилося причиною того, що і до сьогодні (через 20 років після аварії) гостро дискутивними залишаються питання спектру та причетності віддалених ефектів, які спостерігаються, до дії радіаційного фактору. Результати експериментальних досліджень, клінічних та епідеміологічних спостережень, які відображені у численних наукових публікаціях, опротестовуються сумнівами і неспроможністю тлумачення ефектів з позицій класичної радіобіології. Окремі дослідники вважають, що малі дози не викликають пошкоджень, чи мають стимулюючий ефект (гормезис) або викликають адаптацію організму до нових метастабільних умов існування без прояву ранніх та віддалених негативних наслідків. Таким чином, припускається існування "порогу" шкідливої дії іонізуючого випромінення (ІВ) на здоров'я людини. Як аргументи на користь цього положення наводяться дані, які нібито однозначно доказують відсутність несприятливих змін у тварин та людини, експонованих підвищеним радіаційним фоном, додатковою добавкою до нього випромінення від штучних джерел, а також велика практика безпечного використання діагностичних та лікувальних радіаційних заходів. Водночас, численні результати наукових досліджень свідчать про істотне зростання ризиків прояву віддалених наслідків впливу ІВ низької інтенсивності в діапазоні величин доз, що є нижчими від передбачуваного порогу шкідливої дії у порівнянні із очікуваними даними при екстраполяції ефектів від великих доз радіації.

Ситуація, яка склалася, вимагає поглиблених досліджень у "натурних умовах", що сформувалися в результаті аварії на ЧАЕС.

Колективом авторів, починаючи з 1986 року, виконувалися дослідження ранніх та віддалених наслідків опромінення лабораторних тварин, що постійно утримувалися в зоні відчуження ЧАЕС при контрольованих дозових навантаженнях, за умов, найбільш наближених до натурних. У роботі подано результати власних досліджень морфологічних і ультраструктурних порушень, а також радіогенних змін стану кровотворної, імунної та репродуктивної

систем організму лабораторних тварин, експонованих в умовах радіонуклідного забруднення, та авторське бачення їх інтерпретації.

Слід зауважити, що результати досліджень на експонованих у зоні відчуження ЧАЕС тваринах є єдиною науковою базою для об'єктивного тлумачення і прогнозування негативних наслідків опромінення у людини та розробки вчасних і ефективних контрзаходів, зважаючи на близьку подібність структури та функції основних життєво важливих систем у тварин та людини.

Водночас ми застерігаємо, що результати досліджень, отримані на тваринах (лабораторних і диких), ні в якій мірі не можуть безпосередньо бути використані для прямого переносу їх на людину без урахування різної їх радіочутливості, особливостей метаболічних процесів, видоспецифічності ефектів, часу та інтенсивності їх появи тощо.

1. Особливості формування біологічних ефектів в діапазоні малих доз, різних потужностей випромінення та за тривалої дії радіонуклідів Чорнобильського викиду

Аварія на Чорнобильській АЕС поставила перед радіобіологією як наукою та практичною медициною питання про ранні і віддалені (стохастичні та детерміновані) наслідки дії так званих "малих доз" радіації на ссавців. Однак на час аварії існуючі тоді класичні канони радіобіології не змогли дати однозначної відповіді щодо ступеня шкідливості тих величин доз радіації, що мали місце у людей, причетних до аварії, її ліквідації, евакуйованих із 30-км зони відчуження та населення, яке мешкало на територіях забруднених радіонуклідами. Це не дозволило на той час вжити адекватних заходів щодо мінімізації шкідливої дії радіації та ризиків віддалених її наслідків. Таким чином, зазначеним категоріям населення було "дозволено" отримати певні радіаційні навантаження, величини яких, як на той час офіційно вважалося, не могли привести до збільшення ризиків стохастичних та детермінованих ефектів вище спонтанного їх рівня.

Ми наголошуємо, що оцінку ефектів в діапазоні малих доз радіації, сформованих сукупністю радіонуклідів чорнобильського викиду, некоректно виконувати за допомогою екстраполяції їх із діапазону високих доз, що як правило, отримані в режимі одноразового опромінення, за високої потужності радіації тощо.

В результаті аварії на ЧАЕС, що було нами відмічено раніше [1], сформувався своєрідний "чорнобильський" синдром. Само поняття термінологічно не витримане, але воно ввійшло в лексикон при визначенні особливостей біологічної ефективності малих доз радіації чорнобильського походження, частоти захворювань та хворобливих станів, що мають місце в різні терміни у частини згаданих осіб за підвищених радіаційних навантажень.

Двадцять років, що минули після аварії, внесли певну корективу в психологію дослідників у галузях радіобіології і радіаційної медицини. На сьогодні враховані та підлягають узагальненому аналізу великі масиви результатів експериментальних досліджень, виконаних на тваринах, та медичних клінічних і епідеміологічних спостережень [2–4].

При аналізі стану здоров'я людей за показниками прояву"чорнобильського" синдрому враховують як радіаційні, так і нерадіаційні (соціальні та психологічні) фактори, узагальнюючи їх терміном "екстремальні фактори аварії". Тому"чорнобильський" синдром вважають поліетіологічним з прогредієнтним перебігом хворобливих станів організму. Результати досліджень біологічних ефектів на тваринах коректніше співставляти із дією тільки радіаційних факторів, що робить експеримент більш об'єктивним і адекватним. Звичайно при цьому мають бути витримані всі інші умови "чистого" експерименту — відсутність або рівна присутність чинників іншої природи (фізичних, хімічних, біологічних), репрезентативність та достатність відповідних груп порівняння, коректний дозовий супровід та інших.

Особливостями радіаційного фактору чорнобильського походження, які у сукупності принципово відрізняють його від інших радіаційних чинників, що становлять головну аргументацію неприпустимості порівняльної оцінки наслідків їх впливу, є:

1. Зовнішнє γ-β-опромінення від сукупності радіонуклідів з широким спектром енергій від активної зони реактора.

2. Перкутанне надходження до організму радіонуклідів — γ-, β- та α-випромінювачів.

3. Інгаляційний шлях надходження радіонуклідів, а також дрібнодисперсних "гарячих" часток до організму — внутрішнє опромінення.

4. Внутрішнє короткочасове опромінення організму за рахунок надходження радіонуклідів з їжею та питною водою і транзитного їх переміщення.

5. Внутрішнє (тривале) опромінення організму за рахунок інкорпорованих радіонуклідів.

Величини поглинутих доз від зазначених компонентів та їх вклад у загальну дозу опромінення були різними в залежності від відстані від реактора, у ліквідаторів чи населення, часу від початку експозиції та наявності або відсутності засобів захисту [1, 4, 5].

У більшості випадків на ранній післяаварійній стадії основний вклад у загальну дозу привносило γ- та β- опромінення (80–90%). Однак дози внутрішнього опромінення у окремих когорт експонованих могли бути істотними. Так, поглинуті дози у кришталику ока в окремих випадках перевищували дозу від зовнішнього опромінення у 5 разів, а дози від внутрішнього опромінення були зіставлені із рівнем зовнішнього. Середні індивідуальні дози у ліквідаторів складали 10–25 сГр, а для 2% із них сягали 50 сГр та більше. У перші дні після аварії максимальні поглинені дози від інкорпорованих аерозолів дисперсного ядерного палива сягали: на кості 360 сЗв, легені 250 сЗв, щитоподібну залозу 200 сЗв.

Істотний вклад у дозу опромінення вносили також "гарячі частинки" [6] мікронних та субмікронних розмірів радіоактивних аерозолів, активність яких сягала 10^4 Бк та рівню γ-випромінення декількох рентген на годину. В науковій літературі є дані про те, що кількість таких частинок могла бути до 1400 в 1 $м^3$ повітря [6]. Гарячі частки є джерелом високих локальних доз опромінення тканин легень, лімфовузлів та клітин крові, що проходять через них і можуть бути потенційною причиною започаткування онкологічних та інших патологічних процесів. Інкорпорація високоенергетичних β- та α- випромінювачів, тропних до кісткової тканини, може привести до надзвичайно високих локальних доз опромінення кісткового мозку і, таким чином, ушкодити пули родоначальних клітин. Цей процес, очевидно, може мати місце і за мізерних поглинутих доз на все тіло, чи окремі органи і тканини, а також у досить віддалені післярадіаційні терміни.

Зазначене дозволяє зробити особливо важливий висновок:

Радіаційний фактор "чорнобильського походження" є складним за широким спектром α-, β- та γ- випромінювачів; характерною динамікою поєднаного за їх рахунок формування поглинутих доз радіації; специфічністю тривалості дії, яка включає досить істотну початкову "ударну" дозу радіації від сукупності короткоіснуючих радіонуклідів, а в подальшому тривалий вплив (впродовж життя, а іноді й наступних поколінь) "малих" доз радіації від довгоіснуючих радіонуклідів. При цьому слід зауважити, що за даних "малих" доз на все тіло чи тканину (які при зовнішньому тотальному опроміненні γ- чи R-квантами не викликають будь-яких віддалених наслідків вище спонтанного рівня) окремі мікроструктури можуть зазнавати локального опромінення у досить високих дозах, що є достатнім і високо імовірним актом започаткування ряду патологічних процесів, насамперед, індукції радіаційного канцерогенезу, що і реєструється як за результатами експериментальних досліджень, так і епідеміологічних спостережень [7–11].

Зазначене принципово відрізняє радіаційний фактор чорнобильського походження від виключно усіх інших випадків переопромінення, включаючи і вибухи бомб у Хіросімі та Нагасакі. Тому ми вкотре акцентуємо увагу на неправомірність використання даних, отриманих за інших умов опромінення і, тим більше, тільки зовнішнього, як аналогів для порівняльного аналізу та прогнозу стохастичних і детермінованих ефектів від специфічного радіаційного чинника, що сформувався в результаті аварії на ЧАЕС. Тому питання безпечності дії малих доз радіації низької інтенсивності на живі системи любої степені складності залишаються актуальними і важливими.

Незважаючи на відносну відомість базових положень, що є в основі механізму формування радіобіологічних ефектів, ми все ж таки у стислій формі наводимо концептуальні їх вихідні позиції з метою подальшого аргументованого співставлення експериментальних даних.

Накопичений на сьогоднішній день в науковій літературі експериментальний матеріал дозволяє визначити найбільш вірогідний механізм формування ефектів у широкому діапазоні доз, інтенсивностей і видів випромінювань. Для вияснення закономірності його прояву можна скористатися величиною повної дози D_0, за якої відбувається подвоєння середньої норми будь-яких спонтанних пошкоджень. Таким чином, кожний вид пошкоджень (генетичні, мембранні, системні зміни тощо), може бути викликаний "своєю" D_0. Ступінь біологічної захищеності об'єкта складає тільки коридор значень D_0 між максимальною та мінімальною захищеністю (наприклад мембрани in vivo та мембрани in vitro). На сьогоднішній день вважають, що найбільш радіаційно чутливими мішенями є генетичний матеріал та мембрани клітин, ушкодження яких можуть причинно обумовити ініціювання будь-яких змін і віддалених наслідків опромінення — патологічних процесів та станів.

Якщо в суміщеній системі координат "доза — інтенсивність випромінення" побудувати обидві залежності: мембранні та генетичні радіогенні ефекти, то вся сукупність експериментальних даних, що є в наявній науковій літературі, вкладається у дві закономірності. Перша — обернено пропорційна лінійна залежність для індукованих радіацією генетичних пошкоджень, друга — прямо пропорційна лінійна залежність для радіогенних пошкоджень мембранного комплексу і процесів, що з ним пов'язані.

Отже, виходячи із сучасного бачення двох найбільш чутливих ультраструктурних мішеней до дії іонізуючих випромінень, існує два якісно різні механізми первинної реалізіції останніх. Механізми реалізують себе одночасно, але з різною ефективністю, яка складним чином залежить від потужності випромінювання. На рис. 25.1 подана [12, а наші розрахунки] та частина залежності, яка реально може спостерігатися в експерименті, а саме: при дозах $10^{-3}<D_0<10^4$ мГр. Реально можливі (і що практично використовуються) потужності (Р) поглинутих доз випромінювань можна розбити на три діапазони: I) — $1\times10^{-6} \div 5\times10^{-2}$ мГр×хв$^{-1}$; II) — $5\times10^{-2} \div 30$ мГр×хв$^{-1}$; III) — > 30 мГр×хв$^{-1}$.

У першому діапазоні низьких (надфонових) потужностей доз відновлювальні системи "встигають" досить надійно захистити генетичні структури від прямого ушкодження іонізуючою радіацією. Для виявлення біологічних ефектів, причинно зумовлених даним видом пошкодень у об'єктів, яким притаманна потужна система відновлення, потрібні істотні дози D_0~$1–10^3$ Гр. Водночас, за даних потужностей біологічні ефекти від непрямих пошкоджень виникають при дуже низьких величинах подвоєної дози D_0, що сягають часток сГр. За таких умов опромінення при домінуючих пошкодженнях мембран очікується істотне збільшення еволюційних ефектів через порушення процесів розмноження клітин, що може виявитися у збільшенні кількості народжених із вадами, самочинних ранніх викиднів, смертей за рахунок недостатнього розвитку, гормональної та імунної нестачі та ініціювати зниження опірності організму до пухлинного росту.

Зі збільшенням потужності випромінення (3-й діапазон) р≥30 мГр×хв$^{-1}$, переважаючими є лінійно залежні від величини потужності поглинутої дози ІВ ушкодження генетичних структур, D_0 зменшується з причини зниження ефективності репаративних відновлювальних систем. За даними літератури, при цьому збільшується кількість нерепарованих або помилково репарованих двониткових розривів ДНК. В цьому діапазоні потужності доз має місце і непрямий шлях ушкоджень, але його питомий вклад у формування біологічних ефектів є істотно меншим за прямий, і зі збільшенням потужності зменшується.

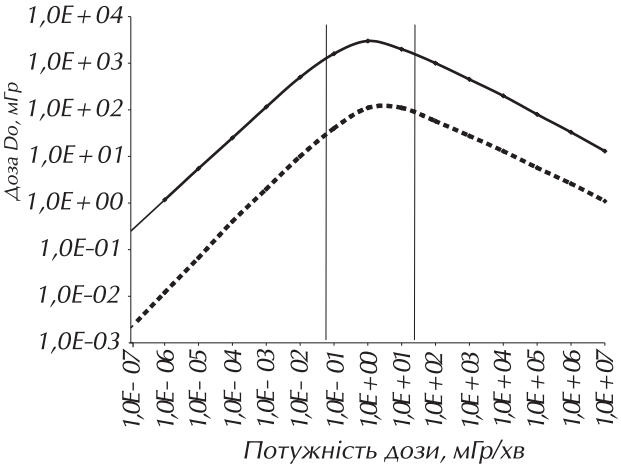


Рисунок 25.1 — Залежність подвоєної дози радіації (Do) від її потужності для широкого спектру радіобіологічних ефектів, що реалізуються за доз < 10^4 мГр: 1 — мінімальний захист; 2 — максимальний захист

Пояснення цьому має експериментальне підгрунття, яке полягає в тому, що зі збільшенням щільності іонізації зменшується ймовірність досягнення радіаційно ініційованими радикалами (на одиницю їх кількості!) чутливих мішеней — мембран клітин. Причиною цьому є те, що зі збільшенням щільності іонізації зростає кількість актів рекомбінації радикалів, а також те, що опромінювана клітина зменшує величину свого енергетичного поля (самозахист?), що знижує можливість притягання негативно заряджених радикалів.

Другий діапазон потужностей випромінень (центральний) характерний приблизно одинаковим вкладом генних та мембранних ушкоджень у загальний біологічний ефект. Інтерпретація біологічних ефектів, які отримані при опроміненні об'єктів в даному інтервалі потужностей, є найбільш складною, оскільки мають місце краєві (на границях діапазону) ефекти, що реалізуються за різними початковими механізмами та величинами D_0.

Виконаний під таким кутом зору аналіз дозволяє загострити увагу на найактуальнішій проблемі сучасної радіобіології малих доз — особливостях дозозалежних ефектів в широкому інтервалі потужностей випромінень, а саме:

- однозначно обгрунтовувати висновки з питань тлумачення біологічних ефектів за різних режимів опромінення;
- констатувати наявність різних механізмів первинної реалізації радіогенних ефектів за різних потужностей випромінювань;
- допустити наявність різної радіочутливості біологічних об'єктів, зміни якої у широкому діапазоні потужностей доз можуть сягати 3–4 порядки;
- окреслити ряд ключових проблем, що виникли та вимагають подальшого вирішення: вичленення диференційованої ролі вкладу кожного із механізмів реалізації ефекту в окремих діапазонах потужностей доз; адекватність використання корегуючих засобів за різних величин потужностей випромінювання; очевидність об'єктивної відсутності дозових залежностей віддалених наслідків опромінення за рахунок інкорпорованих радіонуклідів змішаного спектру їх наявності та співвідношення;
- виявлення експериментальних доказів, що аргументують більшу біологічну ефективність тривалої експозиції в порівнянні з короткочасною, тощо.

У серії експериментів нами встановлені особливості пошкоджень, що виникали за дії рідко- та щільноіонізуючої радіації. Показано, що щільноіонізуюче випромінення у рівноеквівалентних дозах викликає більш глибокі структурні та функціональні зміни, які тривало не відновлюються у порівнянні із R-та γ-променями.

Дослідження впливу радіації різної якості (γ-кванти ^{137}Cs, рентгенівські промені, нейтрони спектру поділу із середньою енергією $E_{ср}$=1,2 МеВ, швидкі нейтрони із $E_{ср}$=22 МеВ) на ізольовані клітини мишачих фібробластів in vitro показало, що найвищу біологічну ефективність мають нейтрони спектру поділу (рис. 25.2). Після опромінення клітин в дозі 10 сГр їх виживаність зменшується на 20% відносно інтактного контролю, в той час як γ-кванти в цій дозі стимулюють їх проліферацію та мітотичну активність.

Опромінення клітин нейтронами в дозі 1,0 Гр викликає загибель біля 60% клітин. Водночас, в популяції їх утворюється значна кількість гігантських мегакаріонів, кількість ядер в яких сягає 8–12. Це вказує на значну пряму дію нейтронів із $E_{ср}$=1,2 МеВ, в результаті якої виникає істотна кількість двониткових пошкоджень ДНК із одночасним пригніченням системи їх репарації. Рентгенівські промені та нейтрони високих енергій за ефективністю займають проміжне місце між γ-квантами та нейтронами поділу. Плато на кривих дозових залежностей (рис. 25.2) свідчить про наявність репарації радіаційно індукованих пошкоджень в клітинах в інтервалі малих доз радіації. Радіаційні навантаження понад 0,5 Гр знижують репараційні потенції ізольованих клітин та збільшують їх загибель. На препаратах спостерігається зростаюча кількість патологічних мітозів та гігантських клітин. За цією та іншими ознаками останні є маркерами наявності щільноіонізуючої компоненти.

Нами встановлено, що малі дози радіації викликають біологічні ефекти не тільки у опроміненій популяції клітин. Результати радіаційного впливу спостерігаються на значній кількості пострадіаційних генерацій клітин (нащадки опроміненних в 0-генерації клітин). У ряді поколінь спостерігається істотна нестабільність кінетики росту та часу подвоєння популяції, які коливаються у широких межах. Аналогічним чином при субкультивуванні разово опромінених клітин фазно змінюються також заряд клітинної поверхні та експресія рецепторів мембран клітин до лектинів різної вуглеводної специфічності. На рис. 25.3 представлені дані опромінення клітин в дозі 10 сГр при потужності випромінювання 0,025 мГр/хв, яка за прийнятими оцінками, є гранично малою. Результати цих досліджень свідчать про суттєві порушення структурно-функціональних властивостей поверхні клітин, які можуть призводити до нестабільності геному.

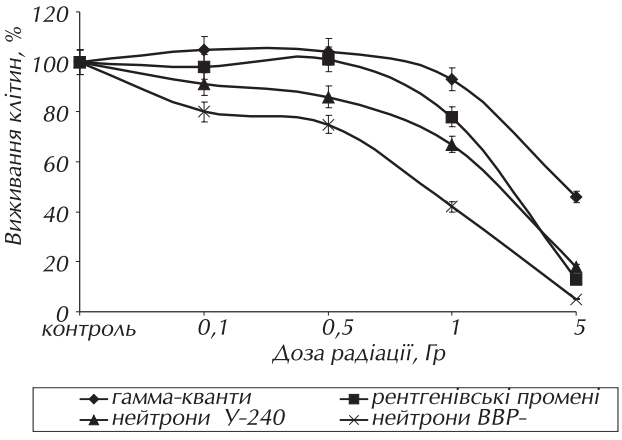


Рисунок 25.2 — Дозова залежність виживання клітин лінії L929 після опромінення їх іонізуючою радіацією різної якості

Таким чином, слід відмітити, що при інтерпретації біологічних ефектів, які реєструються в діапазоні малих доз радіації, необхідно враховувати ряд принципових положень, що детерміновані особливостями реалізації енергії випромінення, характеру і режиму опромінення та реакції — відповіді експонованої біологічної системи на них.

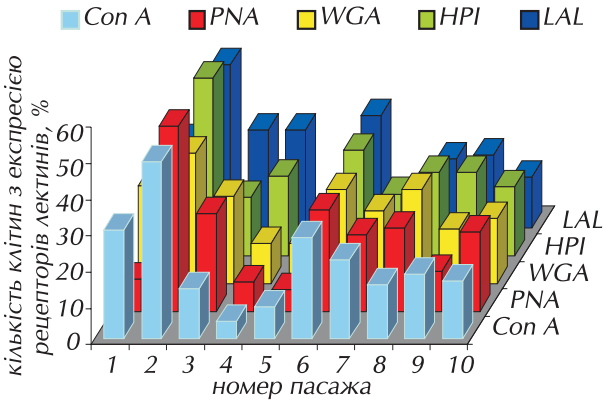


Рисунок 25.3 — Експресія рецепторів лектинів на клітинах лінії L929 після опромінення їх іонізуючою радіацією в дозі 10сГр

Оскільки на сьогодні відсутні чіткі критерії оцінки меж діапазону малих доз, то більшість дослідників відносить до нього дози до 1,0 Гр. При цьому, як правило, не береться до уваги, що у цьому діапазоні доз в залежності від величини потужності випромінювання одночасно, але із різницею в кілька порядків, реалізується вклад у загальний реєстрований біологічний ефект одного із двох різних за природою механізмів радіаційних пошкоджень. Це призводить до багатьох неоднозначностей при інтерпретації отриманих даних та певних спекуляцій щодо їх тлумачення. Необхідним також є розуміння того, що для кожного біологічного об'єкту на всіх рівнях його біологічної організації притаманною є "своя" подвоєна доза D_0, яка, в основному, визначає характер реакції-відповіді на величину поглинутої дози радіації.

Радіаційний фактор, що сформувався в результаті аварії на ЧАЕС, включає ряд γ-, β- і α- випромінювачів, які різняться величиною щільності випромінення, надходять до організму різними шляхами, діють на нього одночасно, проявляючи комбіновані комплексні ефекти. Тому за поєднаної дії радіонуклідів чорнобильського викиду не слід очікувати чітко сформованої в часі після експозиції відповідної адаптивної відповіді організму, як це показано для одноразової дії рідкоіонізуючої радіації.

Як випливає із даних, наведених на рис. 25.1, в певному діапазоні величин доз та їх потужностей для даного радіаційного чинника може не існувати дозової залежності реєстрованих біологічних ефектів і це має під собою наукове підґрунтя.

Стосовно реалізації ранніх змін індукованих малими дозами радіації в конкретні патологічні процеси і в подальшому в патологічні стани, то вирішальним є стан захисних сил організму на рівні нейро- імуно- ендокринної систем, антиоксидантного захисту тощо. Тому часто істотні ранні післяаварійні зміни прямо не реалізуються в конкретні патологічні процеси. Водночас тривала їх радіаційна ініціація може бути причиною започаткування патологічних станів у істотно віддалені післярадіаційні терміни і навіть у наступних поколіннях опромінених батьків, що дедалі більше знаходить підтвердження в результатах досліджень багатьох науковців.

2. Радіогенні зміни в системі кістковомозкового кровотворення

Кістковомозкове кровотворення (КМК) — самопідтримуюча система з високим рівнем проліферації. Саме цей факт, який є необхідним для життя індивідууму, і зумовлює її високу радіочутливість поряд з іншими системами клітинного самовідновлення. Принципова єдність побудови і регуляції кровотворної системи у ссавців дозволяє певною мірою екстраполювати ефекти у тварин на людину. В радіобіологічних дослідах встановлена чітка залежність змін гемопоезу в залежності від виду тварин. Вона зростає в ряду: щур-кролик-миша-собака [13–15]. Чисельні дослідження радіочутливості клітин КМК ссавців різних видів in vitro вказують на значну близькість величин доз опромінення, що призводять до загибелі клітин різних пулів кровотворення. Наприклад, повна доза D_0 (доза радіації, що

викликає загибель 63% клітин in vitro) для стовбурних кровотворних клітин (СКК) людини складає 1,0–1,6 Гр, практично такі ж значення D_0 отримані в експериментах на гризунах [15, 16]. Відмінність радіогенних ефектів на організмовому рівні обумовлена, ймовірно, кількістю стовбурових клітин, швидкістю оновлення окремих пулів кровотворення (особливості проліферації, диференціювання, регуляції), що притаманні певним видам тварин. Повне оновлення клітинного складу кісткового мозку відбувається в щурів за дуже короткий період — 3–4 доби, у людини — 7–18 діб. Цим і пояснюється суттєва різниця в гематологічних ефектах за дії різних видів радіації. Насамперед це стосується термінів виникнення критичніх станів: лейкопенії, тромбоцитопенії, анемії, та швидкості відновлювальних процесів.

Специфіка формування радіобіологічних ефектів в системі кістковомозкового кровотворення багато в чому обумовлена особливостями архітектоніки та функціонування кровотворної системи. Відомо, що в людини основна маса активного кісткового мозку розташована в плоских кістках, дистальних кінцях трубчастих кісток.

За одноразової дії зовнішнього γ-опромінення, за відносно короткий період опромінюється вся маса кістковомозкових клітин. В залежності від величини поглиненої дози має місце більш або менш виражене спустошення кісткового мозку з відповідними цитогенетичними змінами в периферичній крові.

За дії фракційного та хронічного γ-опромінення організму кожний раз поглинання енергії відбувається як в клітинах, які раніше опромінювалися, так і в нових, що утворились завдяки поділу і диференціюванню клітин стовбурного пулу. За рівних величин доз ефекти фракційного опромінення менш виражені у порівнянні з одноразовим.

За внутрішнього опромінення картина зовсім інша, вона залежить від тропності радіонукліда. Слід підкреслити, що навіть за одноразового введення радіонукліда має місце пролонговане опромінення (накопичення дозового навантаження, а також вплив на клітини різних клітинних генерацій), тому, що радіонуклід перебуває в організмі певний час, який сумірний з періодом його напіввиведення і напіврозпаду. Незалежно від шляху надходження радіонукліду до організму має місце його первинне надходження до циркулюючої крові, а згодом подальший розподіл в органах і тканинах. Таким чином, в ранні терміни (хвилини, години) в крові відмічається відносно висока концентрація радіонуклідів. В залежності від активності введеного радіонукліда, не виключається можливість його безпосереднього впливу як джерела випромінення, так і хімічної речовини на клітини периферичної крові. Окрім того, кістковий мозок і периферичні лімфоїдні органи мають велику кількість синусоїдів із повільним кровотоком, що збільшує первинний контакт кровотворних клітин з відносно високою активністю радіонуклідів. Подальший їх розподіл та особливості дії зумовлені тропністю радіонуклідів.

В умовах ситуацій, аналогічних аварії на ЧАЕС (техногенних аварій минулих років), окрім специфіки, яка притаманна кожній із них, має місце загальна закономірність: формується локальне (в радіусі від сотень до тисяч кілометрів) випадіння радіоізотопів, у складі яких присутні $^{137}Cs + {}^{134}Cs$, а також $^{90}Sr + {}^{90}Y$, ^{239}Pu і $^{241}Pu + {}^{241}Am$.

^{137}Cs відносно рівномірно розподіляється в організмі, переважно відкладається в м'язах, що призводить до рівномірного опромінення всієї маси кровотворної тканини. При надходженні остеотропних радіонуклідів до організму, завдяки їх накопиченню в кістковій тканині, найбільш ураженим є пул стовбурових кровотворних клітин, в якому і відбувається прогресивне накопичення поглиненої дози. Слід зазначити, якщо під час інкорпорації ^{90}Sr у дорослої людини до 85% поглиненої дози реалізується в скелеті і до 15% — в мієлоїдній та прилеглих тканинах, то в скелеті дрібних гризунів — істотно менше, а більша частина реалізується в мієлоїдной тканині. Тобто, за введення однакових активностей радіонуклідів стронцію

на одиницю маси тіла ефекти ураження КМК будуть більш виражені у щурів, ніж у людини. Це необхідно враховувати при екстраполяції експериментальних даних на людину.

Інкорпоровані $^{241}Pu + ^{241}Am$, в основному, розподіляються в ендості, менша частина — в кістковій тканині і значна — в кістковому мозку, вони безпосередньо опромінюють ранні попередники гемопоезу та елементи стромального мікрооточення [2, 17].

α- і β-випромінювачі з високими значеннями ЛПЕ формують в малому об'ємі великі дози опромінення. Тобто, в умовах внутрішнього опромінення на фоні "малих" поглинених доз на все тіло завжди мають місце високі локальні дози в органах і тканинах (в місцях депонування і розпаду радіонуклідів), що пояснює невідповідність ефектів, які спостерігаються, з дозою опромінення на все тіло. В першу чергу це відноситься до виникнення стохастичних канцерогенних ефектів. Враховуючи моноклональну природу пухлини, неможливо визначити, яку дозу опромінення отримала та вихідна клітина (велику чи малу?).

Нами вивчені зміни в системі КМК в експериментах на білих нелінійних щурах-самцях впродовж тривалого післяаварійного періоду [1, 2]. Стан системи КМК вивчався в 1500 тварин у послідовних серіях експерименту. Щурів у тримісячному (статевозрілому) віці завезли на експериментальну базу м. Чорнобиля, де вони утримувалися постійно впродовж усього життя. Водночас спостерігали щурів, які утримувалися у віварії ІЕПОР НАН України. При оцінці стану КМК у щурів вивчали: показники периферійної крові, лейкограму, клітинність кісткового мозку (методами аспіраційної біопсії і підрахунком кількості клітин мієлоїдної тканини стегнової кістки), кількісні показники мієлограми із урахуванням вмісту бластних клітин, клітинних елементів еритроїдного, гранулоцитарного, мегакаріоцитарного паростків, наявність патологічних клітин у кістковому мозку та периферічній крові. Проліферативна активність клітин кісткового мозку оцінювалася за підрахунком мітотичного індексу і оцінки потенцій стовбурних клітин за методом Тілла та МакКулоха на мишах лінії $(CBA \times C57Bl)F_1$.

Сумарні поглинуті дози на кістковий мозок за життя тварин, які утримувались у м. Чорнобилі, складали в 1986–1989 рр. — 81,4 сГр, 1989–1991 рр. — 19,1 сГр, 1991–1993 рр. — 8,8 сГр.

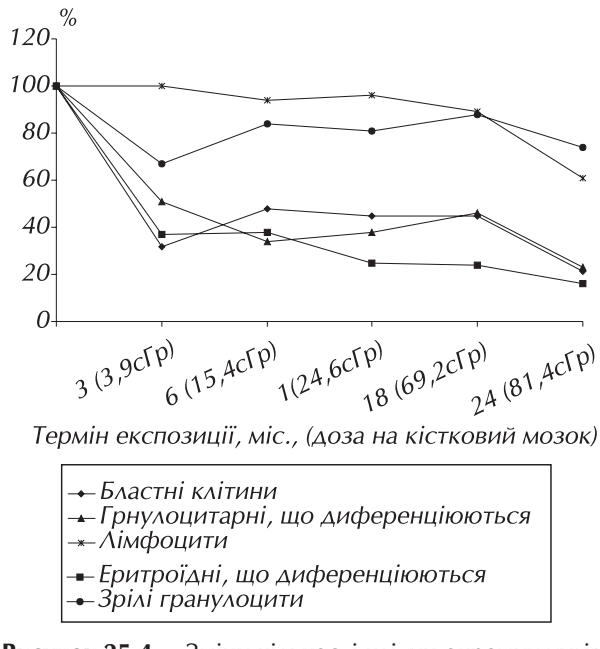


Рисунок 25.4 — Зміни кількості клітин окремих пулів кровотворення в кістковому мозку тварин, що постійно перебували в м.Чорнобилі 1986–1989 рр.

Найбільш виражені зміни реєстрували в перші строки після аварії, тобто в період відносно більш високих дозових навантажень (1986–1989 рр.). У даних групах тварин в периферичній крові відмічали зниження загального числа лейкоцитів, зсув лейкоцитарної формули ліворуч, аж до мієлобластів і недиференційованих бластів, помірно виражену гіпохромну анемію, лімфопенію, еозинофілію, моноцитоз, появу в периферічній крові плазматичних і ретикулярних клітин. Дослідження КМК впродовж усього життя тварин дозволило встановити, що кількісні зміни клітинного складу кісткового мозку відбувалися за гіпопластичним типом (рис. 25.4).

Спостерігалося зниження загальної клітинності кісткового мозку, долі бластних і дозріваючих клітин із одночасним відносним збільшенням зрілих гранулоцитів, лімфоцитів, плазматичних і ретикулярних клітин, особливо у чорнобильських тварин. Слід зазначити, що виявлений ефект постійного опромінення щурів, які утримувалися в умовах зони відчуження ЧАЕС в 1986–1989 рр., за рівнем зниження клітинності кісткового мозку та периферічній крові щурів відповідає дозі зовнішнього одноразового γ-опромінення 1 Гр. Тобто, ми спостерігали відповідність "доза-ефект" за кількісними характеристиками радіогенних змін в системі КМК. Ця доза опромінення межує із діапазоном великих доз, від яких вже очікується лінійна залежність радіогенних ефектів.

Відомо, що для гіпопластичних станів характерно зменшення гранулоцитарного резерву. Нами досліджено стан збереження гранулоцитарного резерву за допомогою пірогеналового тесту. Для цього тваринам внутрішньочеревинно вводили пірогенал в дозі 0,05 мкг. Перед введенням і через 4 год. підраховували вміст лейкоцитів. У тварин чорнобильської групи після введення пірогеналу число лейкоцитів збільшувалося на 50%, в той час, як в київській групі — на 100%. Тобто рівень гранулоцитарного резерву у тварин чорнобильской групи знизився у 2 рази. Це свідчить про початок зриву компенсації.

В наступних серіях експериментів (1989–1991 рр. та 1991–1993 рр.) протягом життя тварин не відмічали значного зниження клітинності кісткового мозку (рис. 25.5) і лейкоцитів периферічної крові (рис. 25.6), дози опромінення кісткового мозку знаходилася в діапазоні "малих" (19,1 сГр та 8,8 сГр відповідно), але спостерігалися суттєві якісні зміни в системі КМК.

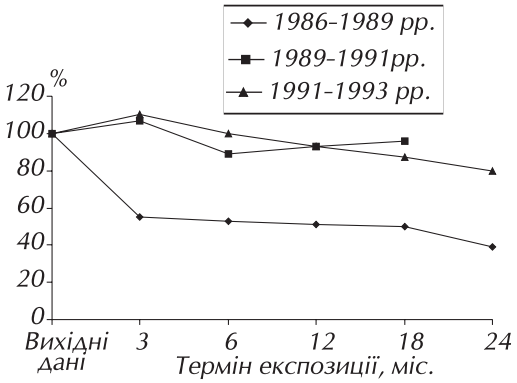


Рисунок 25.5 — Зміни кількості мієлокаріоцитів у тварин різних серій експериментів, що постійно перебували в м. Чорнобилі (дози опромінення кісткового мозку щурів за все життя: 1986–1989 — 81,4 сГр, 1989–1991 — 19,1 сГр, 1991–1993 — 8,8 сГр)

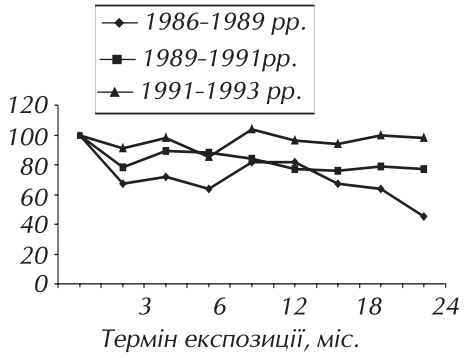


Рисунок 25.6 — Зміни кількості лейкоцитів (% від вихідного рівня) у щурів різних серій експериментів

Типовою ознакою всіх серій експериментів являється еозинофілія в периферичній крові (рис. 25.7). Загальновідомо, що еозинофільні гранулоцити відіграють суттєву роль в регуляції вмісту тканинного гепарину та гістаміну. Еозинофілії практично завжди зумовлені процесами аутоантитілоутворення і пов'язані з необхідністю продукування більшої кількості пероксидази для зменшення токсичного впливу продуктів інтоксикації. Відповідно збільшення числа гранулоцитів, які диференціюються за еозинофільним типом, свідчить про аутоімунний характер інтоксикації, яка виникає як наслідок внутрішнього опромінення тварин, що пов'язано із пошкодженням тканин тваринного організму у вигляді загибелі клітин, розпаду або ушкодження білкових компонент, або пошкодженням нуклеїнових кислот ядра

та цитоплазми. Суттєвим моментом є утворення дрібноосередкових некрозів, що викликані інкорпорованими остео- і мієлотропними випромінювачами. Серед продуктів постійного токсиноутворення можуть знаходитися і циркулюючі комплекси антиген-антитіло до клітин КМК, що, можливо, відігравало роль синергічного фактору та зумовило виражене пригнічення КМК у групах тварин 1986–1989 рр., чого не спостерігалося в наступних серіях тварин у більш пізні терміни від моменту аварії.

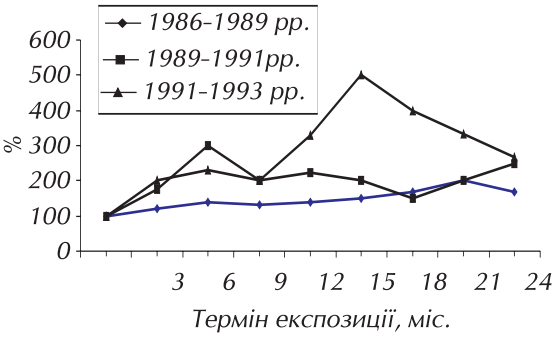


Рисунок 25.7 — Зміни кількості еозинофілів (% від вихідного рівня) у щурів різних серій експериментів

У тварин всіх груп відмічена поява в крові атипових клітин гранулоцитарного, моноцитарного і лімфоїдного паростків кровотворення. В нормі атипові клітини зустрічалися в лейкограмах у незначній кількості. Збільшення їх числа вважається типовим для радіаційних впливів. За умов гострих радіаційних впливів атипові клітини особливо часто зустрічаються в період відновлення КМК. У разі довгострокової дії низькопотужного випромінення, особливо пов'язаної з інкорпорацією радіонуклідів, наявність в крові патологічних клітин є ранньою діагностичною ознакою, що проявляється в зміні розмірів клітин, форми та структури ядер і цитоплазми, появі малодиференційованих форм. Утворення аномальних клітин зумовлено змінами кістковомозкових елементів: порушенням процесів мітотичного поділу (гігантські мієлоїдні клітини, гігантські гіпер- та гіпосегментовані нейтрофіли, дво- і багатоядерні клітини, еритроїдні елементи і лімфоцити з включенням ядерного матеріалу в цитоплазмі, гранулоцити з вій-чатою структурою хроматину, що надає їх ядрам вигляд волохатих); порушення процесів дозрівання (дисоціація в дозріванні ядра і протоплазми); деструктивно-дегенеративні зміни (пікноз ядер, каріорексис, вакуолізація ядер і цитоплазми) тощо.

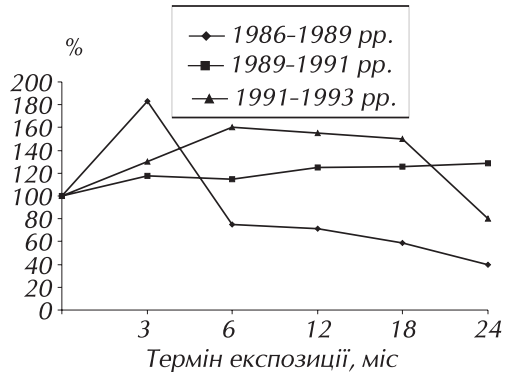


Рисунок 25.8 — Зміни кількості мітозів клітин кісткового мозку, що є здатними до проліферації, в групах тварин, які постійно перебували в м. Чорнобилі (дози опромінення кісткового мозку щурів за життя складали: 1986-1989 — 81,4сГр, 1989–1991 — 19,1сГр, 1991–1993 — 8,8 сГр)

До особливостей реакцій КМК належать також виявлені зміни проліферативної активності кісткового мозку (рис. 25.8**).** У тварин усіх серій експериментів після 3–6 міс. перебування в м.Чорнобилі відмічалося первинне збільшення мітотичної активності, яке у багатьох випадках супроводжувалося наростанням клітинності кісткового мозку.

Активізація проліферативної активності КМК відноситься до неспецифічних, загальнобіологічних реакцій у відповідь на вплив екстремальних факторів зовнішнього середовища. Дана відповідь системи крові реєструється при ряді фізичних, хімічних та стресових впливів. Однак, фізіологічно ця реакція розрахована на короткочасні впливи, після припинення яких система КМК повертається до рівноважного стану.

Тривалий вплив призводить до дистресу, декомпенсації і спустошення системи. Подібний ефект ми спостерігали у тварин, які утримувалися в м. Чорнобилі в 1986–1989 рр. [1]. В подальших серіях експериментів спостерігали тривалу гіперпроліферативну реакцію, що свідчить про напруженість процесів кровотворення в умовах постійної дії низькопотужного випромінення.

При вивченні стовбурних потенцій КМК та визначенням числа колонієутворюючих одиниць селезінки (КуОс) (рис. 25.9). Об'єктом дослідження були миші, які утримувалися з 3-х міс. віку в м. Чорнобилі. Мишей-реципієнтів опромінювали в летальній дозі 8 Гр на апараті ІГУР-1. Загибель мишей протягом 12 діб не перевищувала 30%, рівень ендогенних КуОс 0,4±0,3. Через дві години після опромінення мишам вводили суспензію кістковомозкових клітин донорів (тварин чорнобильської групи) з розрахунку 2-4x10^4- на тварину. Через 12 діб мишей забивали, видаляли селезінки, які фіксували у рідині Боуена. Досліджували стан стовбурового пулу кровотворення у тварин чорнобильської групи. Встановлено, що зменшення кількості колонієутворюючих одиниць селезінки істотно випереджає їх спад внаслідок старіння організму. Після трансплантації опроміненим мишам кісткового мозку тварин, які впродовж 6 міс. 1989 р. утримувалися на експериментальній базі у м. Чорнобилі, кількість колоній в селезінці становила 43% від даних контролю. Це відповідає ефекту від одноразового γ-опромінення тварин в дозі 1 Гр. Зниження стовбурних потенцій у такій мірі не є для життя критичним, але супроводжується значною напругою КМК, призводить до зниження компенсаторних можливостей системи та зниження адекватної реакції системи на дію негативних факторів зовнішнього середовища.

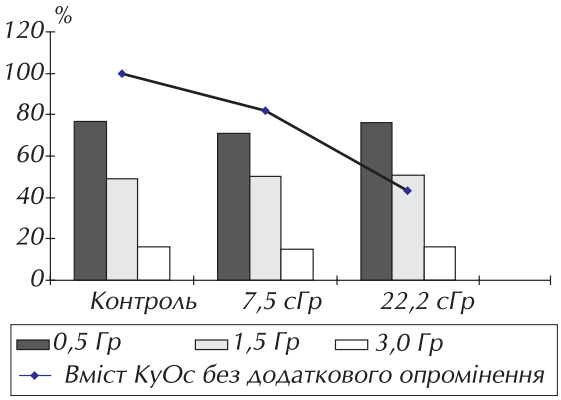


Рисунок 25.9 — Зміни числа колонієутворюючих одиниць селезінки у тварин, що перебували в м. Чорнобилі впродовж 3 і 6 міс. (графік,% від контролю), та після одноразового зовнішнього γ-опромінення in vitro клітин кісткового мозку (діаграма, % від вихідного рівня в даний термін обстеження)

Установлено, що з часом після аварії на ЧАЕС зростає кількість тварин зі значно зменшеним або збільшеним вмістом лейкоцитів у периферійній крові (рис. 25.10). На початок досліджень у більшості тварин кількість лейкоцитів була в межах (9–15)·10^9/л і розподіл тварин за вмістом лейкоцитів мав тип Гаусової кривої. В подальшому крива розподілу тварин трансформувалася у логнормальний та бімодальний тип. Характер динаміки цього показника стану КМК за 1986–1998 рр. вказує на ймовірний у подальшому розвиток у значної кількості тварин гіпопластичного стану КМК або мієлодиспластичного синдрому чи інших

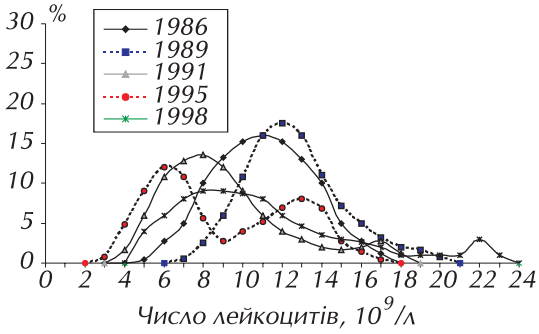


Рисунок 25.10 — Розподіл 3-х міс. щурів за кількістю лейкоцитів у периферійній крові в післяаварійний період

системних гематологічних захворювань. Тому показники розподілу можуть слугувати прогностичним критерієм.

Таким чином, наявність сукупності зареєстрованих якісних та кількісних змін в клітинах периферійної крові у тварин після аварії на ЧАЕС є свідченням порушення безпосередньо мієлоїдної тканини та напруження системи КМК.

На жаль, на даний момент в багатьох наукових роботах, присвячених вивченню радіобіологічних ефектів, зумовлених аварією на ЧАЕС, не наведені дані про розподіл остео- і мієлотропних радіонуклідів в організмі тварин, відсутні також дані щодо поглинутих доз на кістковий мозок і організм в цілому за рахунок α- і β- інкорпорованих радіонуклідів. Це ускладнює можливість коректної інтерпретації виявлених ефектів. Встановлені ультраструктурні зміни кісткової тканини і стромальних елементів кісткового мозку свідчать про те, що внутрішній компонент опромінення в умовах, що склались в результаті аварії на ЧАЕС, відіграє суттєву роль. Порушення субклітинної організації стромальних клітин, деструктивні зміни мікрооточення є серйозними провісниками аплазії кісткового мозку і, ймовірно, відіграють важливу роль в реалізації онкологічних захворювань крові. Вираженість змін в кістковій тканині зростає по мірі накопичення поглиненої дози від ^{90}Sr. Зміни строми кісткового мозку супроводжуються вираженими ультраструктурними зрушеннями в клітинах кісткового мозку. Нами встановлено збільшення системних захворювань КМК у експериментальних тварин після аварії на ЧАЕС, які в усіх випадках були лімфопроліферативними. При достаньо невеликих дозах опромінення на окремі органи, тканини та організм в цілому радіація виступає в ролі не тільки індуктора, але і промотора канцерогенних ефектів. За великих доз опромінення організму зростає ймовірність реалізації летальних ефектів, у тварин даної групи ми спостерігали гіпоплазію кровотворення і ранню загибель.

Таким чином, можна стверджувати, що постійне перебування тварин на територіях, забруднених радіонуклідами після аварії на ЧАЕС, призводить до суттєвих змін КМК. В ранній період після аварії були значно виражені кількісні зміни: зниження клітинності кісткового мозку, а також загального числа лейкоцитів та формених елементів лейкограми до кінця життя тварин. З часом у післяаварійний період зниження показників КМК спостерігалося за типом повільної експоненти. При цьому поряд з тваринами зі зниженим числом лейкоцитів в периферічній крові і зниженою загальною клітинністю кісткового мозку, збільшувалася кількість тварин із різко збільшеними показниками КМК, що є несприятливою прогностичною ознакою щодо розвитку гематологічних захворювань.

3. Радіогенні зміни в імунній системі

Імунна система забезпечує важливу захисну функцію організму від чужорідних антигенів та контролює генетичну постійність внутрішнього середовища організму і є його критичною ланкою за дії іонізуючої радіації. Радіогенна реакція імунної системи проявляється як в ранні, так і в віддалені терміни після експозиції, має характерну динаміку і залежність від величини дозового навантаження. Найбільш радіочутливою є лімфоїдна тканина. В першу чергу терпить зміни супресорна та хелперна ланка Т- імунної регуляції. Більш радіорезистентною є гуморальна ланка імунітету.

За малих та сублетальних доз радіації в ранні терміни спостерігається зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів, властивість їх інактивувати несингенні КОЕ, пригнічення гуморальної реакції на тимусзалежний антиген і функції природних кілерів та активізація аутоімунних реакцій [18–21]. Прояв ефектів збільшується зі ступенем залежності імунної відповіді від тимусу. Це означає, що зниження ефективності регуляторних механізмів Т-клітинного імунітету може приводити до підсилення радіаційних ушкоджень, бо гормональні потенції тимусу потрібні для репарації радіаційних ушкоджень стовбурових клітин.

У цьому плані за дії радіонуклідів Чорнобильського викиду відмічено зниження вмісту Т-лімфоцитів та фракції Т-супресорів, зменшення титру тимічного сироваткового фактора.

Функціональні можливості тимусу можуть бути знижені або змінені й за рахунок опосередкованої дії радіації, бо він як важливий ендокринний орган тісно взаємодіє із залозами внутрішньої секреції. Так, імуноцити секретують такі біологічні сполуки як інтерлейкін-1 і інтерлейкін-2, гуморальні фактори, імунопептиди, АКТГ, що є ключовими в нейроендокринній регуляції. Недостача їх в умовах імунодефіциту є додатковим навантаженням на систему.

Регуляція процесів життєдіяльності опроміненого організму реалізується в умовах складної конкуренції гіпоталамус-гіпофіз-тимічної та гіпоталамус-гіпофіз-адреналовою ланок. При гіпокортицизмі мають місце гіпертрофічні зміни в тимусі, за гіперкортицизму — інволюційні процеси. За цієї причини післярадіаційний стан гіперкортицизму опосередковано впливає на функціонування тимуса після радіації. Літературні дані свідчать про те, що такі порушення можуть мати місце і за малих і межуючи із ними доз радіації 0,2–0,5 Гр.

У віддалені терміни після опромінення встановлено ушкодження строми тимуса та клітин його епітелію. Це є причиною зниження кількості тимоцитів, що веде до пониження функції Т-лімфоцитів. Зазначене призводить до зміни імунологічних реакцій, активізації аутоімунних процесів, які, очевидно, у першу чергу детерміновані ослабленням ефективності Т-супресорної ланки імунної регуляції. Про це свідчать не тільки результати експериментальних досліджень, але й існуючі дані медичних спостережень. Так у ЛНА на ЧАЕС за доз радіації 0,1–0,5 Гр через 5–6 років після експозиції установлено зниження кількості Т-лімфоцитів, а за дози 4–5 Гр — зниження $CD4^+$-хелперів і концентрації гормонів тимусу у крові. А у людей, що перенесли атомне бомбардування в Хіросімі і Нагасакі, через 40 років спостерігали зменшення $CD5^+$ -зрілих лімфоцитів у крові, послаблення реакції Т-лімфоцитів, фітогемагглютінін, а також залежність окремих показників як рівня lgA і lgM та титру ревматоїдного фактора від дози радіації.

При гострій променевій хворобі у опромінених розвивається вторинний імунодефіцит, що протікає по агранулоцитарному типу, який є причиною кістково мозкового і інфекційного синдромів. Т-імунна недостатність може являтися самостійною причиною розвитку віддалених наслідків опромінення, таких як скорочення тривалості біологічного віку, збільшення важкості перебігу соматичних і інфекційних захворювань, розвиток атеросклероза, неповноцінності імунологічного нагляду при канцерогенезі тощо.

Слід при цьому припустити, що тривала експозиція тварин радіаційним чинником у порівнянні із одноразовою дією за однакових величин поглинутих доз радіації є більш шкідливою для організму, у плані частоти появи віддалених наслідків. Причиною цього може бути тривале напруження імунної системи.

Дослідження показників імунного гомеостазу проводили на щурах лінії Вістар, мишах лінії $C_{57}Bl$ та лінії $CC_{57}W$, які тривалий час перебували в умовах підвищених радіаційних навантажень (зовнішнє і внутрішнє опромінення) в зоні відчуження ЧАЕС. Дозові навантаження були зумовлені радіонуклідами чорнобильського викиду, які надходили в організм тварин з їжею та питною водою. Активність добового раціону та питної води формувалась, головним чином, за рахунок ^{134}Cs, ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{90}Y. Дозові навантаження від трансуранових α-випромінювачів не визначались. У щурів Вістар (покоління F_0) в залежності від терміну опромінення загальні поглинені дози на все тіло варіювали в межах: $Д_1$ = 0,3 сГр÷3,5 сГр; $Д_2$ = 1,1 сГр÷10,2 сГр; $Д_3$ = 11 сГр÷80 сГр. Поглинута доза пренатального опромінення кожного з поколінь (F_1–F_4) мишей C57Bl і $CC_{57}W$ коливалась в межах 11–20 мГр, доза післянатального опромінення складала в різних поколіннях 38–43 мГр, в тому числі від зовнішнього гамма-впливу 9,5–11,0 мГр, внутрішнього опромінення за рахунок ^{90}Sr — 4,0–5,0 мГр

і ^{137}Cs — 24,5-27,0 мГр [6]**.** Щури Вістар (самці) були завезені в зону відчуження ЧАЕС у віці 2 міс та утримувались там протягом життя. Терміни обстеження тварин — 4, 8, та 16 міс опромінення. Популяції мишей ліній $CC_{57}W$ (F_0–F_4) і $C_{57}Bl$ (F_0–F_3) постійно утримувалися (починаючи з 1989 року) та розмножувалися на експериментальній базі в зоні відчуження. Опромінення самців і самок F_0 обох ліній починалося в статевозрілому віці, нащадків наступних поколінь — в ембріональному періоді. Обстеженню підлягали тварини поколінь F_1–F_4 віком 3,0–3,5 міс. Контролем в усіх дослідженнях були неопромінені миші та щури тих же ліній, віку і статі з розплідників, звідки в зону ЧАЕС були завезені тварини батьківського покоління (F_0).

Дослідження стану імунної системи включало визначення: відносної маси та клітинності лімфоїдних органів (тимусу, селезінки, периферичних лімфатичних вузлів); вмісту зрілих Т-, В-лімфоцитів, бластів і великих лімфоцитів в периферичних лімфовузлах (фарбування за Штокінгером і Келльнером); проліферативної активності нестимульованих лімфоцитів лімфоїдних органів та їх відповідь на введення поліклональних Т- (Конканавалін А (Кон А), "Sigma", США) і В-клітинного (Декстрансульфат (ДС), "Lobo-Chemie", Австрія) мітогенів *in vivo* (за допомогою радіометричного методу); активності лімфоцитів в реакції "трансплантат проти хазяїна" (локальний варіант); спонтанної продукції *in vitro* лімфоцитами селезінки ІЛ-2; антигеннеспецифічної супресорної активності в системі адоптивного переносу спленоцитів обстежуваних тварин сингенним реципієнтам, за ступенем зменшення реакції останніх на Кон А; активності ПКК та ЦТЛ в цитотоксичному тесті *in vitro*; функціональної активності макрофагів (Мф) за спонтанною продукцією *in vitro* ФНП, ІЛ-1 та за результатами тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест).

У щурів лінії Вістар виявлено якісно однакові зміни імунного статусу в діапазоні сумарних поглинених доз на все тіло (Д) 3,5÷80,0 сГр за 18 міс. Найбільш радіочутливими виявились характеристики (маса, загальна кількість клітин, клітинний склад) тимусу і селезінки: їх суттєву зміну вперше спостерігали через 2 міс. опромінення при Д≤0,3 сГр. Аналогічні характеристики лімфовузлів в той же термін істотно змінювались при Д≥0,8 сГр. Активність ПКК і Мф істотно змінювалась після 4 міс. опромінення: перших — при Д>0,5 сГр, других — при Д≥17,0 сГр. Тобто чутливість різних популяцій клітин імунної системи до тривалого опромінення тварин складала такий самий ряд, як і при визначенні у модельних експериментах (опромінення клітин in vitro): лімфоцити з лімфоїдних органів (Т-, В-) >ПКК>Мф. Після 2 міс. опромінення частка вірогідно змінених ($p<0,05$ порівняно з контролем) імунологічних показників мало залежала від дози опромінення. В подальшому дозозалежність імуномодулюючого впливу випромінення проявлялась в різній динаміці імунологічних показників (рис. 25.11).

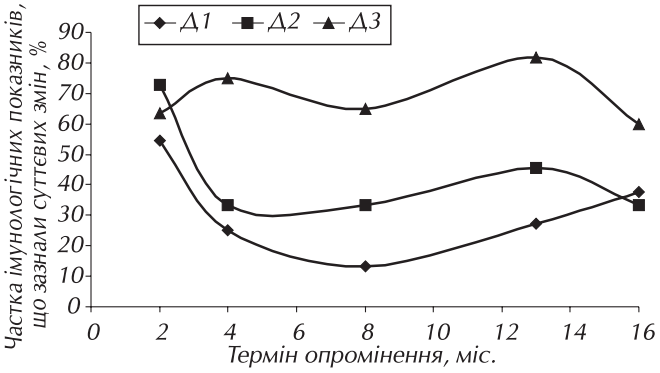


Рисунок 25.11 — Частота змін імунологічних показників (%) у щурів Вістар в залежності від тривалості та дози опромінення

При опроміненні протягом 4–16 міс в діапазоні доз 0,5÷5 сГр ($Д_1$, $Д_2$) спостерігали зниження частоти змінених показників, що, певно, відбиває тривалість компенсаторної реакції імунної системи. При опроміненні в дозі $Д_3$ (після 4 міс. — ≥17,0 сГр, після 16 міс. — =50,0 сГр) суттєвого зниження частоти порушення імунологічних показників не відмічено в жодному з термінів дослідження. Через 4, 8 та 13 міс частота імунологічних порушень в цій групі суттєво перевищувала таку ($p<0,05$) у щурів при опроміненні в $Д_1$. В усіх групах опромінених щурів суттєво порушувалась сезонно-вікова динаміка імунологічних показників. Якщо у контрольних щурів спостерігали поступові однонаправлені повільно прогресуючі зміни, що повністю вкладаються в типову картину старіння імунної системи, то у опромінених тварин мали місце фазні коливання показників тимусу, селезінки, лімфовузлів, ПКК та Мф що, вірогідно, відбивало такі компенсаторно-адаптаційні реакції імунної системи як перерозподіл лімфоцитів між лімфоїдними органами, зміну ступеню активації лімфоїдних клітин та їх регуляторних зв'язків, а також компенсаторне зростання активності ефекторів неспецифічної резистентності при зменшенні активності специфічних механізмів (підвищення активності ПКК при зменшенні активності Т-системи; підвищення кількості та активності МФ при зниженні активності Т-системи та ПКК). Аналогічні зміни співвідношення активності згаданих ефекторів резистентності організму описані у тварин і людей похилого віку. Підвищення функціональної активності Мф на певних етапах опромінення спостерігали і при обстеженні постійно утримуваних в зоні відчуження ЧАЕС мишей, що певно, відбиває відомий феномен їх філогенетично обумовленої радіорезистентності. Проте при вивченні загальної неспецифічної стійкості організму виявлені зміни в якісному складі кишкової мікрофлори (розвиток дисбактеріозу зі збільшенням вмісту патогенних мікроорганізмів у норок), зниження бактерицидної активності шкіри (у диких мишоподібних гризунів), зміни якісного складу клітин крові (у диких пацюків), які вказують на послаблення, кінець-кінцем, функціональної активності і цієї популяції клітин та зниження природного (неспецифічного) імунітету. Прояви компенсаторної та репаративної реакцій імунної системи на ранніх етапах опромінення в зоні ЧАЕС мишей також були описані й іншими дослідниками. Але поступово компенсаторно-репаративні можливості організму виснажуються і, по мірі збільшення часу опромінення виявляються, переважно, зміни деструктивного характеру і виникають значні порушення імунного гомеостазу. Нині чи не найцікавішими як з наукового, так і з практичного погляду є результати, які одержані при дослідженні імунної системи в різних поколіннях експериментальних тварин, постійно утримуваних в зоні відчуження ЧАЕС.

Динамічне спостереження за станом імунної системи неінбредних білих щурів та їх нащадків (покоління F_1–F_5, вік тварин 3–12 міс.), яких постійно утримували в зоні відчуження ЧАЕС, виявило транзиторне зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів та FcR^+ клітин у крові, зниження вмісту великих лімфоцитів, що містять гранули, та стійке пригнічення функціональної активності природних цитотоксичних клітин, а також зменшення активності антитілозалежних кілерів. Міра прояву цих порушень мала онтогенетичні особливості та була більшою у тварин молодшого віку. Співставлення імунологічних показників тварин різних поколінь показало, що зрушення в імунній системі більш виражені у тварин F_1–F_3 порівняно з щурами F_4 та F_5. Дослідження стану імунної системи поколінь F_1–F_4 інбредних мишей при постійному впливі радіонуклідів чорнобильського викиду показало, що дослідні тварини незалежно від лінії, покоління та статі суттєво відрізняються від контрольних мишей за значною частиною (30–70%) вивчених показників. В той же час, співставлення імунного статусу постійно опромінюваних мишей ліній $CC_{57}W$ і $C_{57}Bl$ дозволяє визначити ряд лінійних особливостей в їх реакції на радіаційний вплив. Зокрема, Т-ланка системи імунітету мишей $CC_{57}W$ характеризувалась: прогресуючим в поколіннях зниженням відносної маси тимусу і двофазовою зміною клітинності цього органу (F_2>F_1>норма>F_4>F_3); посиленням (F_1–F_2), а

в подальшому зменшенням (F_3–F_4) міграції лімфоцитів з тимусу до периферичних лімфовузлів; однотипною зміною в усіх поколіннях субпопуляційного складу останніх (зменшення відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів і різке підвищення кількості бластів); посиленням проліферативного потенціалу субпопуляції зрілих Т-лімфоцитів (суттєвим у F_2, на рівні тенденції у F_1, F_3, F_4) і двофазовою зміною такого в субпопуляції бластів (F_1>F_2>норма>F_3>F_4); зниженням реакції на неспецифічний Т-мітоген у F_1–F_3 та підвищенням цієї реакції у F_4; зниженням РГУТ у всіх поколіннях, РТПХ у F_1–F_3. Характеристики В-ланки були більш стабільними: суттєві зміни відносної маси і клітинності селезінки спостерігали, починаючи лише з F_3; відносний вміст В-лімфоцитів у периферичних лімфовузлах практично не змінювався, стабільним залишався і їхній проліферативний потенціал. Реакція на В-мітоген значно відхилялась від норми лише у F_2–F_3. Нарешті, у всіх поколіннях мишей $CC_{57}W$ спостерігали значне зменшення активності ПКК (табл. 25.1). Зміни імунологічних показників у мишей $C_{57}Bl$ відрізнялись від описаних вище (табл. 25.2). Основною особливістю Т-ланки системи імунітету тварин цієї лінії була відносна стабільність: її характеристики змінювались меншою мірою (відносна маса тимусу та лімфовузлів; клітинність тимусу; вміст в периферичних лімфовузлах Т-лімфоцитів і бластів, індекси мічення останніх) або в більш пізніх поколіннях (клітинність периферичних лімфовузлів, РБТЛ на Кон А). В жодному з поколінь не спостерігали гіпофункції Т-лімфоцитів в кооперативних реакціях (РГУТ, РТПХ). Одночасно, більшою мірою, ніж у мишей $CC_{57}W$, змінювалась В-ланка: у поколіннях F_2–F_3 зростала маса і, особливо, клітинність селезінки; підвищувався відносний (F_1–F_2) і абсолютний (F_2–F_3) вміст В-лімфоцитів у периферичних лімфовузлах.

Крім того спостерігали суттєві коливання одного з показників їх проліферативної активності (питомого індексу мічення); а також реакції на В-мітоген. Активність ПКК, як і у мишей $CC_{57}W$, була зниженою, але в меншій мірі (табл. 25.2). Загалом імунна система мишей $C_{57}Bl$ виглядає більш стійкою до постійного опромінення: в усіх поколіннях відхилення від нормального імунологічного профілю були меншими, ніж у тварин лінії $CC_{57}W$. Менш вираженими були також коливання окремих показників при порівнянні різних поколінь.

Порівняння імунологічних характеристик тварин різних поколінь в межах однієї лінії показало, що найбільш виражені зміни в імунному гомеостазі спростерігаються у поколінні F_2. Інтегральна оцінка стану імунної системи як цілого, здійснена шляхом дослідження стійкості тварин до експериментальної грипозної інфекції, також показала, що найбільш чутливими до вірусу грипу були тварини F_2 (зниження $ЛД_{50}$ на 2 lg у F_{2C57Bl} та на 2,85 lg у F_{2CC57W}).

У подальших поколіннях $ЛД_{50}$ починала повільно зростати, але не досягала рівнів контролю ні у F_3, ні у F_4. Дослідження іншого інтегрального показника повноцінності функціонування імунної системи — чутливості до прищеплення модельних пухлин — підтвердило висновок щодо значної міри зрушень в імунному гомеостазі нащадків F_2: у мишей $C_{57}Bl$ на тлі зниження цитотоксичного впливу на пухлинні клітини-мішені лімфоцитів з периферичних лімфовузлів і селезінки та зменшення активності Мф спостерігали ріст частоти прищеплення та зменшення латентного періоду ($p<0,05$) карциноми легенів Льюїс. Співставлення наведених результатів показує, що зрушення імунного гомеостазу є типовим ефектом тривалого опромінення в малих дозах експериментальних тварин різних видів (миші, щури, норки). Водночас спектр імунологічних параметрів, що зазнають змін, і, особливо, напрямок і ступінь останніх можуть варіювати в залежності від генетично детермінованих вихідних особливостей функціонування імунної системи. В цьому контексті доцільно згадати, що лінійною особливістю мишей $CC_{57}W$ порівняно з лінією $C_{57}Bl$ є відносна недостатність тимусу, зокрема, його ендокринної функції, а також нижчий рівень Т-клітинних імунних реакцій.

Динаміка порушення імунологічної реактивності в поколіннях опромінених тварин (мишей та щурів) збігається. Поглиблення імунологічних змін у F_2, вірогідно, пов'язане з

дією опромінення як на тварин, яких обстежували, так і на їх батьків в періоди запліднення та розвитку ембріонів. Меншу міру зрушень імунного гомеостазу в поколіннях F_3 –F_5 можливо пояснити як розвитком компенсаторно-адаптаційних реакцій імунної системи в онтогенезі, так і природним відбором в поколіннях. В останньому випадку адаптація популяції до постійного опромінення гіпотетично може відбуватись за рахунок доживання до статевої зрілості, розмноження і, таким чином, відбору в кожному послідуючому поколінні найбільш радіорезистентних тварин. Цікаво зазначити, що при обстеженні польових мишей, виловлених в зоні відчуження ЧАЕС через 7 років після аварії (приблизно F_{15}–F_{16}), спостерігали значне зменшення мікробного обсіменіння шкіри, проте її бактерицидність залишалась зниженою. У цих тварин зберігались (порівняно з мишами, яких обстежували у 1988 р.) і прояви аутоімунних реакцій. Наведені дані вказують, що виникнення еволюційної (генетичної) адаптації до постійного впливу надфонових радіаційних навантажень є, певно, достатньо тривалим в філогенезі процесом.

Таблиця 25.1 — Зміни імунологічних показників у різних поколіннях постійно опромінюваних мишей лінії $CC_{57}W$

Показник	Індекс модуляці, % [1]			
	F_1	F_2	F_3	F_4
	Відносна маса			
тимусу	+25,0	–8,3	–30,0*	–21,4*
селезінки	–6,8	–16,9	–28,8*	–20,8*
лімфовузлів	+26,6*	+75,0*	+25,8*	+13,0
	Клітинність			
тимусу	+16,5	+39,5*	–27,6*	–15,1
селезінки	–1,8	–9,7	–51,7*	–8,5
лімфовузлів	+128,2*	+177,3*	–20,7	–22,9
	Відносна кількість в периферичних лімфовузлах			
Т-лімфоцитів	–27,5*	–20,2*	–18,9*	–10,0*
В-лімфоцитів	+1,7	+3,0	+7,0	+14,0
Бластів та вел. л/ц	+427,5*	+302,0*	+262,0*	+65,0*
	Загальний індекс мічення [2]			
Т-лімфоцитів	–11,8	+36,8*	+1,5	–5,9
В-лімфоцитів	+17,6	+8,8	+8,8	+17,6
Бластів та вел. л/ц	+102,2*	+51,6*	–10,9	–43,8*
	Питомий індекс мічення [2]			
Т-лімфоцитів	+20,9	+71.4*	+20.9	+4.8
В-лімфоцитів	+15,6	+4,4	0,0	+2,6
Бластів та вел. л/ц	–61,3*	–62,4*	–75,6*	–65,6*
	Індекс реакції			
РБТЛ на Кон А	–57,8*	–99,2*	–68,5*	+49,9*
РБТЛ на ДС	+11,3	–39,2*	+32,2*	+26,0
РТПХ	–55,3*	–71,9*	–45,6*	+2,3
РГУТ	–72,4*	–83,4*	–65,4*	–57,3*
Активність ПКК	–72,2*	–75,1*	–34,5*	–28,7

Примітки: 1 — індекси модуляції розраховували за формулою ІМ = [(дослід–контроль)/контроль] х100; "+" збільшення показника; "–"зменшення показника; 2 — радіоавтографія з ^{3}Н-тимідином; * — $p < 0,05$ у порівнянні абсолютних показників з неопроміненим контролем

Таблиця 25.2 — Зміни імунологічних показників у різних поколіннях постійно опромінюваних мишей лінії $C_{57}Bl$

Показник	Індекс модуляці, % [1]		
	F_1	F_2	F_3
Відносна маса			
тимусу	–6,8	–13,4	–23,9*
селезінки	–18,9	+45,9*	+47,3*
лімфовузлів	–16,0	+21,6	+24,0
Клітинність			
тимусу	–46,8	–14,8	–5,9
селезінки	–15,9	+106,2*	+46,9
лімфовузлів	–58,8	+113,1*	+47,5
Відносна кількість в периферичних лімфовузлах			
Т-лімфоцитів	–6,2*	–6,5*	–3,5
В-лімфоцитів	+10,5*	+16,9*	+11,3
Бластів та вел. л/ц	+9,0	–3,0	–10,5
Загальний індекс мічення [2]			
Т-лімфоцитів	+21,8	–37,5*	–21,9
В-лімфоцитів	+4,2	+27,1	+14,6
Бластів та вел. л/ц	–31,4*	–21,4*	–28,6*
Питомий індекс мічення [2]			
Т-лімфоцитів	–16,9	–33,3*	–18,7*
В-лімфоцитів	+4,8	–36,5*	+4,7*
Бластів та вел. л/ц	–40,3*	–20,9	–20,4
Індекс реакції			
РБТЛ на Кон А	–13,7	–23,4	–37,0*
РБТЛ на ДС	+47,9*	+73,9*	–56,3*
РТПХ	+48,7*	не визн.	+2,9
РГУТ	+18,5	+10,1	–5,8
Активність ПКК	–25,4	–38,7*	–33,6

Примітки: 1 — індекси модуляції розраховували за формулою ІМ = [(дослід–контроль)/контроль] x100; "+" збільшення показника; "–"зменшення показника; 2 — радіоавтографія з ^3H-тимідином; * — $p < 0,05$ у порівнянні абсолютних показників з неопроміненим контролем

4. Радіогенні зміни у системі відтворення

Стан системи відтворення досліджували на білих нелінійних щурах, які у 3-х міс. віці (батьківське покоління F_0) були завезені на експериментальну базу у м. Чорнобилі, де вони постійно утримувалися і розводилися. Обстеженню підлягали 12 послідовних поколінь F_1–F_{12} (дослідні групи). Дозові навантаження формувалися за рахунок зовнішнього опромінення та надходження до організму радіонуклідів аварійного викиду з продуктами харчування.

3-х міс самиці парувались з одновіковими самцями у співвідношенні 3:1. На 15–16-ту добу вагітності самиць відсаджували до індивідуальних кліток. Враховували кількість вагітних та породіль, патологічні роди, в тому числі кількість мертвонароджених, число життєздатних новонароджених на першу добу після родів, випадки канібалізму, співвідношення щурят за статтю. У новонароджених контролювали виживання в лактаційний період (30 діб), терміни

остаточного формування шерстного покриву, розкриття очей та відлипання вушних раковин (фізіологічні маркери), масу тіла та динаміку її вікових змін, наявність анатомічних аномалій. У дослідах використовувались тварини лише першого вигону. Радіаційні навантаження у дослідних групах тварин визначалися за питомою активністю радіонуклідів у раціоні харчування та кількістю інкорпорованих радіонуклідів в органах і тканинах (радіометричні та радіохімічні методи). Поглинуті дози комбінованого зовнішнього та внутрішнього опромінення надані на рис. 25.12. Контролем слугували аналогічні групи тварин, що утримувалися у віварії м. Києва (контрольні групи). Всього обстежено 1180 тварин.

Результати досліджень вказують на зниження кількості породіль у послідовності поколінь тварин, що є особливо показовим у F_5–F_9 (рис. 25.13). З F_{10}–F_{11} спостерігається нормалізація показника. Водночас у F_{12} рівень показника складав тільки 38% від контрольних даних. Загалом динаміка кількості породіль F_1–F_{12} поколінь дослідних тварин має коливальний характер. Зниження кількості породіль у експонованих тварин може бути пов'язана з розвитком структурно-функціональних порушень з боку органів статевої системи та ембріональною смертністю. У цьому плані відомо, що опромінення бластомірів у передінплантаційній стадії приводить до пошкодження хромосом, утворення мікроядер та можливої дегенерації первинних клітин. При цьому визначається висока радіочутливість зародків на пронуклеарній стадії до початку синтезу ДНК. Очевидно сформовані малі дози радіації (а також можливо за рахунок істотних локальних доз від щільноіонізуючих радіонуклідів) могли приводити до загибелі ембріонів ще на рівні їх одно- та двоклітинності.



Рисунок 25.12 — Поглинуті дози пренатального опромінення та на час народження відповідного потомства

Подібною залишається динаміка кількості новонароджених у нащадків постійно експонованих тварин (рис. 25.14). У всіх нащадків досліджуваних поколінь тварин спостерігали зниження кількості новонароджених на одну породіллю. Особливо критичним з погляду зниження даного показника є діапазон F_1–F_8. Для F_9–F_{11} поколінь є характерним збільшення показника плодючості до контрольних значень. Загальною ознакою

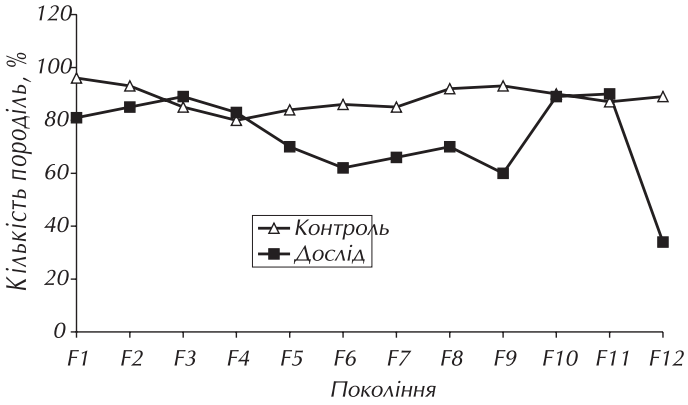


Рисунок 25.13 — Кількість самиць, що народжували (породіль) у київській (контроль) та чорнобильській (дослід) групах тварин (% від спарених самиць)

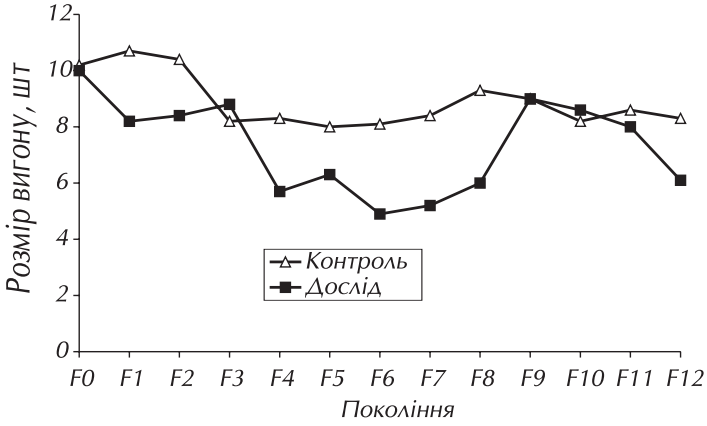


Рисунок 25.14 — Чисельність вигону у київській (контороль) та чорнобильській (дослід) групах тварин

двох показників відтворення: кількості породіль та величини вигону у постійно опромінюваних поколінь тварин у зоні відчуження в дозах, що відносяться до інтервалу малих є коливальний характер їх зміни. Причому на загальному фоні зниження показників, відмічені позитивні зміни їх в сторону нормалізації у тварин F_2–F_3 та F_{10}–F_{11}. В інтервалі між ними зареєстровано істотне зниження плодючості тварин. Характерним і спільним для обох показників є значне зменшення плодючості у тварин F_{12}. Порівняння результатів у контрольних та дослідних тварин вказує на радіогенну природу порушень процесу відтворення.

Окремо слід відмітити, що у інтервалі F_4–F_8 поколінь тварин відмічали істотну у часі затримку у наступанні вагітності тварин, яка супроводжувалася зменшенням кількості вагітних та зниженням величини вигону. А характер динаміки показників на сьогодні не має однозначного тлумачення. Можна припустити, що постійне перебування тварин за підвищених радіаційних навантажень приводить до коливальних змін — активізації і пригнічення репродуктивної функції експонованих тварин. Це може бути результатом спроби організму відновлення функції відтворення. Але таке намагання залишається не реалізованим, зважаючи на істотне зниження плодючості у тварин F_{12}. Роль підсилювача коливальних змін показників можуть теж у певній мірі виконувати сезонні ритми і в першу чергу ритми радіочутливості. У даному випадку отримані ефекти могли проявитися за рахунок частини високо радіочутливих тварин, кількість яких у загальній популяції складає не менше 15-20%. Очевидно отримання більш аргументованих і однозначних доказів вимагає подальших ретельних досліджень.

Пологи у тварин контрольних і дослідних груп проходили без особливих ускладнень. Кількість мертвонароджених щурят у контролі були поодинокими, у дослідних групах — такі випадки були не рідкісними. Явище канібалізму відмічалось як поодинокі події. Співвідношення кількості новонароджених самців та самок як у контрольних, так і дослідних групах складало 1:1. Фенотипові маркери фізіологічного розвитку (відлипання вушних раковин, формування шерстного покриття та прорізування очей) не мали відхилень від контрольних значень. Разом з тим, недостатньо розвинутий шерстний покрив було виявлено у 5–7% особин дослідних груп тварин, починаючи з F_5 покоління. Анатомічні аномалії були поодинокими. Серед вад розвитку відмічали гідроцефалію, екзенцефалію, анофтальмію, парез задніх кінцівок, відсутність шерстного покриття, окремі алопеції, розмякшення трубчастих кісток.

Слід відмітити істотне зниження маси тіла щурят у поколіннях дослідних груп тварин (рис. 25.15). Особливо заниженою вона була у щурят 1-го міс віку у F_3–F_9 поколінь. У 6-ти міс віці маса тіла дорослих тварин дослідних груп залишалася на 20–25% нижчою від контролю. Проте необхідно підкреслити, що на деяке зростання показника маси тіла шестимісячних тварин певний вплив чинила загибель одно- та двомісячних фізіологічно недорозвинутих тварин.

Звертає увагу висока смертність новонароджених дослідних тварин до одномісячного віку при достатньо рівномірному розподілу її впродовж лактаційного періоду (рис. 25.16). Динаміка загибелі щурят у межах F_1–F_{12} загалом укладається у прямопропорційну лінійну залежність із тенденцією до коливальних змін.

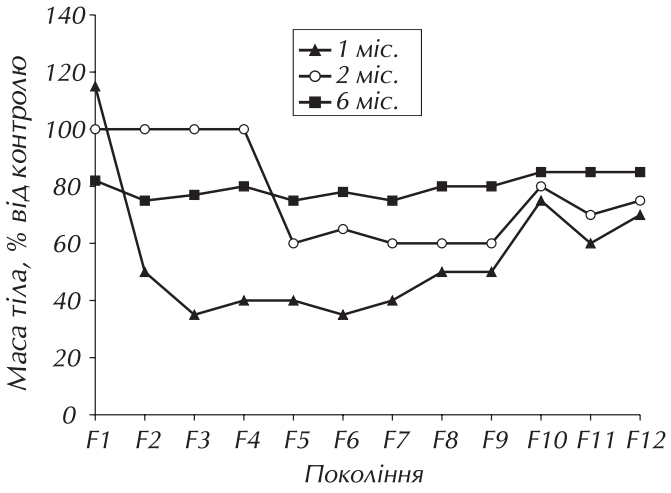


Рисунок 25.15 — Маса тіла у послідовності поколінь народжених щурят відносно контролю, % у чорнобильській (дослід) та київській (контроль) групах

Отримані нами результати показують, що значна смертність щурят у лактаційний період багато в чому може бути зумовленою прямою радіотоксичною дією під час ембріогенезу, радіаційно-індукованим мутагенезом у статевих клітинах, а також наявністю радіонуклідів у молоці матері. Істотне збільшення рівня постнатальної загибелі тварин до одномісячного віку в кожному з наступних поколінь узгоджується з даними про долю F_1–F_2 поколінь у випадку опромінення обох батьків, коли загибель нащадків другого покоління в постнатальному онтогенезі значно перевищувала рівень смертності першого покоління. Можна припустити, що індуковані ефекти в гаметах F_0 реалізуватись під час постнатального розвитку F_2 в значно більшій мірі, ніж в F_1, що і збільшує ризик народження неповноцінного потомства та його загибель. Можливо також, що значна смертність щурят підтвержує гіпотезу про фізіологічну неповноцінність нащадків опромінених батьків у ряді поколінь.



Рисунок 25.16 — Загибель одномісячних щурят у послідовності поколінь чорнобильської та київської груп тварин

Останнім часом з'явилися перші узагальнюючи праці з питань впливу наслідків аварії на ЧАЕС на популяції диких тварин у зоні відчуження ЧАЕС [19] та на відтворювальну здатність американської норки і трьох її поколінь, дані яких у цілому співпадають з отриманими нами експериментальними результатами.

Слід зазначити, що статеві клітини сім'яників та яєчників мають значну радіочутливістю. Водночас різниця у радіочутливості жіночих та чоловічих статевих клітин пов'язана із особливостями розвитку зародкових клітин, що в тому числі формує найбільшу радіочутливість чоловічих статевих клітин на стадії сперматогонії.

Таким чином, нами встановлено, що у експонованих в зоні відчуження ЧАЕС тварин істотно знижується здатність до репродукції. У зв'язку із цим, нами виконана серія досліджень

морфологічних і ультраструктурних змін в репродуктивних органах і гіпофізі опромінених тварин. Метою дослідження було надати оцінку морфологічним змінам у сім'яниках, яєчниках і функціонально з ними пов'язаному гіпофізі у спеціально відібраних самців і самок F_4 (четвертого покоління) чорнобильської та київської груп тварин, які не дали приплоду або дали його у зменшеній кількості та визначити ступінь фертильності чорнобильських самців шляхом парування їх із самками київської груп тварин.

Виходячи із цього, обстеженню не підлягали зазначені органи у експонованих самок, які були спарені з опроміненими самцями та не завагітніли (23%). Для визначення здатності до запліднення цих самців парували із самками київської групи тварин. Були також спарені неопромінені самки з експонованими самцями. Таким чином, було встановлено, що опромінені самці не втратили здатності до запліднення. Репродуктивні органи опромінених самок, що не народили, були піддані морфологічному та ультраструктурному аналізу.

Результати свідчать, що у 80% зазначених самок в трубах яєчника не виявлено плацентарних місць. Встановлено приблизно однаковий вихід зрілих фолікул (в правій менше — 8–9, а в лівій більше — 9–19). Маса яєчників варіює в широких межах (40–60 мг), проявляючи зворотну залежність (правий яєчник має перевагу за масою над лівим в межах 10–15 мг). Спостерігається пряма залежність величини маси гіпофіза й тимуса. Масі гіпофіза 110, 80 і 40 мг відповідає маса тимуса 950, 600 і 470 мг. У самців, що були опромінені, будь-якої залежності між масами окремих органів не виявлено.

При дослідженні сім'яників після розкриття білкової оболонки виявлено накопичення прозорої безбарвної рідини, в якій упорядковано розміщені мікроскопічно виткі сім'яні канальці, що складаються з різних видів клітин сперматогенного епітелію. Ознак, що дають можливість встановити порушення сперматогенезу, не виявлено. Тобто в період поділу сперматоцитів II порядку клітини Сертолі, як правило, розміщені на базальній мембрані канальця і пов'язані із сперматогоніями типу А. До моменту утворення акросомальної гранули на ядрі спермати в клітинах Сертолі ядра розміщені перпендикулярно до базальної мембрани канальця.

Головки недозрілих сперматозоїдів приходять в тісний контакт з цитоплазмою клітин Сертолі. Сперматозоїди оточені високими виростами цитоплазми клітин Сертолі. При ущільненні хроматину ядра сперматид в цих виростах розміщені уздовж акросомальної шапочки на відстані 800–850 A^0.

В наступні періоди розвитку, аж до утворення зрілих сперміів, головки дозрілих сперматид глибоко втиснуті в цитоплазму клітин Сертолі.

Зі сторони кровоносних судин, розміщених в інтерстиціальній тканині, відмічали незначне розширення їх просвітів. Кровоносні судини, що розміщені в базальній оболонці, є різко розширеними, їх просвіти заповнені кров'ю, що свідчить про значне подразнення нервових закінчень, які локалізуються у стінках кровоносних судин (рис. 25.17). Окрім того, має місце набряк шарів гематотестикулярного бар'єру та посилена продукція піноцитозних міхурців, що вказує на підсилення метаболічних процесів.

Морфологічні дослідження яєчника показали, що у більшості самок спостерігається різке звуження просвітів труб яєчника за рахунок набряку епітелію труб (рис. 25.18). У самому яєчнику кровоносні судини розширені - застій капілярів, чисельні розриви стінок судин і заповнення мозкової речовини яєчника форменними елементами крові. На фоні чисельних крововиливів спостерігається значна кількість лютеїнових тіл, що формуються і перебувають на різних стадіях розвитку граафових міхурців з тонким шаром гранульозних клітин (рис. 25.19–25.22). Атретичних тіл не виявлено.

За отриманими даними поки важко надати остаточну відповідь щодо радіогенного порушення фертильності тварин обох статей. Але, очевидно, причиною стерильності самиць

може бути: перезбудження або пригнічення гормонопродукуючих клітин гіпофізу і, у зв'язку з цим, блокада продукування гормонів, від яких залежить функціональний стан наднирників, щитоподібної залози та яєчника; механічне перекриття проходів між яєчником і маткою у зв'язку з різким звуженням просвітів труб яєчників.

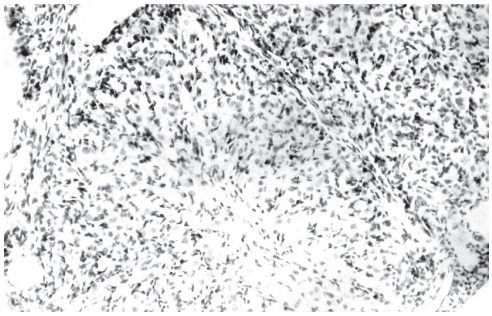


Рисунок 25.17 — Сім'яник тварини чорнобильської групи. Розширення кровоносних капілярів. ×200

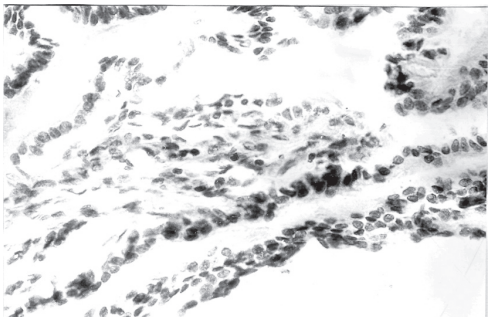


Рисунок 25.18 — Яєчник тварини чорнобильської групи. Звуження просвіту труби за рахунок набряку цитоплазми епітеліальних клітин. ×400

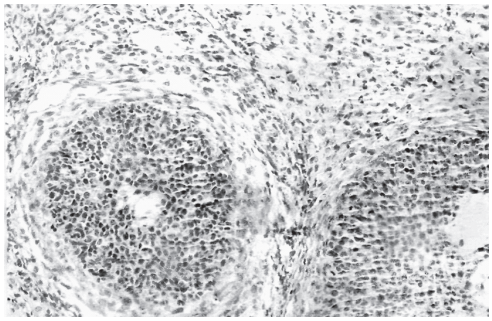


Рисунок 25.19 — Яєчник тварини чорнобильської групи. Обростання ооцитів сполучною тканиною. ×200

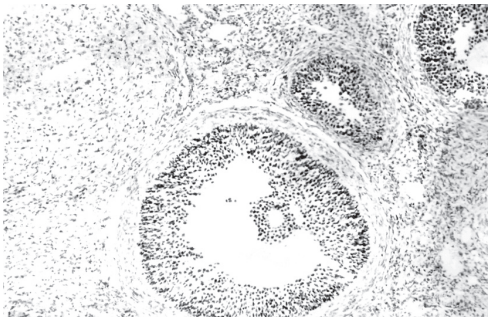


Рисунок 25.20 — Яєчник тварини чорнобильської групи. Граафовий міхурець всередині фолікула. ×200

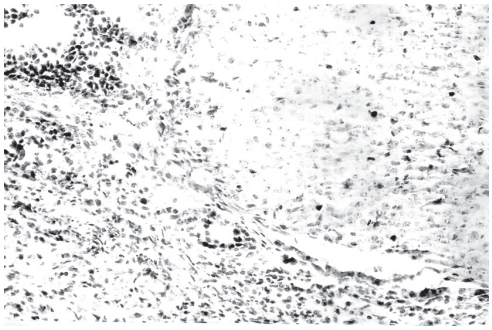


Рисунок 25.21 — Яєчник тварини чорнобильської групи. Утворення тяжів одного типу клітин в фолікулі. ×200

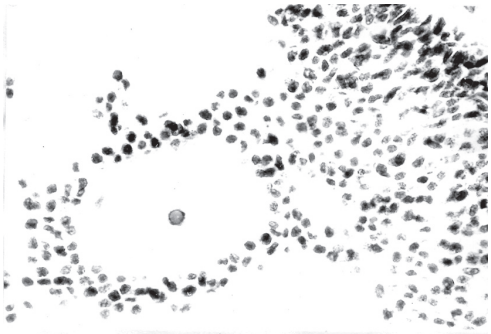


Рисунок 25.22 — Яєчник тварини чорнобильської групи. Яйцеклітина в порожнині фолікула. Недорозвинений зернистий шар. ×400

Синхронне зниження маси гіпофіза й тимуса може свідчити про те, що зменшення гормональної діяльності гіпофіза призводить до пониження імунологічного гомеостазу організму.

В наступній серії дослідів виконано порівняльний морфо-функціональний аналіз будови аденогіпофіза білих безпородних щурів (самиць, які не народжували, і самців, які не запліднювали) із чорнобильських групп тварин. Для цього використані загальноприйняті методи диференційного фарбування клітин аденогіпофіза по Папаніколау в модифікації Рудонко; азокармін з дозабарвленням анілін-синім-оранж та традиційне фарбування гематоксилін-еозином. Для уточнення характеру внутрішньоклітинних змін проводили ретельний електронномікроскопічний аналіз. Критерієм диференціювання клітинних типів аденогіпофізу слугував розмір внутрішньоклітинних гранул гормону.

Складність дослідження змін в гіпофізі за дії різних чинників полягає не стільки у різноманітті клітинного складу гіпофізу, скільки у високій лабільності цих змін у клітинах в залежності від виду чинника і режиму його впливу.

Відомо, що тканина аденогіпофіза представлена п'ятьма основними типами клітин, які продукують не менше 5–7 гормонів: соматотропними, гонадотропними, мамотропними, тиротропними і аденокортикотропними.

За сприйнятливістю до барвників клітини поділяються на хромофобні та хромофільні.

У залежності від функціонального стану організму клітини аденогіпофіза мають перебувати в стані гіпер- і гіпосекреції, виснаження секреції і спокою.

Такі стани викликають специфічні адекватні реакції окремих органів і систем ендокринних органів, а також можуть впливати на реактивність нервової системи та організму в цілому. У наших попередніх дослідженнях [1] виявлено, що у тварин, які тривалий час (1986–1989 рр.) перебували в зоні відчуження ЧАЕС, спостерігається наявність постійної морфо-функціональної напруги в ендокринних органах, що призводить до перенапруги активності системи, передчасного зношування та розвитку на цьому фоні множинних пухлин у вигляді мікроаденом і аденокарцином. Безпосередньо такі зміни спостерігались нами в надниркових залозах у вигляді мікроаденом (рис. 25.23), а при електронно-мікроскопічному дослідженні — появі гранул ліпофусцину, ознаці передчасного зношення ендокринної системи (рис. 25.24). Така перенапруга спостерігалася у тварин як чорнобильських, так і київських груп безпосередньо після аварії на ЧАЕС.

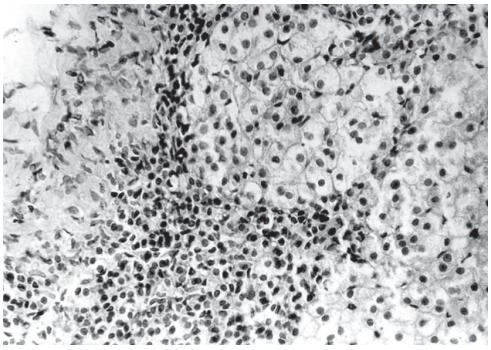


Рисунок 25.23 — Мікроаденоми надниркових залоз. ×400

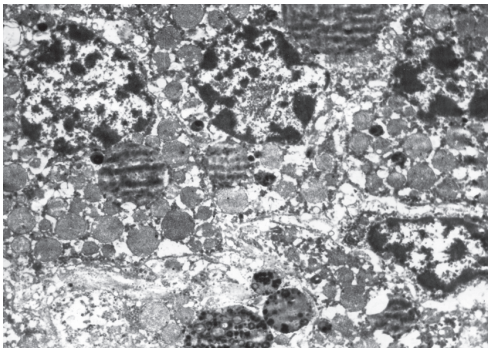


Рисунок 25.24 — Гранули ліпофусцину надниркових залоз 12-міс. самиці чорнобильської групи тварин. ×2000

У даній серії досліджень за радіаційних умов, зазначених вище, сумісний світловий та електронно-мікроскопічний аналіз аденогіпофіза виявив одиночні мікро кісти і мікроаде-

номатозні вузли на фоні гормональної гіперсекреції окремих клітин (аденокортикоцитів, соматотропів, мамотропів і фолікулостимулюючих клітин) (рис. 25.25–25.28). Нами встановлено, що у тварин більш молодого віку (шестимісячних самок і самців) чорнобильської групи спостерігали перенапруження функціонування аденогіпофізу у вигляді гіперсекреції гормональних гранул, які були притаманні київським тваринам старшої вікової групи (30 міс.) (рис. 25.29). Трансформацією фолікулостимулюючих клітин була поява "клітин кастрації" — повністю морфологічно і функціонально виснажених клітин (рис. 25.30). При дослідженні наднирників у тварин в клітинах кіркового шару були знайдені гранули ліпофусцину, пігмента зношування органу (рис. 25.24). В окремих випадках в аденогіпофізі зустрічались мікрополя дистрофічно змінених клітин, особливо в зонах судинних щілин і капілярів. Електронно-мікроскопічний аналіз подібних зон виявив, що вони складаються з клітин із пустою, без органоїдів прозорою цитоплазмою і поодинокими гранулами відповідного гормону (рис. 25.31). Поряд із такими зонами могли знаходитися ділянки нормальної будови, що містили сомато-, гонадо- і мамотропи. Часто соматотропи були представлені клітинами з підвищеним вмістом гормональних гранул при відсутності лізосомального апарату. Наявність лізосом у секретуючій клітині є показником її функціональної активності. Відсутність їх у таких клітинах могла б опосередковано вказувати на стан підвищеної гіперсекреції гормональних гранул, коли апарат лізосом не включений і має місце поступове злиття гранул у більші, що утруднює їх транспортування з клітини. Такий стан функціонування клітини, очевидно, змінювався її стагнацією, що призводило до виснаження і подальшої деструкції клітинних органел та її загибелі. Часом такі зміни реєстрували в окремих гонадотропах — фолікулстимулюючих клітинах. Часто в таких клітинах мали місце ознаки пригнічення гормональної активності у вигляді появи значної кількості лізосомальних гранул різного ступеня зрілості аж до вакуолізації і формування мієлінових фігур (рис. 25.32).

Електронно-мікроскопічний аналіз виявив наявність мікроскопічних аденоматозних вузлів, які, як правило, складалися з мамототропів із пустою прозорою цитоплазмою та поодинокими гранулами гормону на фоні добре розвинутої зернистості цитоплазматичної сітки (ЗЦС) і комплекса Гольджі. Зазвичай скупчення таких змінених мамотропів розміщувалися поблизу судинних щілин або розширених порожнин-каверн, виповнених щільно упакованими еритроцитами (рис. 25.33).

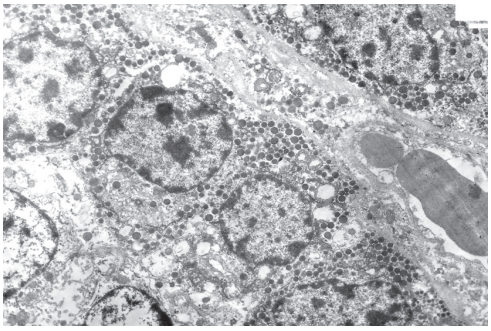


Рисунок 25.25 — Ділянка аденогіпофіза із центральним судинним руслом. Гонадо- і соматотропні клітини. 6-ти міс. самець із чорнобильської групи тварин. ×3000

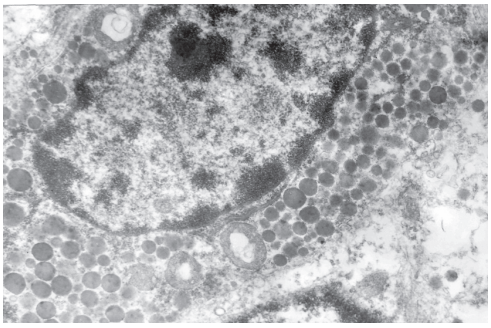


Рисунок 25.26 — Соматотропна клітина в стані гіперсекреції. 6-ти міс. самець із чорнобильської групи тварин. ×11700

Порівняння цих змін з порушеннями будови аденогіпофізу у більш зрілих інтактних тварин виявило істотну схожість. Так у 18-ти міс. самиць із віварію м. Чорнобиля були виявлені стійкі ознаки пригнічення функціонування соматотропів у вигляді стагнації з набряком

мітохондрій і вибудування їх у вигляді вінка в перинуклеарній зоні цитоплазми і відтіснення зливних гранул в кортикальну зону без видимого транспорту їх з клітини. Також відмічена гіперсекреція адено-, тиро- і мамотропів на фоні мікроосередків деструкції рисунка тканини. У 30-ти міс. самиць із віварію м. Києва відмічали пригнічення функціональної активності фолікулостумулюючих клітин аж до появи "клітин кастрації", а також зниження секреції соматотропів на фоні деякої гіперсекреції тиреотропів.

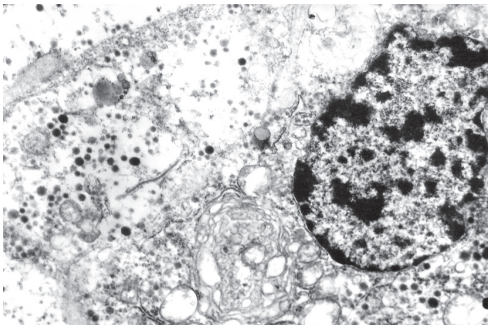


Рисунок 25.27 — Фолікулстимулююча клітина з добре вираженою макулою у вигляді щільно укладених концентричних цистерн. В середині — гранули гормону. 30-ти міс самиця із київської групи тварин. ×10000

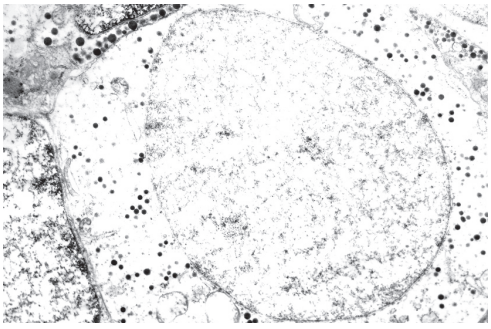


Рисунок 25.28 — Тиротропна клітина з деякою гіперсекрецією гормона. 30-ти міс самиця із чорнобильської групи тварин. ×6600

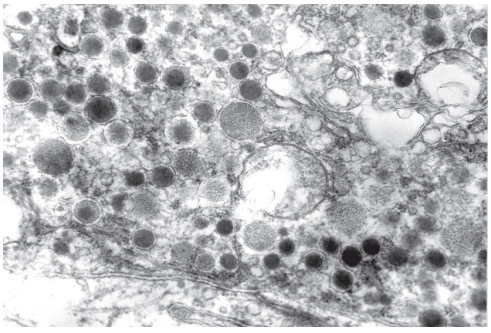


Рисунок 25.29 — Фолікулстимулююча клітина з численними лізосомальними гранулами. Розширення цистерн комплекса Гольджі. 6-ти міс. самка із чорнобильської групи тварин. Збільшення ×3000

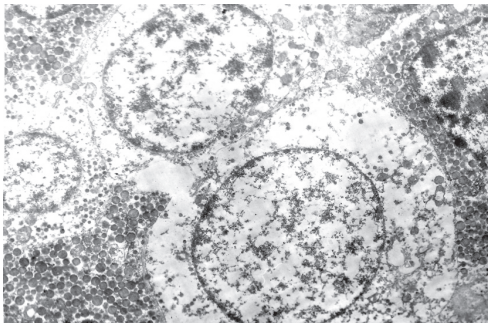


Рис. 25.30 — "Клітина кастрації" гонадотроп у стані виснаження. Світла порожня цитоплазма містить дрібні, одиничні гранули. Справа і зліва від клітини соматотропи у стані гіперсекреції. 6-ти міс. самець із чорнобильської групи тварин. ×5000

Із пухлин, що були виявлені у більш зрілих тварин,частіше зустрічали мікрокісти та геморагічні мікроаденоми по мамотропному типу (рис. 25.31, 25.33). У окремих самок геморагічні мікроаденоми аденогіпофіза сполучалися з ознаками зношування наднирників у вигляді внутрішньоклітинних гранул ліпофусцину. Інших пухлин чи метастазування пухлин в аденогіпофізі не виявляли.

Отримані результати досліджень вказують на високу чутливість аденогіпофіза до дії радіаційного чинника. Поява у молодих експонованих тварин змін, які є притаманними зрілим і старіючим тваринам (подавлення секреторної діяльності гонадотропів, стагнація і гальмування функціонування соматотропів, виникнення пухлин — мікрокіст і мікроаденом), може слугувати опосередкованим доказом негативного впливу іонізуючого випромінення на

процеси природного функціонування, дозрівання і старіння такого чутливого регулюючого і регульованого органу як гіпофіз. Що стосується змін в аденогіпофізі більш зрілих тварин, які постійно перебували в умовах радіаційного поля, то у них, очевидно, тривало накопичувані радіаційні навантаження можуть прискорити започаткування пухлинного процесу на фоні присутності тих же змін, які є спільними як для молодих, так і зрілих тварин.

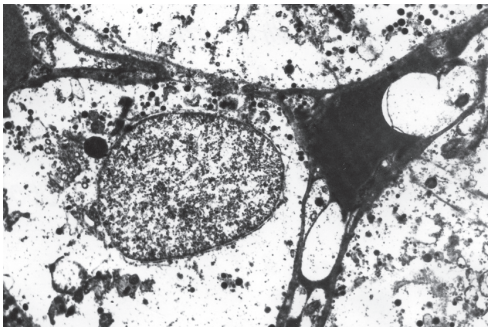


Рисунок 25.31 — Клітини з пустою цитоплазмою і поодинокими гранулами секрету (тиротропи), поміж ними — щілини виповнені еритроцитами. 24-міс. самиця чорнобильської групи. ×6000

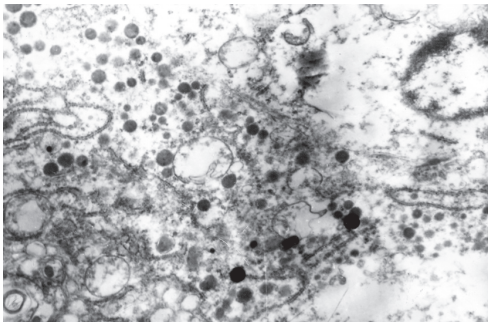


Рисунок 25.32 — Мамотроп у стані виснаження. Клітини містять множинні мітохондрії в стані набряку, вакуолі, міелініподібні утворення та малочисельні гранули гормону. ×6000

Особливостями результатів аварії на ЧАЕС та радіаційних умов даного експерименту є те, що оцінка наслідків тривалої дії спектру радіонуклідів, який включає і високоефективні α-випромінювачі, має враховувати не тільки безпосередні радіогенні ушкодження генеративних органів але і, що є особливо важливим, результати тривалої дії радіонуклідів, які постійно надходять через плаценту та молоко матері, на запліднену яйцеклітину та плід.

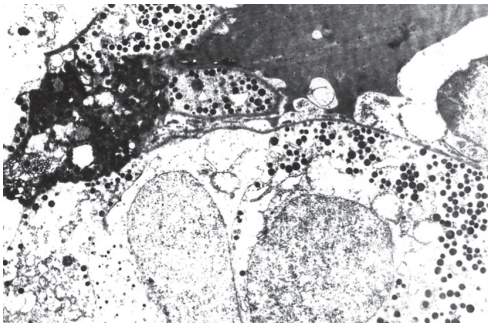


Рисунок 25.33 — Ділянка аденоми аденогіпофізу. Щілина виповнена еритроцитами, біля неї клітини в стані пригнічення секреції гормонів (мамотропи). ×3000

Таким чином, результати досліджень, що нами отримані у F_1–F_{12} потомків тварин, слід розглядати інтегральними, що причинно обумовлені як радіогенними порушеннями репродуктивної системи обох батьків, так і подальшим започаткуванням патологій при дії радіації на всіх стадіях розвитку плода.

Так, опромінення на стадії до імплантації приводить переважно до пренатальної загибелі та смерті після народження і вад розвитку. Дія радіації в період органогенезу викликає неонатальну загибель, вади розвитку, порушення вагітності, зниження чисельності вигону та післянатальну смерть. Опромінення у плодний період стимулює переважно порушення росту та загибель після народження. У випадку тривалого надходження радіонуклідів до організму, формування ефектів здійснюється на всіх етапах розвитку, починаючи із опромінення батьків до народження потомства при урахуванні генетичного навантаження попередніх поколінь. Відповідно нами зареєстрований широкий спектр відхилень показників відтворення у значному інтервалі поколінь постійно експонованих тварин.

Таким чином, радіаційні навантаження, що сформувались тривалим зовнішнім опроміненням та інкорпорованими радіонуклідами, істотно впливають на функціональний стан

репродуктивної системи, післянатальний розвиток антенатально опромінених організмів та рівень загибелі щурят до одномісячного віку.

Отримані результати можуть бути частково зумовлені поєднаною дією іонізуючого випромінення та інших негативних чинників довкілля.

5. Канцерогенні ефекти

Дослідження канцерогенної ефективності ІР різної якості [8, 10, 17, 22, 23] у порівняльному плані представляє важливу і актуальну задачу. Вивчали захворюваність, смертність, частоту виходу пухлин, їх спектр та час появи у дрібних лабораторних тварин у широкому діапазоні величин поглинутих доз γ-квантами ^{60}Co (ГК), швидкими нейтронами (ШН) $E_{ср}$=22 МеВ (ізохронний циклотрон У-240) та нейтронами спектру поділу (НП) $E_{ср}$=1,2 МеВ (атомний реактор ВВР-М), а також за дії сукупності радіонуклідів (РН), що випали в результаті аварії на ЧАЕС.

Канцерогенні ефекти вивчали на лабораторних білих безпородних щурах при постійному перебуванні їх на експериментальній базі в зоні відчуження ЧАЕС за радіаційних умов, максимально наближених до реальних, що мали місце при перебуванні окремих категорій населення та професіоналів у ранній післяаварійний період.

Результати цих досліджень наведені в зведеній табл. 25.3. Причому, при одноразовому опроміненні тварин різними видами радіації для аналізу відібрані ті данні, які викликані рівноефективними величинами доз (рівноефективними за величиною відносної біологічної ефективності за критерієм виживання). Такими дозами є: для НП з $E_{ср}$= 1,2 МеВ — 0,6 Гр, для ШН з $E_{ср}$= 22 МеВ — 1,0 Гр, для ГК — 2,0 Гр. Оскільки відносна біологічна ефективність (ВБЕ) для спектру радіонуклідів чорнобильського викиду є величиною невідомою, то вибір величини дози, що була ними сформована, був досить довільним. Ця величина за більшістю біологічних критеріїв знаходиться у межах малих доз радіації. За перший рік перебування тварин в умовах експозиції вона складала: зовнішнє опромінення за рахунок підвищеного радіаційного фону — 10 мГр; внутрішнє опромінення дози на все тіло за рахунок інкорпорованих радіонуклідів ^{137}Cs — 100 мГр, ^{134}Cs — 70 мГр, ^{106}Ru +^{106}Rh — 30 мГр; внутрішнє опромінення від радіонуклідів ^{90}Sr + ^{90}Y на кісткову тканину — 200 мГр та на кістковий мозок — 700 мГр.

Спостерігали істотну загибель тварин від захворювань непухлинного генезу. У залежності від величини ВБЕ випромінювань початок загибелі тварин зміщувався у більш ранні терміни після експозиції. Аналогічно і досить істотно скорочувалась також середня тривалість життя тварин. Так, для нейтронів спектру поділу та швидких нейтронів, ці показники були знижені у два рази. Різною була також і динаміка загибелі тварин: для рідкоіонізуючих (ГК) — експоненційна, для сукупності РН - класична S-подібна форма. Тому для коректної оцінки частоти появи пухлин нами вводилася динамічна поправка на інтеркурентну смертність тварин, що дозволило визначити динаміку кумулятивної функції появи, розподілу та латентних періодів новоутворень.

Основні закономірності отриманих даних є наступні. Істотне збільшення частоти пухлиноносіїв серед експонованих тварин: 55–65% для щільноіонізуючої ІР (НП і ШН) та 38% для рідкоіонізуючої ІР (ГК і РН). Зі збільшенням величини ВБЕ випромінювань скорочуються терміни появи перших пухлин та максимум їх реалізації. Для НП та ШН ці терміни скорочуються у два рази.

Серед досліджених джерел випромінювань, канцерогенна ефективність їх зростає у послідовності: ГК — ШН — НП. У такій же послідовності істотно скорочуються періоди появи перших пухлин та максимуми частоти їх виходу. Таким чином, встановлено, що зі збільшенням щільності випромінювання канцерогенна ефективність їх зростає. Водночас, виключ-

но важливим є вперше встановлений факт, що за основними показниками канцерогенної ефективності сукупність радіонуклідів чорнобильського викиду наближається до зовнішньої дії γ -квантів ^{60}Co. Причому величина поглинутої дози від РН була в 10 разів меншою за ГК.

Серед пухлин, що виникали у опромінених різними видами ІР білих безпородних щурів, переважають доброякісні у співвідношенні 1,6–3,2 до злоякісних (табл. 25.3). При цьому, не спостерігається залежності згаданого співвідношення від загальної канцерогенної ефективності випромінювачів. Винятком є РН, за дії яких істотно збільшується кількість злоякісних новоутворень серед загальної кількості пухлиноносіїв.

Радіаційний фактор незалежно від його природи істотним чином збільшує полінеоплазію. Ефект зростає зі збільшенням щільності випромінення. Так ШН і НП збільшують кількість тварин із множинними пухлинами відповідно в 2 і 3 рази. Як правило, це збільшення реалізується за рахунок доброякісних новоутворень. За показником полінеоплазії випромінення ГК та РН є рівноефективними. Водночас, слід мати на увазі, що рівність ефектів забезпечується десятиразово меншою величиною дози, що формується за рахунок інкорпорованих радіонуклідів у порівнянні із зовнішнім опроміненням тварин γ-квантами ^{60}Co.

Щодо спектру пухлин, то слід відмітити, що у чорнобильських групах тварин переважаючими були: фіброаденоми молочної залози одиночні і множинні (57,1%), карциноми печінки (4,8%), фіброми й кісти брижейки (4,9%), дерматофіброми (9,6%), тимоми (4,7%), лімфоми (4,8%) та інші поодинокі пухлини.

Результати власних досліджень канцерогенної ефективності різних

Таблиця 25.3 — Показники канцерогенної ефективності різних видів випромінювань при разовому тотальному опроміненні тварин та дії сукупності радіонуклідів Чорнобильського викиду

Вид випромінювань	Режим опромінення	Сумарна поглинута доза опромінення, сГр	Середня тривалість життя, міс	Поява перших пухлин, міс	Кількість пухлино-носіїв, % від загальної кількості тварин	Кількість пухлиноносіїв, %			Кількість пухлиноносіїв, %		
						доброякісні пухлини, Д	злоякісні пухлини, З	Д/З	поодинокі пухлини, О	множинні пухлини, М	М/О
Нейтрони спектру поділу, $E_{ср}$ = 1,2МеВ	одноразовий	60	14,2 ± 1,6	9	88,3	68,9	31,1	2,2	63,2	36,8	0,6
Швидкі нейтрони $E_{ср}$ = 22 МеВ	одноразовий	100	16,1 ± 1,5	9	96,0	76,2	23,8	3,2	70,8	29,2	0,4
Гамма-кванти ^{60}Co	одноразовий	200	23,0 ± 2,9	10	79,0	72,5	27,5	2,6	74,7	25,3	0,3
Сукупність радіонуклідів Чорнобильського викиду	тривалий, впродовж життя тварин	59	20,3 ± 2,2	9	81,5	61,9	38,1	1,6	73,9	26,1	0,3
Інтактні тварини	-	-	28,2 ± 3,1	15	58,3	65,7	34,3	1,9	80,0	20,0	0,2

видів випромінювань, включаючи сукупність радіонуклідів, що випали в результаті аварії на ЧАЕС, дозволяють зробити наступні висновки:

1. Іонізуюча радіація незалежно від виду випромінювань та режиму опромінення приводить до збільшення частоти виходу пухлин у експонованих тварин.

2. Іонізуюча радіація приводить до збільшення частоти тих новоутворень (в основному за рахунок доброякісних), що притаманні даному виду тварин.

3. Зі збільшенням щільності випромінення початок появи перших пухлин та максимум їх частоти зміщується у більш ранні терміни від початку експозиції тварин.

4. Іонізуюча радіація зі всіма притаманними їй особливостями серед інших наслідків проявляється у більш ранньому виході пухлин або індукує прискорений вихід генетично детермінованих новоутворень, що притаманні даному виду тварин.

Аналіз наукових даних дозволяє на сьогодні сформулювати загальні закономірності радіаційного канцерогенезу. Основними із них є такі:

1. Іонізуюча радіація за будь-якої величини дози збільшує кількість пухлинних захворювань. Ця закономірність підтверджується отриманими розрахунками величин доз, необхідних і достатніх для подвоєння частоти неоплазій, що є характерним для спонтанного канцерогенезу (рівень, що є притаманним даній популяції тварин чи людини у випадку відсутності впливу радіаційного фактора). Таку дозу називають подвоєною — $Д_0$. У загальному вигляді закономірність вказує на пропорційне збільшення частоти природних видів пухлин, що розраховані на одиницю поглинутої дози радіації.

2. Величини $Д_0$ для абсолютної більшості (можливо усіх) пухлин, включаючи лейкемії, є близькими. Лейкемії, як форма пухлинних захворювань органів кровотворної системи, на відміну від солідних пухлин, мають більший відсоток частоти появи на одиницю дози радіації, водночас, їм притаманний більш короткий латентний період виникнення.

3. Ризики появи будь-якої форми пухлинних захворювань на одиницю дози радіації є приблизно однаковими. Третя закономірність випливає як наслідок другої. Питання полягає тільки в часі реалізації пухлини як клінічно встановленого факту. Слід зауважити, що мова йде про відсоткове (а не абсолютне) збільшення кількості неоплазм з урахуванням видових і вікових особливостей спонтанної їх частоти.

4. Функція частоти появи пухлин усіх форм локалізації від величини дози радіації є, за певним наближенням, обернено пропорційною віку опромінених когорт і відрізняється тільки коефіцієнтом пропорційності, який є константою для певного виду організмів та форми патології. Іншими словами, опромінення у більш молодому віці у меншій дозі викликає таку ж кількість онкопатологій, як і опромінення у більшій дозі у старшому віці. Закономірність враховує те, що з віком кількість спонтанних неоплазм зростає. З іншої сторони, результати експериментальних досліджень та досвід Хіросіми і Нагасакі показали, що опромінення в молодому віці викликає більшу кількість пухлинних захворювань, ніж опромінення дорослих когорт населення.

5. На сьогодні немає біологічно обгрунтованих доказів щодо існування мінімального латентного періоду — мінімального часу, впродовж якого радіаційно індукована онкопатологія стала клінічно явною. Причому закономірність має місце за дії випромінень як з високою, так і низькою лінійною передачею енергії. Відсутність таких доказів для будь-яких режимів опромінення (гострого, хронічного та тривалого), очевидно, випливає із природи формування радіогенних неоплазм і може бути зумовлена наступним. Згідно багатостадійної моделі, вклад радіаційного компоненту може реалізуватися на будь-якому етапі розвитку пухлинного процесу. Можна припустити, що на момент опромінення у деяких із експонованих організмів уже може формуватися передпатологічний стан, стадія якого існуючими методами не визначається, а іонізуюча радіація може тільки завершити етапність розвитку потенціально

можливої пухлини. У інших особин радіація може вперше індукувати ушкодження ДНК і хромосом в ядрах опромінених клітин, частина з яких може бути помилково або взагалі не відновлена. Отже, іонізуюча радіація може бути фактором ініціації, продовження або завершення стадій розвитку пухлини. За тривалого опромінення, що має місце в результаті аварії на ЧАЕС та інших ситуаціях, зростає імовірність участі радіаційного фактору в ряді послідовних стадій розвитку онкопатології, причому із непрогнозованим часом реалізації фатальної у онкологічному контексті радіаційної події. Таким чином, відсутність мінімального латентного періоду розвитку радіаційно індукованих неоплазм має певне фундаментальне підґрунтя. Окремі пухлини можуть виникати невдовзі після радіаційної експозиції, інші — в часі впродовж життя або у нащадків опромінених батьків.

Сформульовані у даному вигляді закономірності містять певні елементи припущення і вимагають додаткових експериментальних доказів і коректних результатів епідеміологічних спостережень.

Висновок

Таким чином, іонізуюча радіація в малих дозах, сформованих радіонуклідами чорнобильського викиду, викликає біологічні ефекти, динаміка яких проявляє "аномальний" характер у порівнянні з екстраполяцією їх із діапазону великих доз. У кількісному відношенні на одиницю поглинутої дози вони є більшими за очікувані, що, очевидно, пов'язано з особливостями механізму їх формування.

Результати власних експериментальних досліджень свідчать про те, що даний за походженням і величиною радіаційний чинник викликає істотні структурні пошкодження клітин та зміни багатьох показників кровотворної, імунної і репродуктивної систем організму.

Так, ультраструктурні зміни в клітинах кісткового мозку тварин, які тривалий час перебували в зоні ЧАЕС, при дозових навантаженнях 20–30 сГр/життя були характерними для порушень в інтерфазі за типом апоптозу і мали місце в клітинах багатьох рядів кровотворення: лімфоцитарного, нейтрофільного, еозинофільного і моноцитарного.

У системі кістковомозкового кровотворення формується специфічний гемопоетичний синдром, особливістю якого, у порівнянні із рівновеликими дозами одноразового опромінення, є обмеження системи до відновлення. Зниження кількісних змін показників кістковомозкового кровотворення в післяаварійний період супроводжується збільшенням якісних змін в тому числі клітин з патологічними ознаками, наявність яких засвідчує збільшення ймовірності започаткування гематологічних захворювань і, перед усім, онкогематологічних, що мало місце в експерименті.

У лабораторних тварин, експонованих у зоні ЧАЕС за радіаційних навантажень 10–40 мГр/покоління, встановлені характерні зміни показників імунної системи. Спектр, величина і направленість їх залежали від виду, лінії, покоління і віку тварин. Але спільним для них була дестабілізація діяльності імунної системи, що пов'язана не тільки з пригніченням, але й "ненормальною" активізацією окремих імунологічних реакцій. Інтегральною оцінкою порушень слугували розраховані ризики розвитку незбалансованого порушення імунітету, що перевірялося також за показником його неповноцінності — чутливості до вірусної інфекції. Найбільш високими були ризики у F2 поколінні тварин, зниження їх у F2–F4, очевидно, відбувалось за рахунок розвитку компенсаторно-адаптаційних реакцій імунної системи в онтогенезі та природного відбору в поколіннях. Починаючи з F5 ризики знову зростали. Можливо, що формування еволюційної адаптації до постійної дії надфонових радіаційних навантажень є тривалим у філогенезі процесом.

На 12-ти послідовних поколіннях лабораторних безпородних щурів, що постійно перебували за контрольованих радіаційних навантажень у зоні ЧАЕС, які не перевищували

десятки мГр на тварину на момент народження потомства та одиниць мГр пренатального опромінення, вперше отримано важливі результати, які виражалися у:

- зменшенні кількості самок, що народжували;
- зниженні чисельності вигону;
- значному збільшенні смертності щурят у лактаційному періоді;
- зменшенні маси тіла, в тому числі в дорослому віці;
- збільшенні кількості хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку.

Мала місце тимчасова фенотипова адаптація у тварин F1–F2 поколінь за показниками тривалості життя, водночас — збільшення ризиків незбалансованих імунодефіцитів у F2. В той же час, починаючи з F3, вичерпуються компенсаторно-пристосувальні можливості організму, що вказує на відсутність сформованої генотипової (еволюційної) адаптації у тварин 12-ти поколінь.

Тривале опромінення тварин за зазначених величин малих доз призводить до скорочення середньої тривалості життя та збільшення кількості захворювань непухлинного генезу і, загалом, до збільшення частоти стохастичних і детермінованих ефектів. Примітним є те, що сукупна дія радіонуклідів аварійного викиду призводить не тільки до росту частоти новоутворень, а й до появи неоплазм у більш молодому віці тварин та збільшення полінеоплазій. Спектр пухлин залишається притаманним спонтанному, що є характерним для даного виду тварин.

Слід однак відмітити, що продовження експериментальних досліджень показників основних життєво важливих систем організму тварин, що тривало перебувають в радіаційних умовах, найбільш наближених до натурних, які склалися у післяаварійний період, дозволило б перевірити, уточнити вже існуючі та отримати нові дані. Це є надзвичайно важливим та актуальним на сьогодні, оскільки створює об'єктивну і єдино коректну базову основу для екстраполяції, тлумачення та прогнозу віддалених радіогенних наслідків у людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tschernobyl und seine Folgen Radiobiologishe Aspecte der tschernobyler Katastrophe / *Ya.I Serkiz, L.B Pinchouk, V.G Pinchouk et al.* // Klitzschen, Deutschland: Elbe-Dnyepr Verlag. 1994. — 183 S.
2. *Пинчук Л.Б., Родионова Н.К., Липская А.И., Глузман Д.Ф.* Костномозговое кроветворение: изучение на протяжении 10 лет после аварии на ЧАЭС (экспериментальное исследование) // Эксперим. онкология. — 1996. — Т. 18., № 2. — С. 109–119.
3. Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз // Матер. міжнар. конф. — Київ, 2005. — 150 с.
4. Стан вивчення радіологічних наслідків Чорнобильської катастрофи в Україні (18-та річниця Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє): Зб. матер. до парламентських слухань. — К., 2004. — 54 с.
5. Влияние радиоизотопов цезия и стронция на кроветворную ткань животных в 30-км зоне аварии на ЧАЭС / *В.И Рясенко, К.П. Зак, Н.В. Родионова и др.* — Чернобыль, 1994. — 28 с.
6. Чорнобильська катастрофа / *Під ред. В.Г.Бар'яхтара.* — К.: Наукова думка, 1996. — 576 с.
7. Радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС /*В.К. Иванов, Л.А. Ильин, А.Ф. Цыб и др.* // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2001. — Т. 46, № 4. — С. 40–45.
8. *Липська А.І., Серкіз Я.І.* Природа і закономірності радіаційного канцерогенезу // Зб. наук праць ІЯД НАН України, 2004. — № 2 (13). — С. 114–121.
9. *Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н.* Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. — М.: Энергоатомиздат, — 1982. — 121 с.
10. *Соколовский В.В.* Заболеваемость раком легких в Гомельской области // Тез. докл. конф. — Минск, 1992. — С. 152–153.
11. *Ярилин А.А.* Действие ионизирующей радиации на лимфоциты (повреждающий и активирующий эффекты) // Иммунология. — 1988. — № 5. — С. 5–15.
12. *Petkau A.* Role of superoxide dismutase in modification of radiation injury // Brit. J. Cancer. — 1987. — Vol. 55, № 8. — P. 87-93.
13. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С.* Проблема радиочувствительности клеточных элементов костного

мозга и некоторые оценки пострадиационной кинетики миелопоэза // Радиобиол. Радиоэкол. — 1992. — Т. 32, № 1. — С. 3–18
14. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С., Суворова Л.А.* К вопросу о радиочувствительности клеточных элементов эритроидного ростка костного мозга // Радиобиол. Радиоэкол. — 1994. — Т. 34, № 4–5. — С. 587–597.
15. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С., Суворова Л.А.* Радиочувствительность и пострадиационная кинетика мегакариоцитарного ростка костного мозга // Радиобиол. Радиоэкол. — 1996. — Т.36, № 2. — С. 250–263.
16. *Коноплянников А.Г.* Радиобиология стволових клеток. — М.: Энергоатомиздат, 1984. — 120 с.
17. *Москалев Ю.И., Василенко И.Я., Стрельцова В.Н.* Канцерогенные эффекты малых доз радиации / / Инф. биол. научн. сов. АН СССР по пробл. радиобиологии. — 1983. — № 28. — С. 9–14.
18. Порушення імунного гомеостазу у щурів різних поколінь в умовах хронічної дії малих доз іонізуючої радіації / *О.Ф. Мельников, М.Б. Самбур, С.В. Тимченко та ін.* // Укр. радіол. ж. — 1994. — № 2. — С. 107–111.
19. *Савина Н.П., Хоптынская С.К.* Нарушение функции тимуса и эндокриннрго контроля как одна из основ развития позднего пострадиационного иммунодифецита // Радиац. биол. Радиоэкол. — 1995. — Т. 35, №4. — С. 463–480.
20. *Самбур М.Б.* Стан імунної системи та механізмів імунного гомеостазу в умовах дії малих доз іонізуючої радіації. — Дис.... докт. мед. наук. — К., 1994. — 233 с.
21. *Ярилин А.А., Шарова Н.И., Кузьменок О.И.* Изменения в иммунной системе пострадавших от действия факторов аварии на ЧАЭС. Проявления, природа, возможные последствия // Радиац. биол. Радиоэкол. — 1996. — Т. 36, №4. — С. 587–600.
22. *Бульбулян М.А., Цыб А.Ф., Токарева Г.Д., Шевченко В.Н.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионах экологической напряженности // Злокач. новообр. на избр. территориях. — С-Пб., 1991. — С.181–190.
23. *Рождественский Л.М.* PRO и CONTRA пороговости/беспороговости мутагенного (канцерогенного) действия ионизирующего излучения низкого уровня // Радиац. биол. Радиоэкол. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 580–588.

(Я.І. Серкіз, Н.К. Родіонова, А.І. Липська, І.П. Дрозд, З.Д. Савцова, В.М. Індик, Г.Й. Лавренчук, Н.А. Трегубова, Л.Б. Пінчук)

25.2. ВПЛИВ ЗОВНІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ В МАЛИХ ДОЗАХ НА КІНЕТИКУ ЦЕЗІЮ-137 В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Після аварії на ЧАЕС в спеціальній літературі широко висвітлюються і обговорюються питання впливу на організм іонізуючої радіації в малих дозах. Аналіз публікацій свідчить про відсутність єдиного погляду авторів на оцінку цього впливу: від негативного — щодо розвитку віддалених наслідків до позитивної оцінки такого впливу за біохімічними, фізіологічними, гематологічними, морфологічними показниками [1–4].

Приводяться дані відносно молекулярно-клітинних наслідків опромінення в малих і відносно малих дозах. При цьому автори розглядають ефекти на рівні геному — пошкодження ДНК і їх репарація, апоптоз, цитогенетичні пошкодження, експресія генів, синтез нових білків; зміни структури в складі мембран, модифікацію систем антиоксидантного захисту [5]. Прикладами позитивної дії на системи і фізіологічні процеси організму ссавців опромінення в дозах 0,25–0,5 Гр є посилення імунних реакцій клітин селезінки, збільшення

тривалості життя, зниження приживлення пухлинних клітин і ін. [7]. Прикладами негативної дії є, наприклад, збільшення пікнотичних клітин в мозочку мишей [8], зниження активності ферментів антиоксидантної системи [9].

Деякі автори [10], вважають, що трагічні аспекти аварії на ЧАЕС пов'язані з особливостями впливу на організм малих доз опромінення. Дози опромінення, які отримали УЛНА, з урахуванням відносної біологічної ефективності інкорпорованих радіонуклідів складають 25–50 сГр, а їх дія викликає виражені гематологічні, респіраторні, шлунково-кишкові та імунологічні зміни.

Проаналізувавши численні літературні дані стосовно смертельних випадків від лейкемій різних груп опромінених людей, які працювали на об'єктах атомної промисловості, О.Б. Бурлакова [12] вважає, що при малих і високих дозах опромінення механізми виникнення підвищеного числа смертельних наслідків від лейкемії різні. Можливо, малі дози опромінення, виступаючи в ролі промотора, проявляють і посилюють вплив інших канцерогенних факторів оточуючого середовища. З цього зроблено висновок, що дія малих доз опромінення якісно відрізняється від дії високих доз.

Таким чином, аналіз джерел літератури, в яких висвітлюється дія малих доз опромінення на організм, свідчить про те, що ці питання потребують детального вивчення не тільки в зв'язку з різними точками зору на них, але й в зв'язку з практичною необхідністю корекції цих змін, особливо в постчорнобильський період. Крім того, в реальних умовах спостерігається поєднана дія на організм як зовнішнього, так і внутрішнього опромінення в малих дозах, а ці питання виявились найменш вивченими. Дані про вплив різних джерел зовнішнього і внутрішнього опромінення в цих поєднаннях частіше стосуються таких радіонуклідів, як ^{131}J, ^{239}Pu, ^{90}Sr, ^{144}Ce [13-18], і значно рідше — ^{137}Cs [19].

Питання оцінки ролі внутрішнього опромінення в патогенезі при застосуванні зовнішнього і внутрішнього опромінення залишається спірним. В рамках даної проблеми стикаються дуже різні, інколи протилежні, точки зору вчених, особливо, якщо це стосується взаємодії малих доз. За даними І.Я. Василенка [20], американські дослідники практично заперечують обтяжливу дію внутрішнього опромінення. Японські лікарі, вважають, що внутрішнє опромінення суттєво обтяжує перебіг хвороби. Згідно з даними того ж автора [21], в перший період хвороби зміни в організмі тварин пов'язані з зовнішнім гамма-опроміненням. Пізніше, з часом формування доз суттєвого значення набуває внутрішнє опромінення, особливо впливове в формуванні віддаленої патології. У випадку опромінення в малих дозах ефект сумації доз зовнішнього і внутрішнього опромінення також слабко проявляється, оскільки захисні механізми організму достатньо повно компенсують пошкодження. При попаданні в організм незначних кількостей радіонуклідів внутрішнє опромінення може практично не впливати або слабо впливати на перебіг гострого радіаційного ураження.

В генезі близьких і віддалених наслідків поєднаних радіаційних уражень велике значення разом з безпосередньою дією радіації на соматичні структури органів і тканин мають опосередковані фактори: дисгормональні порушення, обумовлені радіаційним пошкодженням щитоподібної залози, розлади обмінних процесів і імунологічної реактивності організму. Зовнішнє опромінення призводить до скорочення латентного періоду і розвитку пухлин, основну роль в індукції яких має фактор внутрішнього опромінення радіонуклідами. Г. Кіраджиєв [19] відзначає, що радіаційна дія при поєднанні зовнішнього опромінення та інкорпорації радіонуклідів характеризується різноманітними патологічними реакціями, які можуть бути результатом активування, потенціювання і інгібування ефектів дії зазначених факторів. Це зумовлюється співвідношенням доз зовнішнього і внутрішнього опромінення. Так, в діапазоні помірних доз зовнішнього і внутрішнього опромінення (100–200 сГр) відбувається сумація ефектів. При співвідношенні поглинутих доз зовнішнього і внутрішнього

опромінення 1 : 20 ефект визначається тільки внутрішнім опроміненням. Автори спостерігали два варіанти впливу зовнішнього опромінення на кінетику радіонуклідів в залежності від співвідношення доз: в першому — наявність змін кінетичних параметрів, в другому — зміни цих параметрів відсутні.

Дослідження хромосомних транслокацій [22], індукованих в сперматогоніях мишей внаслідок комбінованої дії ^{137}Cs (0,37 кБк/г маси) і гострого гамма-опромінення в дозах 0,2; 0,5 і 1,0 Гр показало, що при таких умовах опромінення має місце взаємний синергізм, тобто інкорпорація радіонуклідів суттєво посилює ефект гамма-опромінення.

При вивченні особливостей поєднаної дії ^{131}J і гамма-опромінення ^{60}Co [23], отримані результати вказують на сумацію або потенціювання ефектів зовнішнього і внутрішнього опромінення.

Вивчення метаболізму ^{131}J в умовах впливу зовнішнього гамма-опромінення [17] показало, що зовнішня радіаційна дія змінює метаболізм ^{131}J. Параметри, що впливають на метаболізм йоду і на величину поглинутої дози при поєднаній дії зовнішнього гамма-опромінення і внутрішнього опромінення ^{131}J, не залежать від дози зовнішнього опромінення і змінюються при збільшенні кількості ^{131}J.

В роботі Т.В. Пономарьової [24] представлені результати вивчення морфологічних змін в селезінці як при зовнішньому гамма-опроміненні, так і при внутрішньому опроміненні (^{137}Cs, ^{84}Sr) в гострому і хронічному експериментах. Визначали об'ємне співвідношення лімфоїдної, мієлоїдної тканини і осередків плазмоцитогенезу. Сумарні поглинуті дози від внутрішнього і зовнішнього опромінення були в межах 0,3–300 сГр на все тіло. Автор відзначає, що реакція організму і дози, які її викликали, для зовнішнього і внутрішнього опромінення різні. Це дозволило дійти висновку, що зміни в селезінці при хронічному зовнішньому опроміненні носять такий же характер, але мають меншу інтенсивність, ніж при опроміненні радіонуклідами в аналогічних дозах.

До аналогічного висновку прийшли М.М. Антощина і В.Ф. Степаненко [25] при вивченні цитогенетичної активності ^{75}Se — селенометіоніну. Аналіз результатів показав, що частота аберацій в контролі і при досліджуваних концентраціях стабільного селенометіоніну не відрізняється і знаходиться в межах 1,5–2%. При введенні в культуру тканин китайського хом'ячка ^{75}Se — селенометіоніну з різними активностями спостерігається значне збільшення частоти клітин з хромосомними аберраціями в порівнянні з контрольними рівнями. При введенні ^{75}Se — селенометіоніну в концентрації 0,68 мкКі/мл (поглинута доза 1,0 сГр) частота клітин з аберраціями складає близько 10%, а при концентрації 3,4 мкКі/мл (поглинута доза 5,0 сГр) частота клітин з аберраціями — 30%. Аналогічна частота клітин з аберраціями (15–30%) спостерігалась авторами при дії на ці ж культури гамма-опромінення ^{60}Co при поглинутій дозі 50 і 100 рад. Таким чином, внутрішнє опромінення культур клітин ^{75}Se — селенометіоніну при середніх поглинутих дозах на культуру 1–5 сГр спричиняє такий же біологічний ефект, як і зовнішнє гамма-опромінення в дозах 50–100 сГр. Деякі автори пояснюють цей ефект високою локальною щільністю поглинутої енергії в місці локалізації ізотопу [25, 26].

Серед дослідників існує певна суперечливість щодо кількісної оцінки ефектів поєднаного зовнішнього і внутрішнього опромінення. Деякі автори вказують на кількісні відмінності при дії рівновеликих доз зовнішнього і внутрішнього опромінення. В той же час більшість авторів вважає, що зовнішнє опромінення може виступати модифікуючим фактором при внутрішньому опроміненні, впливаючи на кінетику радіонуклідів і, відповідно, на біологічний ефект їх дії [27]. При поєднаній дії зовнішнього і внутрішнього опромінення організму в залежності від співвідношення доз можливі ефекти посилення дії кожного із вказаних факторів, сумація та інгібування.

При зовнішньому опроміненні в летальних і сублетальних дозах тяжкий стан опроміненого організму "маскує" дію внутрішнього опромінення. У випадку опромінення в малих дозах безпосередній ефект сумація доз зовнішнього і внутрішнього опромінення може слабо проявлятися, оскільки захисні сили організму компенсують пошкодження. При попаданні в організм незначної кількості радіонуклідів внутрішнє опромінення може практично не впливати або мало впливати на прояв гострого радіаційного ефекту зовнішнього опромінення. Разом з тим, в генезі віддалених наслідків впливу внутрішнього і зовнішнього опромінення накопичення радіоактивних продуктів може сприяти канцерогенезу, як найбільш небезпечній формі віддаленої патології**.**

Таким чином, на поведінку радіонуклідів в організмі (швидкість накопичення, виведення із організму та розподіл в органах і тканинах) може впливати фактор зовнішнього опромінення. Оскільки після аварії на ЧАЕС значна кількість населення забруднених радіонуклідами територій опромінювалась в малих дозах як зовнішньо, так і внутрішньо, важливим є вивчення кінетики радіонуклідів в умовах дії зовнішнього опромінення.

Ці твердження послужили основою для вивчення нами впливу одноразового зовнішнього опромінення в дозах 0,5 і 1,0 Гр на кінетику ^{137}Cs в організмі щурів (1,85 МБк/кг) та на поглинуту дозу внутрішнього опромінення. Завдання наших експериментальних досліджень полягали у вивченні впливу зовнішнього опромінення на виведення ^{137}Cs з організму щурів; у дослідженні впливу зовнішнього опромінення на концентрацію ^{137}Cs в органах і тканинах; у визначенні впливу зовнішнього опромінення в дозах 0,5 і 1,0 Гр на поглинуті дози внутрішнього опромінення щурів, яким вводили ^{137}Cs (1,85 МБк/кг).

Експериментальні дослідження проводили на білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар з початковою масою 140–160 г, які утримувалися у віварії на стандартному раціоні. Внутрішнє опромінення моделювали шляхом одноразового, перорального (через зонд) введення ^{137}Cs у формі розчину хлориду цезію (1,85 МБк/кг). Зовнішнє опромінення в дозах 0,5 і 1,0 Гр проводили на апараті "Рокус" (джерело випромінювання ^{60}Co). ^{137}Cs вводили на наступну добу після зовнішнього опромінення. Шляхом радіометричних досліджень визначали вміст ^{137}Cs та особливості його кінетики безпосередньо в організмі кожної тварини.

Вміст ^{137}Cs в організмі визначали в динаміці на гамма-тиреорадіометрі ГТРМ-01Ц. Радіометрію тварин проводили відразу після введення радіонукліду. Вихідні результати приймали за 100%, а дані, що отримували на 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14, 21, 28-му доби після введення ^{137}Cs, подавали у відсотках до вихідних показників. Згідно з результатами радіометрії організму щурів будували графіки, за якими визначали період напіввиведення ^{137}Cs для кожної тварини.

Концентрацію ^{137}Cs в органах і тканинах визначали методом радіометрії сирих проб на сцинтиляційному гамма-лічильнику "Комп'ю-Гамма-1282" (ЛКБ, Швеція). Тварин забивали на 14-ту та 28-му доби способом декапітації гільйотиною. Концентрацію ^{137}Cs визначали в крові, печінці, нирці, селезінці, м'язах стегна, м'язах серця, шлунку, кишківнику, легенях, стегновій кістці, кістковому мозку, лімфовузлах, підшлунковій залозі, щитоподібній залозі, гонадах, надниркових залозах, гіпофізі, гіпоталамусі, тимусі. Результати обчислювали за відносною питомою радіоактивністю (ВПР) у відсотках по відношенню до реально введеної на 1 г тканини організму.

Майже відразу після інкорпорації радіоізотопу ^{137}Cs в організмі розпочинаються процеси, спрямовані на його виведення. Частка радіоактивного ^{137}Cs, що залишається після спрацювання фізіологічних систем виведення, поглинається і розподіляється в органах і тканинах. Кінетика поглинання та розподілу радіоізотопу має індивідуальні особливості для кожної тварини і залежить від особливостей її фенотипу. Проведення індивідуальної радіометрії дозволяє реєструвати залишкову радіоактивність в різні терміни після інкорпорації.

Результати вивчення впливу попереднього зовнішнього опромінення в дозах 0,5 Гр та 1,0 Гр на вміст ^{137}Cs в організмі щурів наведені в табл. 25.4. При поєднаній дії зовнішнього і внутрішнього опромінення уже через дві доби швидкість виведення радіонукліду з організму щурів, попередньо опромінених в дозі 0,5 Гр, достовірно збільшується порівняно з контролем. Достовірні відмінності в залишковій радіоактивності тварин цих груп спостерігаються до 14-ї доби. При поєднаній дії зовнішнього опромінення в дозі 1,0 Гр та внутрішнього середні значення показників залишкової радіоактивності дещо нижчі від показників в групі контролю ізотопу, але відмінності недостовірні. Відповідно до результатів визначення вмісту ^{137}Cs в організмі тварин були розраховані періоди його напіввиведення (табл. 25.5).

Таблиця 25.4 — Вміст ^{137}Cs в організмі щурів за даними радіометрії

Термін після введення ^{137}Cs, доби	Вміст ^{137}Cs (залишкова радіоактивність в% від введеної, M ± m) по групах тварин		
	контроль ізотопу (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 10	зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 12	зовнішнє опромінення (1,0 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 12
Відразу після введення	100	100	100
1	79,6 ± 3,4	75,7 ± 2,20	77,6 ± 3,3
2	75,2 ± 3,3	65,4 ± 1,6*	74,2 ± 3,2
3	71,9 ± 3,6	61,9 ± 1,8*	72,4 ± 3,6
6	62,6 ± 4,1	51,7 ± 2,0*	60,7 ± 2,9
7	57,5 ± 3,8	45,0 ± 1,7*	53,2 ± 2,7
14	35,9 ± 2,3	28,2 ± 1,8*	28,2 ± 2,8
21	21,0 ± 3,5	16,2 ± 1,2	17,2 ± 2,1
28	14,0 ± 2,2	10,4 ± 0,6	11,1 ± 1,3

Примітка. * — вірогідно по відношенню до контролю ізотопу.

Таблиця 25.5 — Значення періодів напіввиведення ($T_{1/2}$) ^{137}Cs з організму щурів (діб; M ± m)

Контроль ізотопу (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 10	Зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 12	Зовнішнє опромінення (1,0 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 12
9,0 ± 1,1	6,1 ± 0,5*	7,9 ± 0,8

Примітка. * — вірогідно по відношенню до контролю ізотопу.

Згідно з даними табл. 25.5, при поєднанні зовнішнього (0,5 Гр) і внутрішнього (1,85 МБк/кг ^{137}Cs) опромінення період напіввиведення ^{137}Cs з організму тварин зменшується з (9,0 ± 1,1) діб в контролі до (6,1 ± 0,5) діб ($p<0,05$). При поєднанні зовнішнього опромінення в дозі 1,0 Гр і внутрішнього опромінення (1,85 МБк ^{137}Cs) період напіввиведення радіонукліду достовірно не змінюється в порівнянні з контролем — відповідно (7,9 ± 0,8) діб та (9,0 ± 1,1) діб.

Таким чином, найменший період напіввиведення — (6,1 ± 0,5) діб — спостерігається в групі тварин, попередньо опромінених в дозі 0,5 Гр, а зовнішнє опромінення в дозі 1,0 Гр суттєво не змінює періоду напіввиведення ^{137}Cs.

Результати визначення вмісту ^{137}Cs в органах і тканинах щурів за даними радіометрії сирих проб через 14 діб наведені в табл. 25.6: спостерігається нерівномірний розподіл радіоактивності в органах і тканинах всіх груп щурів. У щурів групи контролю ізотопу максимальна концентрація ^{137}Cs спостерігається в скелетних м'язах — (50,33 ± 2,69)%. На другому місці за

величиною акумуляції ^{137}Cs стоять гонади — (26,43 ± 3,13)%, а далі у порядку зниження ВПР органи і тканини розташовуються у такому порядку: нирка > кишківник > шлунок >гіпофіз > м'яз серця > печінка > щитоподібна залоза > кістковий мозок > стегнова кістка > тимус > легені > селезінка > гіпоталамус > лімфовузли > кров. При поєднанні зовнішнього опромінення в дозі 0,5 Гр і внутрішнього опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк) характер розподілу ^{137}Cs в органах і тканинах дещо змінюється за рахунок достовірного зниження показників ВПР (в порівнянні з контролем) в скелетних м'язах, печінці, нирці, селезінці, шлунку, гонадах і надниркових залозах. Найбільше зниження показників ВПР в порівнянні з контролем відбувається в скелетних м'язах — відповідно (34,80 ± 3,38)% проти (50,33 ± 2,69)%. В зв'язку з цим органи і тканини щурів при поєднанні зовнішнього (0,5 Гр) і внутрішнього опромінення (1,85 МБк/кг ^{137}Cs) розташовуються в порядку зниження показників ВПР ^{137}Cs таким чином: м'яз стегна >кістковий мозок >гіпофіз >кишківник > гонади > нирка > шлунок > щитоподібна залоза > м'яз серця > печінка > тимус > гіпоталамус > стегнова кістка > легені > селезінка > надниркові залози > лімфовузли > кров (табл. 25.7).

В групі тварин, яких перед введенням ^{137}Cs зовнішньо опромінили в дозі 1,0 Гр, достовірного зниження відносної питомої радіоактивності в порівнянні з групою контролю ізотопу не спостерігається. Ці результати співпадають з висновками, отриманими при застосуванні методу радіометрії організму тварин. Таким чином, зміна показників, отриманих методом радіометрії сирих проб, відповідає характеру змін показників залишкової радіоактивності в організмі тварин, зовнішньо опромінених в різних дозах.

Таблиця 25.6 — Вміст ^{137}Cs в органах і тканинах щурів через 14 діб після введення

Органи і тканини	Вміст ^{137}Cs (відносна питома радіоактивність в% від введеної на 1 г маси; M ± m) по групах тварин		
	контроль ізотопу (^{137}Cs;1,85 МБк/кг) n = 5	зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 6	зовнішнє опромінення (1,0 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 6
Кров	3,56 ± 0,52	4,38 ± 1,25	3,39 ± 0,64
Печінка	18,60 ± 1,81	12,78 ± 1,08*	14,58 ± 0,91
Нирка	24,36 ± 1,59	17,75 ± 1,80*	19,79 ± 1,10
Селезінка	12,58 ± 0,92	9,10 ± 1,01*	10,65 ± 1,24
М'яз стегна	50,33 ± 2,69	34,80 ± 3,38*	42,52 ± 4,41
М'яз серця	18,89 ± 1,51	14,67 ± 1,75	17,09 ± 1,80
Шлунок	21,82 ± 1,58	15,37 ± 2,56*	17,53 ± 2,29
Кишечник	23,93 ± 2,64	18,33 ± 2,90	20,32 ± 2,49
Легені	12,79 ± 1,41	9,60 ± 1,95	10,29 ± 0,87
Стегнова кістка	13,67 ± 2,13	10,23 ± 2,96	10,14 ± 1,12
Кістковий мозок	14,33 ± 3,89	21,35 ± 5,23	23,02 ± 7,70
Лімфовузли	6,28 ± 1,54	6,96 ± 1,07	8,01 ± 0,96
Щитоподібна залоза	18,13 ± 2,42	14,88 ± 5,05	14,36 ± 1,53
Гонади	26,43 ± 3,13	18,07 ± 1,59*	23,17 ± 2,05
Надниркові залози	12,41 ± 0,50	8,61 ± 1,44*	12,20 ± 1,87
Гіпофіз	19,92 ± 9,3	19,73 ± 10,04	10,98 ± 0,96
Гіпоталамус	11,92 ± 1,63	10,49 ± 1,73	11,53 ± 1,34
Тимус	12,94 ± 0,57	12,02 ± 1,26	13,94 ± 2,04

Примітка. * — вірогідно по відношенню до контролю ізотопу.

Через 28 діб (табл. 25.8) спостерігається значне зниження ВПР ^{137}Cs в усіх органах і тканинах організму щурів, порівнюючи з показниками на 14-у добу, за рахунок його виведення. Розбіжності в показниках ВПР в органах і тканинах щурів дослідних груп не достовірні порівняно з контролем ізотопу для всіх органів і тканин, за винятком кишківника і стегнової кістки при поєднанні зовнішнього опромінення в дозі 0,5 Гр і внутрішнього опромінення (1,85 МБк/кг ^{137}Cs). Відсутність достовірних змін показників, порівняно з контролем ізотопу, відмічається і в групі тварин, яких перед введенням ^{137}Cs зовнішньо опромінили в дозі 1,0 Гр.

Таблиця 25.7 — Розташування досліджуваних органів і тканин щурів в порядку зниження величини відносної питомої радіоактивності ^{137}Cs (14-а доба)

№ п/п	Група тварин		
	контроль ізотопу (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг)	зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг)	зовнішнє опромінення (1,0 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг)
1	М'яз стегна	М'яз стегна	М'яз стегна
2	Гонади	Кістковий мозок	Гонади
3	Нирка	Гіпофіз	Кістковий мозок
4	Кишечник	Кишечник	Кишечник
5	Шлунок	Гонади	Нирка
6	Гіпофіз	Нирка	Шлунок
7	М'яз серця	Шлунок	М'яз серця
8	Печінка	Щитоподібна залоза	Щитоподібна залоза
9	Щитоподібна залоза	М'яз серця	Печінка
10	Кістковий мозок	Печінка	Тимус
11	Стегнова кістка	Тимус	Надниркові залози
12	Тимус	Гіпоталамус	Гіпоталамус
13	Легені	Стегнова кістка	Гіпофіз
14	Селезінка	Легені	Селезінка
15	Надниркові залози	Селезінка	Легені
16	Гіпоталамус	Надниркові залози	Стегнова кістка
17	Лімфовузли	Лімфовузли	Лімфовузли
18	Кров	Кров	Кров

Як і в термін 14 діб, через 28 діб максимальна радіоактивність ^{137}Cs спостерігається в скелетних м'язах.

Таблиця 25.8 — Вміст ^{137}Cs в органах і тканинах щурів через 28 діб після введення

Органи і тканини	Вміст ^{137}Cs (відносна питома радіоактивність в% від введеної на 1 г маси, M ± m) по групах тварин		
	контроль ізотопу (Cs-137; 1,85 МБк/кг) n = 5	зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (Cs-137; 1,85 МБк/кг) n = 6	зовнішнє опромінення (1,0 Гр) + внутрішнє опромінення (Cs-137; 1,85 МБк/кг) n = 6
Кров	0,54 ± 0,26	0,27 ± 0,10	0,95 ± 0,25
Печінка	4,37 ± 0,88	3,06 ± 0,33	4,12 ± 0,88
Нирка	5,57 ± 0,94	4,51 ± 0,44	5,45 ± 0,99
Селезінка	3,23 ± 0,71	2,47 ± 0,45	3,18 ± 0,72
М'яз стегна	15,73 ± 2,77	10,75 ± 1,77	13,00 ± 2,90
М'яз серця	4,58 ± 0,87	3,26 ± 0,25	8,51 ± 3,49

Закінчення табл 25.8

Органи і тканини	Вміст ^{137}Cs (відносна питома радіоактивність в% від введеної на 1 г маси, M ± m) по групах тварин		
	контроль ізотопу (Cs-137; 1,85 МБк/кг) n = 5	зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (Cs-137; 1,85 МБк/кг) n = 6	зовнішнє опромінення (1,0 Гр) + внутрішнє опромінення (Cs-137; 1,85 МБк/кг) n = 6
Шлунок	5,08 ± 1,01	3,65 ± 0,56	5,02 ± 1,13
Кишечник	7,06 ± 1,48	3,82 ± 0,32*	5,22 ± 1,54
Легені	2,28 ± 0,63	2,04 ± 0,34	2,95 ± 0,69
Стегнова кістка	2,65 ± 1,5	1,86 ± 0,69*	3,45 ± 1,45
Кістковий мозок	2,39 ± 0,39	8,86 ± 3,22	5,76 ± 2,01
Лімфовузли	2,00 ± 0,90	1,42 ± 0,36	2,03 ± 0,97
Щитоподібна залоза	5,10 ± 2,20	3,94 ± 0,87	4,42 ± 1,42
Гонади	6,06 ± 0,97	4,19 ± 0,46	5,37 ± 1,15
Надниркові залози	2,09 ± 0,69	2,08 ± 0,57	4,85 ± 1,71
Гіпоталамус	2,67 ± 0,7	2,52 ± 0,28	2,45 ± 0,88
Тимус	3,30 ± 0,45	2,47 ± 0,28	1,96 ± 0,53

Примітка. * – вірогідно по відношенню до контролю ізотопу

Таким чином, результати досліджень показали, що однократне зовнішнє опромінення щурів в дозі 0,5 Гр модифікує кінетику ^{137}Cs в організмі: достовірно прискорює виведення радіонукліду (1,85 МБк/кг) і зменшує ефективний період напіввиведення. В той же час встановлено, що попереднє зовнішнє опромінення тварин в дозі 1,0 Гр достовірно не впливає на показники кінетики радіоактивного цезію (1,85 МБк/кг). Інкорпорований цезій сприймається організмом як калій, оскільки ці елементи мають подібні хімічні властивості. Разом з тим філогенетично калій є більш фізіологічним для організму, ніж цезій. Відносно механізму впливу зовнішнього опромінення на кінетику цезію можна припустити, що попередньому опроміненню в дозі 0,5 Гр властивий подразнювальний (стимулюючий) ефект, який на рівні мембран збуджує зміни в трансмембранних іонних потоках, спрямовані на виведення калію з організму. З опроміненого організму, замість калію, швидше буде виводитися менш фізіологічний цезій. Імовірно, що опромінення в дозі 1,0 Гр, замість стимулюючого впливу, збільшує пошкоджуючу дію на клітинні мембрани, зменшуючи трансмембранні іонні потоки, що знижує швидкість виведення цезію з організму.

Біологічні ефекти при внутрішньому опроміненні радіонуклідами залежать від кількості актів розпаду за одиницю часу і величини поглинутих доз, які отримує організм в цілому та окремі його органи і тканини за час опромінення. Поглинуті дози залежать від таких факторів, як шляхи і способи проникнення радіоактивних речовин в організм; хімічна структура речовин; розчинність, всмоктуваність; сумарна активність радіонуклідів; тип випромінювання та його енергетичний спектр; характер розподілу та перерозподілу радіонуклідів в організмі; шляхи і швидкість виведення з організму; ефективний період напіввиведення радіонукліду; вибірковість накопичення в тих чи інших органах тощо.

Розрахунок поглинутих доз в організмі при введенні радіонуклідів складний і результати, одержані за допомогою математичних розрахунків, є досить наближеними. Точність підрахунку поглинутої дози опромінення в цілому організмі та окремих органах і тканинах обумовлена багатьма факторами, повне врахування яких в більшості випадків неможливе. У джерелах літератури наводяться різні формули підрахунку доз внутрішнього опромінення організму радіонуклідами, в яких відображені певні умови їх взаємодії.

Поглинута доза бета- та гамма-випромінюючих радіонуклідів, в основному, визначається дією бета-випромінювання (на 80%), але не варто нехтувати і дозою гамма-випромінювання. Поглинання гамма-випромінювання залежить не лише від енергії, але й від розмірів та форми тканини (організму), в якій розподілений радіонуклід. Тому при розрахунку поглинутої дози важливу роль відіграє геометричний фактор (g).

Поглинуту дозу внутрішнього опромінення організму радіоактивним цезієм ми розраховували за класичною формулою Д. Хайна і Г. Браунелла [28], зробивши припущення, що: 1) ^{137}Cs рівномірно розподіляється в організмі щурів; 2) організм щура — це циліндр заввишки 10 см і радіусом — 3 см.

Згідно з узагальнюючою формулою, середня доза від бета-, гамма- випромінювання за час t визначається рівнянням:

$$D_{(\beta,\gamma)} = 73{,}8 \cdot E \cdot Co \cdot Teф. (1 - e^{0{,}693\, t / Teф.}) + 0{,}0346 \cdot \Gamma_{\gamma} \cdot g \cdot Co \cdot Teф. \cdot (1 - e^{0{,}693\, t / Teф.}), \quad (1)$$

де Со — початкова концентрація радіоактивності в організмі (мкКі/г); Теф. — ефективний період напіввиведення радіонукліда, доби; t — час дії в організмі опромінення, доби; Γ_{γ} — гамма-стала ізотопу (см · р/мкКі · год); E_{β} — середня енергія бета-випромінювання, МеВ; g — середнє значення геометричного фактору, см.

В наших обчисленнях для ^{137} Cs E_{β} = 0,23 МеВ; Γ_{γ} = 3,2 (см · р/мкКі · год); g= 25,1 см.

Згідно з цими даними, ми розрахували наближені значення середніх поглинутих доз в організмі дослідних тварин, яким вводили ^{137}Cs.

Результати підрахунку середніх поглинутих доз, отриманих організмом щурів при внутрішньому опроміненні ^{137}Cs за період спостереження (28 діб), наведені в табл.25.9. Середня поглинута доза внутрішнього опромінення щурів (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) через 14 діб в контролі ізотопу складає (6,81 ± 0,43) сГр. Попереднє зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр достовірно знижує дозу внутрішнього опромінення в цей термін до (4,86 ± 0,40) сГр. В той же час попереднє зовнішнє опромінення в дозі 1,0 Гр істотно не впливає на величину поглинутої дози внутрішнього опромінення в порівнянні з контролем — (6,69 ± 0,38) сГр. Аналогічна тенденція зберігається і в термін 28 діб. В цей період спостереження поглинуті дози внутрішнього опромінення складають: (9,02 ± 0,68) сГр для групи контролю ізотопу; (5,87 ± 0,53) сГр — для групи тварин, попередньо опромінених в дозі 0,5 Гр і (8,61 ± 0,58) сГр — для групи тварин, зовнішньо опромінених в дозі 1,0 Гр.

Таблиця 25.9 — Середні поглинуті дози (сГр) опромінення організму щурів в динаміці після введення ^{137}Cs (M ± m)

Час спостереження, доба	Контроль ізотопу (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 10	Зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 12	Зовнішнє опромінення (0,5 Гр) + внутрішнє опромінення (^{137}Cs; 1,85 МБк/кг) n = 12
14	6,81 ± 0,43	4,86 ± 0,40*	6,69 ± 0,36
28	9,02 ± 0,68	5,87 ± 0,53*	8,61 ± 0,56

Примітка. * — вірогідно по відношенню до контролю ізотопу.

Таким чином, вивчення кінетики ^{137}Cs в умовах поєднаної дії зовнішнього та внутрішнього опромінення показало, що попереднє зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр достовірно збільшує швидкість виведення ^{137}Cs з організму, зменшуючи період його напіввиведення. Це достовірно знижує поглинуті дози внутрішнього опромінення на 14-ту і 28-му доби, що може позитивно відображатися на біологічних ефектах, зменшуючи пошкоджуючу дію радіації. Швидкість виведення прискорюється в першій половині терміну спостереження і дещо сповільнюється в більш віддалену другу половину (до 28 діб).

Висновки

1. В умовах експерименту попереднє однократне зовнішнє опромінення модифікує кінетику ^{137}Cs в організмі щурів та окремих органах і тканинах, яка залежить від поглинутої дози зовнішнього опромінення.

2. Зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр прискорює виведення ^{137}Cs (1,85 МБк/кг), достовірно зменшує ефективний період напіввиведення та знижує поглинуті дози внутрішнього опромінення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ярмоненко С.П.* Проблемы радиологии человека в конце XX столетия // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1998. — Т. 43, №1. — С. 30–36.
2. Біохімічні та морфологічні зміни у печінці щурів із зони аварії на ЧАЕС та таких, що зазнали опромінення інкорпорованим ^{137}Cs в умовах м. Києва / *І.М. Алєксєєва, Л.І. Алексюк, Т.М. Бризгіна та ін.* // Укр. радіол. ж. — 1997. — №1. — С. 63–66.
3. *Руднєв О.М., Носов А.Т., Васлович В.В.* Морфофункціональний стан стінки тонкого кишківника під впливом малих доз внутрішнього та зовнішнього радіоактивного опромінення в експерименті // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 4. — С. 10–13.
4. *Бездробный Ю.В., Божок О.В.* Изменение активности 5'-нуклеотидазы и протеинкиназы плазматической мембраны печени в зависимости от мощности дозы при рентгеновском облучении крыс // Радиобиол. — 1992. — Т. 32, Вып. 3. — С. 401–405.
5. *Котеров А.Н.* Молекулярно-клеточные закономерности, обуславливающие эффекты малых доз ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 2000. — № 5. — С. 5–20.
6. *Бутенко З.А.* Порушення молекулярної регуляції апоптозу в механізмі лімфо- і канцерогенезу // IX з'їзд онкологів України: Тез. доп. — Вінниця, 1995. — С. 80.
7. *Okumura Yutaka, Mine Mariko, Kishikawa Masao.* Effects of low dose radiation on mammals // Acta Med. Nagasak. — 1991. — Vol. 36, № 1–4. — P. 206–212.
8. *Inouye Minoru, Kameyama Yoshiro.* Suppression of apoptotic cell death by cycloheximide in the developing mouse cerebellum exposed to low-dose gamma-radiation: 33-rd Annu. Meet. Jap. Radiat. Res. Soc., Sendai, Oct. 24 — 26, 1990 // J. Radiat. Res. — 1991. — Vol. 32, № 1. — P. 103.
9. *Верхогляд И.Н., Цудзевич Б.А.* Активность ферментов антиокислительной системы и содержание продуктов перекисного окисления липидов в печени и тимусе крыс на ранних этапах лучевого воздействия // Радиобиол. — 1992. — Т. 32, № 3. — С. 412–417.
10. *Барабой В.А.* Особенности биологического действия ионизирующего излучения в малых дозах // Врач. дело. — № 7. — С. 111–112.
11. *Спитковский Д.М.* Концепция действия малых доз ионизирующих излучений на клетки и ее возможные положения к трактовке медико-биологических последствий // Радиобиол. — 1992. — Т. 32, № 3. — С. 382–400.
12. *Бурлакова Е.Б.* Отдаленные результаты интегрального воздействия малых доз и повреждающих факторов окружающей среды на жизнеспособность популяции // Бюл. Центра обществ. инф. по атом. энергии. — 1997. — № 1. — С. 43–44.
13. *Татаринчик М.А., Кириенков А.Е.* Влияние внешнего гамма-облучения и инкорпорированных радионуклидов на сократительную функцию сердца, микроциркуляцию и реологические свойства крови // 8 съезд Белорус. физиол. о-ва им. И.П.Павлова: Тез. докл., Минск, 10–11 сентября., 1991 — Минск, 1991. — С. 122.
14. *Левдик Т.М., Булдаков Л.А., Дементьев С.И.* Оценка изменения средней продолжительности воздействий внешнего гамма-облучения Cs-137 и инкорпорированного Pu-239 // Радиобиол. — 1989. — Т. 20, № 9. — С. 550–553.
15. Особенности метаболизма и морфологические изменения в некоторых органах у крыс после интротрикального введения цезия-144 в комбинации с внешним облучением / *Л.Я. Жорно, В.В. Борисова, Л.Н. Лаврентьев и др.* // Ожидаемые последствия и оценка риска воздействия радиации: Тез. докл. Всесоюзн. конф. — М., 1978. — С. 84–86.
16. *Федорова А.В., Яковлева Н.Г.* Особенности реакции со стороны крови и некоторых ферментов при хроническом действии больших и малых доз радиации // Теоретические и практические аспекты действия малых доз ионизирующих излучений. — Сыктывкар, 1973. — С. 54–55.
17. Изменение йодфиксирующей функции щитовидной железы в отдаленные сроки после сочетанного радиационного воздействия / *М.И. Кондратьев, Р.А. Бесядовский, С.М. Файер и др.* // Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М., 1970. — С. 88–90.

18. *Елкина Н.И.* Обмен нуклеиновых кислот в некоторых тканях у крыс при сочетанном воздействии внешнего гамма-излучения и плутония-239 // Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации: Тез. докл. Всесоюзн. конф. — М., 1978. — С. 88–90.
19. *Кираджиев Г.* Комбинированное действие внешнего облучения и инкорпорированного радиоактивного стронция (экстраполяция экспериментальных данных) // Рентгенол. и радиол. — 1987. — Т. 26, № 4. — С. 38–41.
20. *Василенко И.Я.* Радиобиологические проблемы малых доз радиации // Воен.-мед. ж. — 1993. — № 4. — С. 28–32.
21. *Василенко И.Я.* Отдаленная патология комбинированных радиационных поражений // Радиобиологический эксперимент и человек. — М., 1986. — С. 195–201.
22. *Ягова А.* Хромосомные транслокации, индуцированные в сперматогониях мышей вследствие комбинированного воздействия цезия-137 и острого гамма-облучения (первое сообщение) // Рентгенол. и радиол. — 1996. — Т. 35, № 1. — С. 35–37.
23. *Калистратова В.С.* Бластомогенные эффекты при изолированном и сочетанном действии малых доз йода-131 и внешнего рентгеновского облучения // Современные вопросы радиационной медицины и радиобиологии: Сб. трудов. — М.: ИБФ, 1975. — С. 172–173.
24. *Пономарева Т.В.* Развитие структурных изменений в селезенке у крыс и мышей в результате длительного радиационного воздействия // Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации: Тез. Всесоюзн. конф. — М., 1978. — С. 77–79.
25. *Антощина М.М., Степаненко В.Ф.* Цитогенетическая эффективность селена-75, введенного в составе селенометионина // Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации: Тез. Всесоюз. конф. — М., 1978. — С. 119–121.
26. *Зельчинский М.* Ожидаемая относительная биологическая эффективность излучения и методы ее определения // Радиобиол. — 1965. — Т. 5, № 2. — С. 161–165.
27. *Петрюк С.Е.* Комбинированное действие внешних и внутренних источников ионизирующего излучения на организм // Врач. дело. — 1991. — № 10. — С. 20–23.
28. *Хайн Д., Браунелл Г.* Радиационная дозиметрия: Пер. с англ. / *Под ред. Н.Г. Гусева и К.А. Труханова.* — М.: Иностранная литература, 1958. — 758 с.

(Н.П. Атаманюк, В.В. Талько, Л.П. Дерев'янко, Л.А. Горчакова, А.М. Яніна)

25.3. ПРОГРАМА МЕДИЧНОГО І БІОФІЗИЧНОГО КОНТРОЛЮ ПЕРСОНАЛУ, ЯКИЙ БЕРЕ УЧАСТЬ В РОБОТАХ ПО ПЕРЕТВОРЕННЮ ОБ'ЄКТУ "УКРИТТЯ" ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АЕС В БЕЗПЕЧНУ СИСТЕМУ

Перетворення об'єкту "Укриття" (ОУ) Чорнобильської АЕС на екологічно безпечну систему є однією з найважливіших державних програм України, а медичні та дозиметричні заходи, спрямовані на збереження здоров'я персоналу, який приймає участь в цих роботах посідає чільне місце серед найактуальніших проблем сучасної клінічної радіобіології, радіаційної гігієни та радіаційного захисту [1, 2].

Об'єкт "Укриття" — зруйнований запроектною аварією блок № 4 ЧАЕС — є споруда, що розташована на поверхні Землі та спеціально обладнана і конструкційно спроектована так, щоб гарантувати тривалу ізоляцію радіоактивних відходів (РАВ) від попадання їх в біосферу. В нинішньому його стані ОУ слід кваліфікувати як місце поверхневого зберігання неорганізованих РАВ (тимчасове сховище неорганізованих РАВ, що знаходиться у стадії стабілізації й реконструкції). Ця кваліфікація ОУ використовується у сфері регулювання радіаційної безпеки персоналу і населення [3]. В даний час на ОУ реалізується План Здійснення Заходів (ПЗЗ,

англомовний еквівалент — Shelter Implementation Project, SIP) спрямований на перетворення ОУ в екологічно безпечну систему. Унікальність робіт, що проводяться, полягає в тому, що персонал, по суті, виконує поставлені виробничі завдання в умовах дії високоактивних відкритих радіонуклідних джерел іонізуючого випромінювання в приміщеннях зруйнованого 4-го блоку ЧАЕС або в безпосередній близькості до нього на радіоактивно забрудненої території. Згідно з існуючою нормативною практикою, роботи з джерелами такого класу повинні виконуватися в герметичних приміщеннях ("гарячі камери") із застосуванням дистанційних маніпуляторів. Це приводить до істотного зниження рівнів доз зовнішнього опромінення персоналу, а також повного виключення контакту персоналу з радіоактивними матеріалами і можливості їх інкорпорації. Через унікальність походження ОУ, радіаційно-гігієнічні умови в зонах проведення робіт не можуть бути приведені у відповідність до світових стандартів безпеки. Роботи в ОУ проводяться в умовах багатофакторних ризиків — з домінуючим радіаційним чинником, посиленим загальнопромисловими небезпечними факторами і чинником забруднення в умовах важкодоступних тимчасових робочих місць, розташованих в об'ємі будівлі зруйнованої ядерної установки.

Особливо небезпечні роботи в ОУ, що виконуються за наявності радіонуклідів трансуранових елементів (плутоній-238, плутоній-239, плутоній-240, плутоній-241, америцій-241), а також стронцію-90, цезію-137, при можливості їх інкорпорації в тіло людини. Перелічені радіонукліди мають надзвичайно високу радіобіологічну токсичність, при цьому детектування більшості з них (за винятком цезію-137) безпосередньо в тілі людини є практично неможливим. Методика відбору біопроб на основі вимірювань вмісту радіонуклідів у виділеннях (сеча, кал) і їх подальшій інтерпретації є єдиною надійною технікою визначення даного виду опромінювання людини. Необхідно відзначити, що інкорпорація радіонуклідів можлива як за нормальних умов виконання робіт, так і в умовах радіаційної аварії на ОУ. Додатково слід зазначити високу психоемоційну напруженість праці. Все вищезгадане обумовлює виняткові вимоги до соматичного здоров'я і психофізіологічних якостей персоналу.

Додатковими чинниками ризику є:

- агресивні хімічні аерозолі, у тому числі зварювальні;
- висока вологість і дискомфортний температурний режим у будь-яку пору року;
- відсутність системи примусової обмінної вентиляції всередині ОУ;
- недостатнє і виключно штучне освітлення;
- наявність в багатьох приміщеннях ОУ чинника "замкнутого простору";
- чинник висоти;
- складність доступу до робочих місць в умовах дії іонізуючого випромінювання;
- вплив засобів індивідуального захисту;
- можливий синергічний ефект при поєднаній дії чинників ризику.

Таким чином, виконання персоналом робіт по перетворенню ОУ проводиться в умовах синергізму радіологічних і загальнопромислових ризиків, а також високої психоемоційної напруженості праці. Ці радіаційні і нерадіаційні чинники формують унікальне екстремальне оточуюче середовище для персоналу, що працює на ОУ. На основі тривалого медичного моніторингу персоналу ОУ встановлена висока частота розвитку і прогресуючий характер перебігу нервово-психічних розладів, захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної і травної систем, органу зору [4–7]. При цьому відзначаються порушення основних регулюючих систем організму — нервової, ендокринної та імунної (стабільні порушення імунокомпетентних клітин) з супутнім ураженням кортико-лімбічних структур мозку і гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі [4–7].

Радіаційно-гігієнічні умови аварії на Чорнобильській АЕС визначають респіраторну систему як одну з основних тканин-мішеней при зовнішньому опроміненні та інгаляційній дії

осколкової радіонуклідної суміші реакторного походження. В структурі патології персоналу домінують хронічні обструктивні захворювання легень. При ендоскопічних дослідженнях виявлено істотне переважання атрофічних форм ендобронхітів зі склеротичними змінами слизової оболонки і деформацією бронхіального дерева. Морфологічне дослідження бронхобіоптатів виявило високу частоту плоскоклітинної метаплазії і клітинної атипії. Беручи до уваги, що останнє є передраковим станом, обстеження пацієнтів, які зазнають або зазнали інгаляційної дії радіонуклідів, вимагає онкопульмонологічної настороженості [8]. Враховуючі зазначені радіаційно-гігієнічні особливості робіт в ОУ, а також необхідність застосування ізолюючих засобів захисту органів дихання, вимоги до стану респіраторної системи мають бути особливо консервативними.

Нормативно-правові документи медико-санітарного законодавства України вимагають забезпечення надійного вхідного і вихідного медичного і біофізичного контролю персоналу, залученого до роботи з відкритими радіонуклідними джерелами іонізуючого випромінювання, а також регулярного поточного медичного і біофізичного контролю допущеного до робіт персоналу. Забезпечення всіх видів такого контролю була і є обов'язковою умовою отримання дозволу МОЗ України, а також спеціальними умовами узгодження УкрІнвестЕкспертизи на проведення робіт, передбачених ПЗЗ. Безпека робіт на ОУ передбачає проведення заходів, спрямованих на усунення або зведення до мінімуму впливу шкідливих чинників, ранню діагностику початкових відхилень стану здоров'я персоналу, своєчасне проведення профілактичних заходів або виведення працюючих із зони їх впливу. Все вищезгаданє обумовлює виняткові вимоги до соматичного здоров'я і психофізіологічних можливостей персоналу.

За рекомендаціями МОЗ України, НЦРМ АМН України, як головній науково-медичній установі України в галузі радіаційної гігієни, дозиметрії та клінічної радіаційної медицини, що забезпечує науковий медичний та дозиметричний супровід та виконує основний обсяг робіт по мінімізації медичних наслідків Чорнобильської катастрофи і протягом всіх післяаварійних років активно проводе моніторинг стану здоров'я та дозиметричний контроль персоналу ОУ, ЧАЕС і зони відчуження, а також як співпрацюючому центру ВОЗ в міжнародній системі екстреного реагування при радіаційних аваріях — The Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network (WHO-REMPAN), було доручено розробити і очолити програму медичного та біофізичного супроводу робіт з перетворення об'єкту "Укриття" Чорнобильської АЕС на екологічно безпечну систему.

Колективом наукових співробітників НЦРМ АМН України, на основі унікального накопиченого досвіду з медичного, біологічного і дозиметричного супроводу робіт по впливу екстремальних радіаційних і нерадіаційних чинників ризику на здоров'я і працездатність персоналу [4–11] з урахуванням вимог основних нормативно-правових і нормативно-регулючих документів [12–15], методичних рекомендацій [], діючих відомчих стандартів МОЗ України, а також національних і міжнародних консенсусів по діагностиці захворювань, що є протипоказаннями до робіт в особливо небезпечних і шкідливих умовах праці — ОНіШУП (іонізуючі випромінювання, радіоактивні речовини і джерела іонізуючих випромінювань; роботи на висоті; загальні медичні протипоказання до робіт в ОНіШУП) була створена система медичного і біофізичного контролю стану здоров'я і працездатності персоналу для забезпечення робіт з перетворення об'єкту "Укриття" Чорнобильської АЕС на екологічно безпечну систему.

Необхідно відзначити, що ряд медичних стандартів — гематологічних, пульмонологічних, офтальмологічних [15] та ін., регламентовані відповідними наказами МОЗ України. Крім цього, програма медичного контролю включає субпрограму психофізіологічного контролю, регламентовану відповідними нормативно-правовими документами, методичними рекомендаціями і регламентами [16–19].

Враховуючи особливості проведення робіт по ПЗЗ на ОУ, запропонована взаємозв'язана комплексна система медичного контролю. Основними її елементами є вхідний, періодичний, заключний і спеціальний (у тому числі аварійний) медичний і психофізіологічний контроль, додатковими — індивідуальний інспекційний і поточний (передзмінний) медичний контроль (рис. 25.34).



Рисунок 25.34 — Схема медичного контролю персоналу підрядних організацій ПЗЗ

Вхідний медичний контроль — комплекс медичних експертних заходів за оцінкою стану здоров'я і працездатності персоналу, який проводиться перед залученням працівника до участі в роботах по ПЗЗ/ОНіШУП.

Індивідуальний інспекційний медичний контроль — цілеспрямоване медичне експертне обстеження стану критичних для даного працівника органів і систем організму для підтвердження подальшого допуску/недопуску даного працівника до участі в роботах по реалізації ПЗЗ. Періодичність індивідуального інспекційного контролю визначається станом здоров'я працівника, встановленою при вхідному, спеціальному або періодичному медичному контролі.

Періодичний медичний контроль — комплекс періодичних (щорічних) медичних експертних заходів за оцінкою стану здоров'я і працездатності персоналу для підтвердження допуску до роботів по ПЗЗ.

Спеціальний медичний контроль — поглиблене, детальне медичне обстеження (включаючи імунологічні, цитогенетичні і молекулярно-генетичні методи) з метою перевірки і/або визначення ефекту можливого або вже підтвердженого внутрішнього надходження радіоактивного матеріалу і зовнішнього опромінювання при виконанні робіт з ПЗЗ/ОНіШУП.

Поточний (рутинний) медичний контроль — комплекс медичних експертних заходів за оцінкою стану здоров'я і працездатності працівника перед, а при необхідності і після закінчення робочої зміни (завдання) при участі в роботах з ПЗЗ.

Основною метою медичного супроводу робіт з ПЗЗ є забезпечення радіаційної і загальнопромислової безпеки персоналу шляхом дотримання українського законодавства і використання кращого міжнародного досвіду з проведенням необхідних заходів щодо запобігання або максимально можливого зменшення дії несприятливих чинників, в першу чергу радіаційного, на здоров'я і профпридатність працівників, ранньої діагностики початкових відхилень в стані їх здоров'я, своєчасної реалізації заходів щодо превентивного виведення персоналу із зони впливу шкідливих чинників, на підставі комплексного медичного обстеження і подальшої експертної оцінки (медичний контроль) стану здоров'я щодо допуску до робіт в ОНіШУП (іонізуюче випромінювання, загальні професійні шкідливості, роботи на висоті) на ОУ необхідної кількості персоналу.

Основні задачі програми медичного та біофізичного контролю персоналу ПЗЗ:

1. Запобігти допуску персоналу, який не може виконувати роботу унаслідок соматичної або психофізіологічної непридатності до робіт в особливо небезпечних і шкідливих умовах.

2. Попередження яких-небудь виробничих аварій і нещасних випадків на виробництві, які можуть заподіяти збиток здоров'ю робочих. Особливо у тому випадку, коли погіршення стану здоров'я працівника приводять до значного опромінювання або інших небезпечних наслідків.

3. Контроль можливого внутрішнього опромінювання. Упевнитися, що працівники не отримують внутрішнього опромінювання при проведенні робіт на ОУ.

4. Попередження внутрішнього забруднення персоналу забезпечується навчанням і дисципліною працівників, а також правильно вибраними персональними засобами захисту. Гідністю програми є можливість незалежної оцінки ризику опромінювання персоналу за допомогою наявних засобів.

5. При виявленні випадку внутрішнього надходження радіонуклідів вище встановленої норми, проводитися додатковий медогляд і біофізичне обстеження для перевірки дозових меж за рахунок внутрішнього і зовнішнього опромінювання, встановлених законом і визначення можливості для працівника повернутися до роботи на ЧАЕС.

Виконання зазначених положень також сприятиме запобіганню можливим позовам з боку персоналу про втрату здоров'я у зв'язку з участю в роботах з ПЗЗ. Окрім цього, такий підхід забезпечує для ДСП ЧАЕС і підрядних організацій ПОМ) збереження трудових ресурсів необхідних для проведення робіт з ПЗЗ.

З урахуванням радіаційно-гігієнічних і загальнопромислових особливостей виконання робіт на ОУ, встановлені комплексні вимоги до стану здоров'я і психофізіологічних якостей кандидатів на допуск до робіт, єдиний регламент медичного, психофізіологічного і професійного відбору, що резюмується у визначенні категорії здоров'я персоналу. Проведення медичної експертизи передбачає оцінку стану кровотворної, імунної, ендокринної, респіраторної систем, органу зору, нервової системи, психіки і психофізіологічної адаптації, органу слуху і рівноваги, системи кровообігу, системи травлення, урогенітальної системи, а також кістково-м'язової системи.

Складовою програми допуску та забезпечення радіаційної безпеки робіт на ОУ є біофізичний контроль (рис. 25.35) — комплекс фізико-біодозиметричних заходів, спрямованих

на ідентифікацію випадків інкорпорації радіоактивних речовин до організму робітників, розрахунок фактичних індивідуальних доз внутрішнього опромінення, викликаних цими подіями і підтвердження відповідності радіаційно-гігієнічних умов на робочому місці вимогам санітарного законодавства України. В умовах виконання робіт з реалізації ПЗЗ, біофізичний контроль включає збір первинної дозиметричної інформації про працівника і робоче місце та поточний радіаційно-гігієнічний і біофізичний контроль. Вхідний і вихідний, спеціальний, ургентний (аварійний) біофізичний контроль проводиться паралельно і одночасно з медичним контролем.

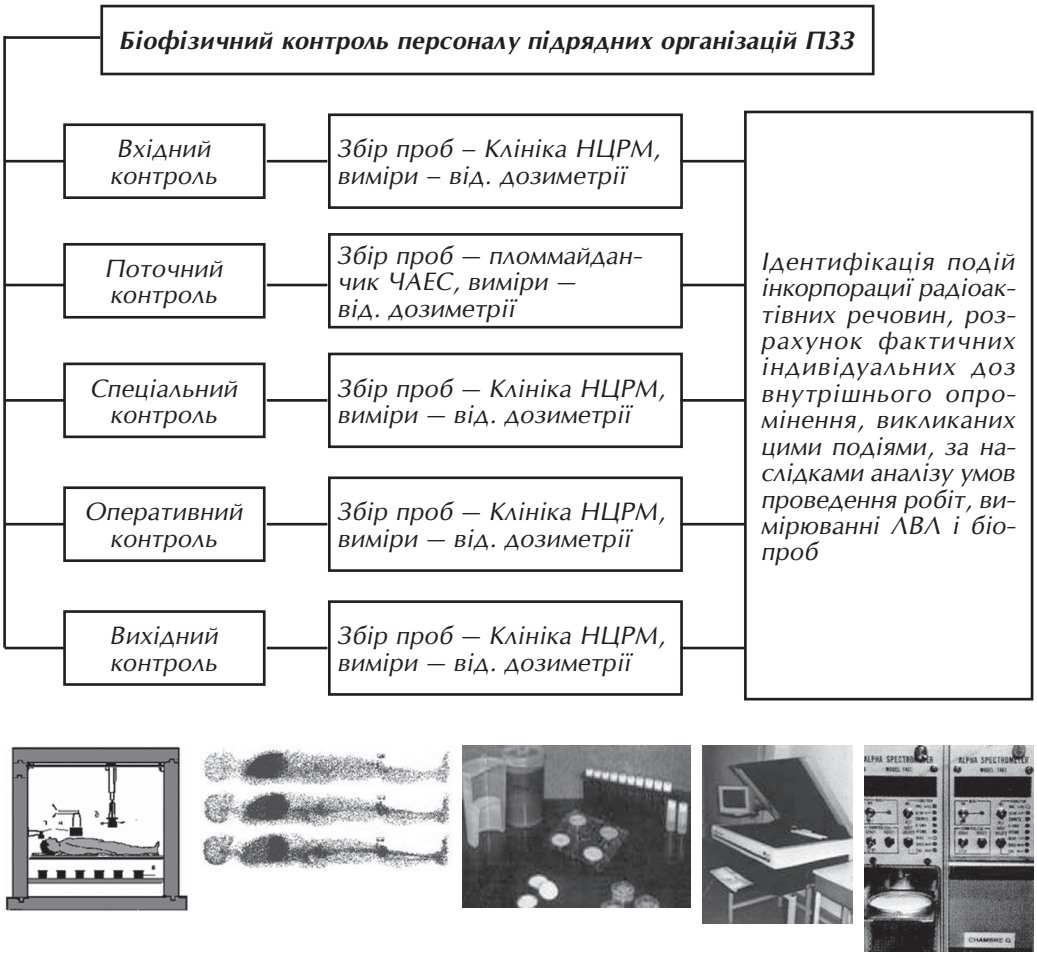


Рисунок 25.35 — Схема біофізичного контролю персоналу підрядних організацій ПЗЗ

Вхідний біофізичний контроль — контроль перед початком робіт в рамках мобілізації персоналу. Вихідний біофізичний контроль — підсумковий контроль в рамках демобілізації персоналу.

Спеціальний біофізичний контроль — розширений контроль, який проводиться при детектуванні перевищення граничного значення ПРД в добових пробах калу. Метою даного контролю є перевірка факту інкорпорації радіонуклідів і визначення точного значення дози внутрішнього опромінювання працівника.

Поточний (рутинний) біофізичний контроль — основний біофізичний контроль, що виконується відповідно до заздалегідь встановленого систематичного графіка вимірювань. Поточний біофізичний контроль складається з наступних компонент: предвахтові біофізичні вимірювання; передзмінні біофізичні вимірювання; післязмінні біофізичні вимірювання; післязмінне обстеження; внутрівахтові біофізичні вимірювання.

Оцінка і аналіз результатів комплексного медичного і психофізіологічного обстеження, а також даних дозиметрії зовнішнього і внутрішнього опромінення, є основою для прийняття рішення експертною комісією про відповідність стану здоров'я, психофізіологічних якостей і радіаційно-гігієнічних параметрів вимогам до персоналу при роботах на ОУ (рис. 25.36).

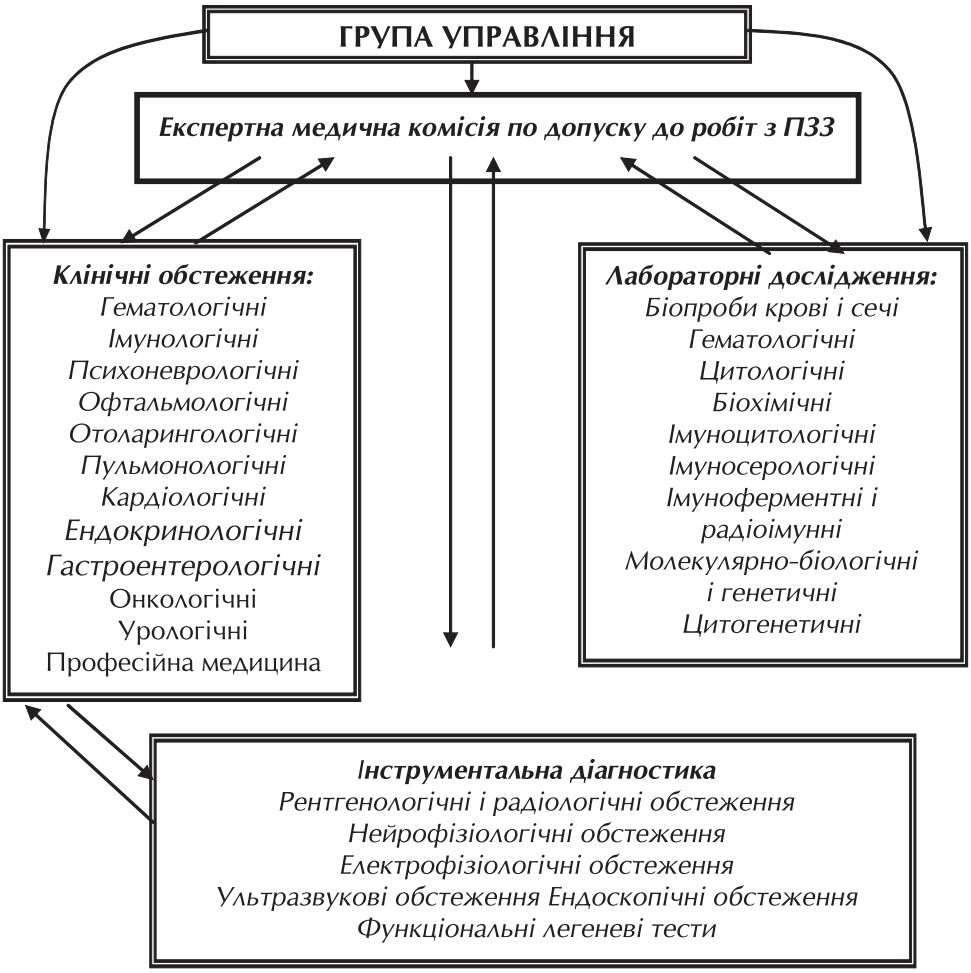


Рисунок 25.36 — Організація робіт по забезпеченню вхідного, індивідуального інспекційного, спеціального і завершального медичного контролю

Впродовж жовтня 2004 — листопада 2007 рр. був проведений вхідний медичний і біофізичний контроль 3698 працівників персоналу підрядних організацій, що залучено до виконання ПЗЗ, щодо допуску до робіт на ОУ. Крім того, 619 працівникам також був проведений спеціальний медичний і біофізичний контроль (табл. 25.10).

Таблиця 25.10 — Результати медичного контролю персоналу підрядних організацій ПЗЗ за період 12.10.2004р по 30.11.2007 р.

Вид контроля	Допущено	Не допущено	Всього
Вхідний	1756 (47,48%)	1942 (52,52%)	3698
Періодичний	338 (58,78%)	237 (41,22%)	575
Спеціальний	451 — фізичні особи, 620 — випадків		
Заключний	362		

Серед персоналу, який приймає участь в реалізації ПЗЗ працюють: 1) УЛНА на ЧАЕС, евакуйовані з 30-км зони ЧАЕС, мешканці забруднених радіонуклідами територій; 2) професіонали ядерно-енергетичного комплексу; 3) робітники, які раніше не зазнавали дії іонізуючої радіації.

Результати вхідного медичного контролю свідчать про наступне: допущено до робіт 1756 працівників (47,48%), не допущено — 1942 (52,52%). Причиною високого рівня недопуску були хронічні захворювання органів травлення — 52,4%; органу зору — 15,0%; ендокринної системи — 14,2%; системи кровообігу — 6,4%; новоутворення — 6,5%; захворювання дихальної системи — 4,6%, туберкульоз легенів — 1,6%; захворювання нервової системи, розлади психіки і поведінки — 8,7%; захворювання переважно імунного генезу — 1,5%, крові та кровотворних органів — 3,3%; урогенітальної системи — 2,1%; шкіри — 4,0%; органу слуху — 2,3%. Персонал підрядника ПЗЗ, допущений до робіт, має від 2 до 10 хронічних захворювань (дихальна, серцево-судинна, травна, нервова системи). Стадія і перебіг цих захворювань не є протипоказанням для допуску до робіт з ПЗЗ, проте вимагають комплексу реабілітаційних заходів.

Обсяги виконаних робіт по біофізичному супроводу робіт з ПЗЗ наведені в табл. 25.11

Таблиця 25.11 — Обсяги виконаних робіт по біофізичного контролю персоналу підрядних організацій ПЗЗ за період з 12.10.2004 р. по 30.11.2007 р.

Рік і місяць виконання аналізу		Тип біофізичного контролю					
		Вхідний		Поточний		Спеціальний	**Вихідний**
		Виміри активності в пробах калу, виміри на експертному ЛВЛ		Виміри активності в пробах калу	Виміри активності в мазках з носової порожнини	Кількість випадків	Виміри активності в пробах калу, виміри на експертному ЛВЛ
2004	жовт.-груд.	666		–	–	–	–
2005	січень-груд.	1544		1502	13782	192	65
2006	січень-серп.	972		1250	7324	188	55
	верес.-груд.	1 ет.	2 ет.	860	5014	81	77
		83	66				
2007	січень-лист.	160	113	1054	4260	159	165
Всього		3425	179	4666	18895	620	**362**

При вхідному біофізичному обстеженні випадків вмісту радіонуклідів в організмі кандидатів для участі в роботах по ПЗЗ, а також вмісту радіонуклідів в біопробах (кал, сеча) практично не виявлено.

Дані, одержані при проведенні поточного біофізичного контролю персоналу зайнятого на роботах на ОУ, свідчать про те, що в пробах калу обстежуваного персоналу є вимірювані рівні $^{239+240}$Pu. На листопад 2007 року в рамках поточного контролю із застосуванням радіохімічних, радіометричних та спектрометричних методів проаналізовано 4666 проби кала та 18895 проб мазків із порожнини носа. Кількість випадків, коли при поточному біофізичному контролі у пробах кала було виявлено вміст $^{239+240}$Pu на рівні, що перевищує 1,5 мБк/проба і потребує залучення працівників до процедури проходження спеціального медико-біофізичного контролю, складає 620 (при цьому деякі працівники залучались до спеціального контролю 2 та більше разів).

Результати радіохімічного аналізу біопроб, які було відібрано у рамках спеціального біофізичного контролю, свідчать про відсутність системного надходження $^{239+240}$Pu до організму працівників та дозволяють зробити висновок, що найбільш вірогідним шляхом надходження радіонуклідів є транзитно-харчовий шлях надходження. Індивідуальні дози внутрішнього опромінення, розраховані за результатами спеціального біофізичного контролю, лежать в діапазоні 0,1–0,8 мЗв та не перевищують 2 мЗв у такому діапазоні знаходяться також і дози, що розраховано за результатами вихідного біофізичного контролю, в той час як контрольний рівень індивідуальної дози внутрішнього опромінення, встановлений ЧАЕС, становить 3 мЗв/рік.

Як показав проведений аналіз, необхідність залучення працівників до спеціального контролю на початковому етапі робіт з ПЗЗ у більшості випадках була зумовлена недостатнім рівнем організації праці та невідповідністю радіаційно-гігієнічним вимогам до подібного роду робіт, проте як на дійсному етапі робіт головна причина полягає у низькому рівні санітарно-гігієнічної культури працівників. Тому постійно проводяться інтенсивні роботи з верифікації шляхів надходження радіонуклідів в організм та характеризації радіоактивних аерозолів, що присутні на робочих місцях, надаються рекомендації щодо використання засобів індивідуального захисту органів дихання, рекомендації щодо уникнення зовнішнього забруднення біопроб під час їх збору. Також створено та обладнано чисте приміщення на майданчику ЧАЕС для збору біопроб, що виключає їх зовнішнє забруднення. Розроблено, затверджено у регулюючих органах та впроваджено у практику роботи ЧАЕС інструктивно-методичні рекомендації щодо контролю доз опромінення персоналу ПЗЗ. Відповідно до вимог вищезгаданих рекомендацій здійснюється реєстрація доз зовнішнього опромінення персоналу ПЗЗ. В переважної більшості індивідуальні дози зовнішнього опромінення персоналу ППЗ не перевищують 15 мЗв/рік, виключаючи випадок, коли з спеціального дозволу МОЗ України виконувались окремі роботи, підчас яких зовнішнє опромінення персоналу планувалось на рівні 35 мЗв/рік, що дозволяють вимоги НРБУ-97. Під час проведення робіт, що виконувались зі спеціального дозволу МОЗ України фактично зареєстровані індивідуальні дози зовнішнього опромінення персоналу за результатами оперативного контролю не перевищили 31,06 мЗв/рік.

У жовтні-листопаді 2005 р., після першого року робіт з медичного і біофізичного забезпечення робіт з ПЗЗ Замовник — ДСП ЧАЕС проводила оцінку цієї програми за допомогою міжнародного аудиту. Аудиторська група складалася з фахівців RTI International (Research Triangle Park, Північна Кароліна, США), Battelle Memorial Institute (Річланд, Вашингтон, США) і Duke University (Дурхам, Північна Кароліна, США). Згідно висновку міжнародного аудиту, даний проект заслуговує високої оцінки і повної підтримки як за використовувану методологію, так і за організацію виконання робіт з деякими рекомендаціями по оптимізації його управління. Аудит робіт з ПЗЗ, проведений Корпорацією Mouchel Parkman в лютому 2007 року, відзначив в заключному звіті, що програма медичного та біофізичного контролю виявилася надзвичайно успішною для досягнення її основної мети: забезпечення медичної

придатності робітників ПЗЗ і запобігання судовим розглядам у зв'язку із збитком для здоров'я з боку нинішніх і колишніх робітників, задіяних в реалізацію ПРР.

Наведені вище результати проведення медико-біофізичного контролю свідчать про виняткову важливість продовження медичного і біофізичного супроводу робіт з ПЗЗ, оскільки саме проблема запобігання опромінювання персоналу є ключовою при виконанні робіт в подібних радіаційно-гігієнічних умовах.

Висновки

1. Програма медичного і біофізичного забезпечення робіт по перетворенню об'єкту "Укриття" ДСП ЧАЕС довела свою необхідність і ефективність, оскільки результати перших місяців роботи по перетворенню об'єкту "Укриття" ЧАЕС показали, що в унікальних радіаційно-гігієнічних умовах, в яких вона проводиться, найкритичнішими стають не інженерно-технічні проблеми, а ключове питання — як зберегти здоров'я людей, а також не допустити неадекватних дій персоналу у зв'язку з відхиленнями в стані його здоров'я.

2. Стан здоров'я працівників, які направляються на вхідний медичний контроль, не відповідає вимогам до участі в роботах по ПЗЗ більш ніж в 50% випадків, не дивлячись на попередній медичний огляд за місцем проживання. Тому, вхідний і заключний медичний контроль повинні проводитися виключно у високоспеціалізованих, адекватно оснащених медичних установах, що мають практичний досвід надання медичної допомоги і проведення медичного контролю особам, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання і, особливо, надходження радіонуклідів до організму.

3. В результаті здійснення поточного біофізичного контролю були виявлені неодноразові випадки вмісту $^{239+240}$Pu у пробах кала, який знаходився на рівні, що вимагав необхідність проведення спеціального біофізичного і медичного контролю для верифікації шляхів надходження радіонуклідів в організм і оцінки дози внутрішнього опромінення. Результати біофізичного контролю також є основою для проведення комплексу організаційних заходів щодо технічної і радіаційної безпеки підрядних організацій ПЗЗ і ЧАЕС, спрямованих на чітке дотримання умов, перешкоджаючих надходженню радіонуклідів в організм працівників ПЗЗ.

4. Розроблена та запроваджена система контролю індивідуальних доз внутрішнього опромінення методами біофізичного контролю відповідає вимогам санітарного законодавства та забезпечує адекватний рівень радіаційного захисту від внутрішнього опромінення працівників, що залучені до виконання робіт з ПЗЗ. Розвиток системи контролю індивідуальних доз опромінення персоналу ПЗЗ у рамках робіт з медико-біофізичного контролю передбачує інтеграцію з службою радіаційної безпеки ЧАЕС з метою контролю як доз внутрішнього так і зовнішнього опромінення, що відповідає вимогам, розробленим та впровадженим у практику ЧАЕС інструктивно-методичних рекомендацій щодо контролю доз опромінення персоналу ПЗЗ.

5. Збереження здоров'я і працездатності персоналу потребує комплексу оздоровчих і реабілітаційних заходів, які повинні реалізовуватися в рамках спеціальних індивідуальних програм лікування у високо спеціалізованих лікувальних установах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України "Про загальні засади подальшої експлуатації і зняття з експлуатації Чорнобильської АЕС та перетворення зруйнованого четвертого енергоблоку цієї АЕС на екологічно безпечну систему" від 11.12.1998 р. № 309-XIV.
2. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України. — К.: Атика, 2006. — 244 с.
3. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97). МОЗ України, Київ, 1997, с. 121.
4. Medical problems of Chernobyl nuclear power station and "Shelter" / *V. Bebeshko, D. Bazyka, I. Khomaziuk, et al.* // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on the human health (Proceedings of the

first International Symposium held at University of Versailles St. Quentin en Yvelines, France, June 17th-18th, 1999 Edited by World Council of Nuclear Workers). — Amsterdam-Lausanne-NY-Oxford-Shannon-Singapore-Tokyo: Elsevier, 2000. — ISBN 0-444-50513-x. — P. 145–149.
5. Radiation protection and health effects of Chernobyl nuclear power plant staff during the decommissioning / *V. Bebeshko, D. Bazyka, A. Nyagu* et al. // Abstracts of the 2nd International Conference "The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health", 27–29 June, 2001, Dublin. — Dublin: World Council of Nuclear Workers, 2001. — P. P6–6
6. Estimation of health in Chernobyl NPP accident consequences cleaning-up participants / *Bebeshko V.G., Kovalenko A.N., Chomazjuk I.N.* et al. Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control (Contributed papers) // International Conference held in Seville, Spain, 17–21 November 1997 by the International Atomic Energy Agency and the World Health Organization in cooperation with the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. — Vienna: IAEA, 1997. — P. 232–234.
7. Оценка состояния здоровья персонала Чернобыльской АЭС и "Объекта "Укрытие". / *Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Нягу А.И.* и др. // Медицинские проблемы при выводе Чернобыльской АЭС из эксплуатации. Наукові та технічні аспекти міжнародного співробітництва в Чорнобилі / Міжнародний Чорнобильський центр, Славутицька лабораторія міжнародних досліджень і технологій // За ред. В.М. Глигала, А.В. Носовського. — К.: Вища школа. — 2001. — Вип. 3. — С. 570–586.
8. Хронічні неспецифічні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи/ *Терещенко В.П., Сушко В.О., Піщиков В.А., Середа Т.П., Базика Д.А.* / Під ред. В.П. Терещенко, В.О. Сушка. — К.: Медінформ, 2004. — 252 с.
9. Program of medical and biophysical control of personenel, which take part in works for transformation of Object Shelter of ChNPP into safe system / *V.Bebeshko, V.Sushko, I.Likhtarev, D.Bazyka, K.Loganovsky, L.Liashenko, S.Nechaev, E.Sarkisova, Yu.Bonchuk, L.Shvayko* // The International Conference "Twenty Years after Chernobyl Accident. Future Outlook", Kyiv, Ukraine, April 24 -26, 2006: Cont. Pap. — Kyiv: Innovation Publishing Centre "HOLTEH", 2006. — 536.
10. Технології оцінки стану органів і систем персоналу, зайнятого на роботах по здійсненню плану організаційних заходів на об'єкті "Укриття" / Бебешко В.Г. та співавт. — Методичні рекомендації. — К.: МОЗ України, 2002. — 44 с.
11. Методологія оцінки результатів медичного контролю стану здоров'я і професійної працездатності персоналу "Укриття" / Бебешко В.Г. та співавт. — Методичні рекомендації. — К.: МОЗ України, 2002. — 55 с.
12. Наказ МОЗ України від 31.03.94 р. № 45 "Положення про медичні огляди працівників окремих категорій".
13. Наказ МОЗ України від 21.05.07 р. № 246 "Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій".
14. Наказ МОЗ України від 17.05.97 р. № 150 "Про затвердження нормативних актів щодо хвороб, при яких може бути встановлений причинний зв'язок з дією іонізуючого випромінення та інших шкідливих чинників внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС".
15. Наказ МОЗ України від 06.08.2001 р. № 322 "Про введення в дію Критеріїв визначення катаракти при попередніх та періодичних офтальмологічних оглядах робітників об'єктів атомної енергетики".
16. Наказ МОЗ України та МНС України від 14.05.2001 р. № 180/115 "Про затвердження Положення про медико-психологічну реабілітацію рятувальників аварійно-рятувальних служб та осіб, що постраждали внаслідок надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру, і Положення про центри медико-психологічної реабілітації".
17. Наказ МОЗ України від 17.01.2001 р. № 12 "Про затвердження Інструкції про проведення обов'язкових попередніх та періодичних психіатричних оглядів".
18. Постанова Кабінету Міністрів України від 16.11.97 № 1238 "Про обов'язковий профілактичний наркологічний огляд і порядок його проведення".
19. Постанова Кабінету Міністрів України від 27.09.00 № 1465 "Про затвердження Порядку проведення обов'язкових попередніх та періодичних психіатричних оглядів і переліку медичних психіатричних протипоказань щодо виконання окремих видів діяльності (робіт, професій, служби), що можуть становити безпосередню небезпеку для особи, яка провадить цю діяльність, або оточуючих".
20. Постанова Кабінету Міністрів України від 08.11.2000 р. №1662 "Про затвердження переліку професійних захворювань".
21. Організація та проведення диспансерного медобстеження працюючих із джерелами іонізувальних випромінень в Україні (відомча інструкція). — Методичні рекомендації. — Харків, 1999. — 16 с.

(В.Г.Бебешко, В.О.Сушко, І.А.Ліхтарьов, Л.О.Ляшенко, Д.А.Базика, К.М.Логановський, В.Б.Берковський, С.Ю.Нечаєв, Л.І.Швайко, Е.О.Саркісова, Ю.В.Бончук)

25.4. РАДІОПРОТЕКТОРИ, ЯК ЗАСОБИ МІНІМІЗАЦІЇ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Радіопротектори — речовини різного походження, що підвищують стійкість організму до іонізуючої радіації. При опроміненні в летальних і сублетальних дозах радіопротектори знижують смертність експериментальних тварин. Їхня дія виявляється при парентеральному введенні у великих (токсичних) дозах за 0,5–1 годину до опромінення. Синтетичні радіопротектори не були поширені через зазначені недоліки, а також короткочасність дії (1–2 години). До кінця 70-х років було випробувано радіозахисну дію більше 5900 препаратів, надалі дослідження в цьому напрямку були значно скорочені в усьому світі [4].

Після Чорнобильської катастрофи радіопротектори не використовувалися, хоча деякі з них (мексамін, меркамін) входили до складу табельного військового майна. Після Чорнобильської аварії в Україні вивчена радіопротекторна активність декількох десятків хімічних речовин. Найбільш відомі з них відносяться до класів меркаптоалкіламінів (цистеїн, цистеамін, аміноетилізотіуроній, гамафос), індолілалкіламінів (серотонін, мексамін), карбаматів (діетилдітіокарбамат).

Основними радіонуклідами, що визначили дозу внутрішнього опромінення, були радіоізотопи йоду (I^{131} та інші), Cs^{134}, Cs^{137}, Sr^{90}, Pu^{238}, Pu^{239}, Pu^{241}. Комплекс заходів радіаційного захисту (рис.25.37) у ранньому йодному періоді аварії (евакуація, заборона на споживання молока, забрудненої городньої зелені, ягід, контроль за радіоактивністю харчових продуктів, їхній бракераж, переробка й утилізація, профілактичне призначення препаратів йоду та ін.) дозволив знизити очікувану дозу опромінення щитоподібної залози, особливо у дітей [5, 7].

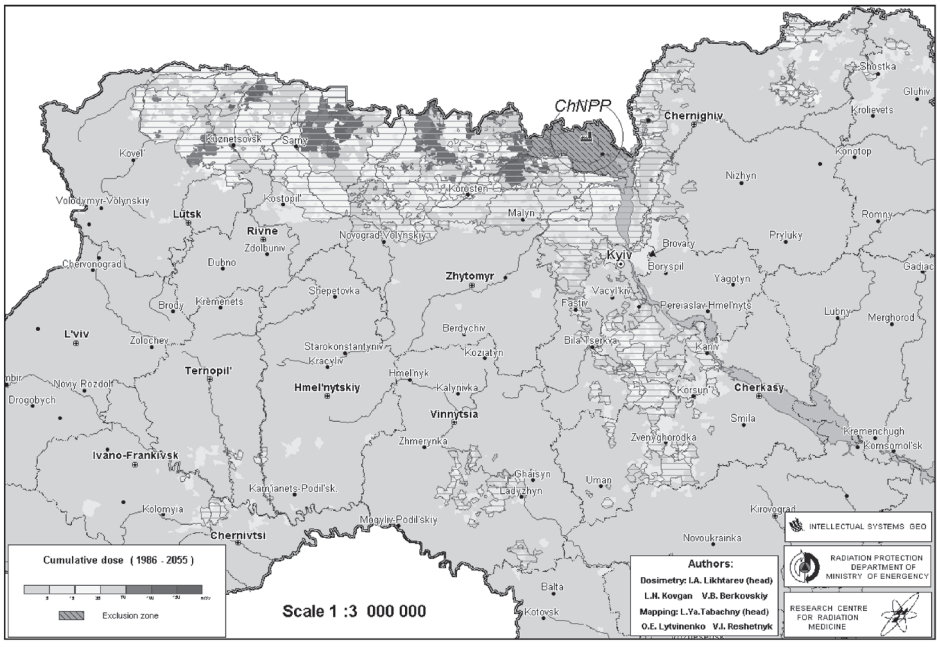


Рисунок 25.37 — Зони застосування протирадіаційних і радіозахисних заходів на території України

Основні напрямки радіозахисних заходів наведені в табл. 25.12

Таблиця 25.12 — Застосування радіопротекторів у ранньому періоді після аварії

Ізотопи	Протективні препарати
I^{131} та інші ізотопи	Стабільний йод. Зниження очікуваного рівня опромінення щитоподібної залози на 50–80% (Ільїн Л.А., 1989 р.).
Cs^{134}, Cs^{137}, Sr^{90}	Дієта. Протектори не застосовували
Ізотопи плутонію — Pu^{238}, Pu^{239}, Pu^{241}	Декорпорація в обмеженому числі випадків
Зовнішнє опромінення	Не застосовували. Учасники ЛНА— посилені і вітамінізовані харчові раціони

Блокування надходження ізотопів цезію

У НЦРМ АМН України досліджена ефективність глин, вугільних з'єднань, рослинних відварів і настойок, харчових волокон, пектинів, спеціальних дієт, мінеральних солей (стабільного цезію в дозі 50–100 мг і калію), спеціальних харчових продуктів із блокаторами інкорпорації радіонуклідів. З усіх засобів і спеціальних харчових продуктів, до складу яких включали препарати — блокатори інкорпорації радіонуклідів, найбільш ефективним є фероцин (синоніми — берлінська лазур, пруська синь, радіогардазе). Фероцин зв'язує цезій, що надходить у травний тракт екзогенно, або ендогенно, у малорозчинну комплексну сіль $Cs_4[Fe(CN)_6]$ і збільшує виведення через травний тракт у 20–25 разів. Загальне виведення цезію прискорюється в 2,5–3 рази. На рис. 25.38–25.39 приведені зміни гематологічних і імунологічних показників у жителів радіоактивно забруднених територій, що приймали фероцин.

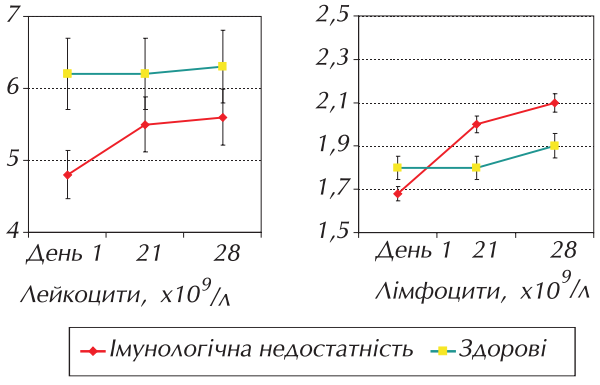


Рисунок 25.38 — Ефекти фероцину через 24–36 міс. хронічного опромінення

Ефект стабільного цезію (50–100 мг на людину), мінеральних вод і інших препаратів був менш вираженим.

Декорпоранти є ефективними в ранній термін інкорпорації (особливо це характерно для остеотропних радіонуклідів) і в порівняно великих дозах. Більшість декорпорантів малоспецифічні, вони крім радіонуклідів можуть зв'язувати біоактивні компоненти організму (макро- і мікроелементи, вітаміни, ферменти й ін.),

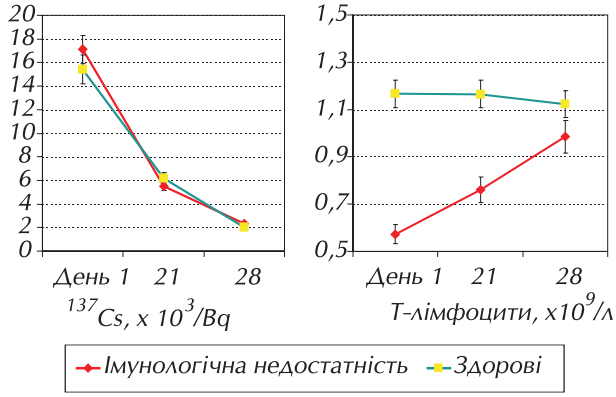


Рисунок 25.39 — Виведення ^{137}Cs і зміст Т-клітин у периферичній крові

в зв'язку з чим тривалість їхнього застосування, як правило, не перевищує декількох днів. Основним показанням для їх застосування є гострі інтоксикації радіонуклідами.

Радіомодифікатори. До модифікаторів променевих уражень відносять фактори фізичної і хімічної природи, що змінюють реакцію організму на опромінення. Розрізняють радіопротектори та радіосенсибілізатори. За часом дії модифікатори можуть бути профілактичними (ефективні до опромінення) і терапевтичними (ефективні після опромінення). Для кількісної характеристики дії модифікаторів використовують фактор зміни дози (ФД), що розраховують як відношення дози опромінення, що індукує визначений радіобіологічний ефект до дози з модифікатором, що приводить до того ж ефекту. Фактор зменшення дози (ФЗД) є зворотною величиною. Для радіопротекторів використовують також коефіцієнт захисту (Кз), що дорівнює відношенню ступеня радіобіологічного ефекту при наявності радіопротектора і без нього при однаковій дозі опромінення. Для визначення зазначених параметрів використовують LD_{50}, LD_{37}, LD_0, кількість одно- і двуониткових розривів ДНК, мутацій, хромосомних аберацій, пухлин, зміни радіочутливості ферментів, мембранних процесів, поведінкові реакції, кількість і характер ембріональних порушень і т.п.

Механізми дії хімічних модифікаторів — зміна первинних радіаційно-хімічних реакцій, вільних радикалів і інших продуктів радіолізу, вплив на процеси репарації, на сублетальні та потенційно летальні ушкодження клітин. Для радіопротекторів істотним є підвищення ендогенного порогу радіорезистентності (тіоли, катехоламіни), стабільності і функціональної активності мембранних структур клітини, регуляторних систем (ЦНС, гіпофізарно-адреналова система, імунна система, циклічні нуклеотиди). Одним з важливих шляхів підвищення загальної радіорезистентності є використання адаптогенів природного походження. Крім з'єднань, із загальними для багатьох протекторів радіопротекторними властивостями (тіоли, деякі ароматичні амінокислоти, нуклеотиди, дікарбонові кислоти (сукцинат, малат), аскорбінова кислота, альфа-токоферол, бета-каротин, ферменти супероксиддисмутаза, каталаза та ін.) специфічними компонентами рослинних протекторів є синаптин, поліфеноли, іони металів (залізо, кальцій, магній), мікроелементи (цинк, бор, марганець, кобальт, молібден та ін.).

Радіосенсибілізатори конкурують з природними радіопротекторними тіоловими з'єднаннями, активують малоактивні радикали, підвищують рекомбінацію вільних радикалів, підсилюють ушкодження біомембран. Загальним для багатьох з них є виражена електронно-акцепторна активність. Відомі радіосенсибілізуючі властивості кисню ("кисневий ефект"), монооксиду азоту (NO), блокаторів SH-груп, N-етилмалеїміду, мізонідазолу, метронідазолу. Останні дві речовини привертають увагу як засоби підвищення радіочутливості пухлин. Мізонідазол пригнічує репарацію потенційно летальних ушкоджень (двониткових розривів ДНК). Відомими інгібіторами репарації ДНК є кофеїн, актиноміцин Д, бромдезоксиуридин. Підсилюють променеві ураження інгібітори та роз'єднувачі окисного фосфорилювання (ціанід, 2,4-дінітрофенол та ін.). До речовин, що підсилюють радіаційну деградацію ДНК, відноситься гідроксамова кислота. Деякі агенти (кисень, ціанід) у залежності від умов опромінення можуть виявляти як протекторні, так і сенсибілізуючі властивості.

До фізичних модифікаторів відносяться температура, світло, інші електромагнітні випромінювання. Могутнім радіосенсибілізатором прямої дії є ультрафіолет, що є і сам по собі активним мутагеном та канцерогеном, впливає на проліферативну активність тканин, вміст у них кисню та ін. Активним радіосенсибілізатором для ссавців є електромагнітні поля надвисокої частоти (НВЧ), причому їхня дія залежить від дози.

Більшість перерахованих модифікаторів променевих уражень токсичні, що обмежує їх застосування. Актуальною проблемою радіобіології, особливо в зв'язку с Чорнобильською катастрофою, є пошук і вивчення радіопротекторів, ефективних в умовах тривалого впливу низьких рівнів радіації.

Біологічні радіопротектори. З 60-х років все більше уваги приділяється біологічним радіопротекторам — препаратам природного походження різної фармакологічної дії. В НЦРМ досліджені біологічні радіопротектори з антиоксидантними, гемо- і імуностимулюючими, антимутагенними, вітамінними та іншими властивостями. Серед них найбільш вивчені препарати женьшеню, елеутерококу, бджільництва, бета-каротин, мідійний гідролізат (МІГІ-К), флавоноїди (вітамін Р). В останні роки встановлені радіозахисні властивості метаболітів трикарбонового циклу (сукцинат натрію та малат натрію), препаратів шипшини, горобини звичайної, перстачу, деревію, папайї, ехінацеї пурпурової, аралії, "котячого кігтя" та ін. Біологічні радіопротектори відрізняються від хімічних більш м'якою і тривалою дією, практичною нетоксичністю, можливістю перорального прийому, ефективні після опромінення.

Високі радіозахисні властивості встановлено у пектинів з цитрусових, яблук, буряка, водорості зостера, а також харчових волокон. При оптимальних дозах (400 мг/щура) встановлене зниження інкорпорації від 10 до 30% у залежності від виду пектину. Найбільш ефективним виявився пектин зостери (зниження інкорпорації цезію-137 на 32%). При дослідженні на людях цей пектин збільшував виведення радіонуклідів на 16±4%. З вивчених 5 видів харчових волокон (з висівок, буряка, апельсина, лимона і люцерни) більш значиме зниження інкорпорації (на 17%) зареєстровано для люцерни.

Протективний ефект виявлений у вакцин, імуноглобулінів, цитокінів, гормонів. Він реалізується за рахунок стимуляції захисних механізмів, переходу клітин в радіорезистентні фази клітинного циклу та ін. Радіопротекторний ефект вакцинації АКДС показаний Н.Н. Клемпарською, Р.В. Петровим (1959). Сандоз-глобулін та ін. у 1986 р. при гострій променевій хворобі застосовувалися, як засоби замісної терапії. Цитокіни (ГМ-КСФ) були застосовані після Чорнобиля в 1988 р. при радіаційному інциденті в Бразилії. У 1988–1990 р. при радіаційних імунодепресіях застосовувався тимоген (ВМА-НЦРМ). Ембріональні препарати (ембріональні клітини печінки) застосовували при гострій променевій хворобі без особливого успіху. Більш ефективними виявилися препарати — цитопротектори з ембріональної тваринної тканини (Ербісол та ін.).

За останні роки отримані нові дані про механізми радіопротекторної дії. Для метаболіту трикарбонового циклу малата натрію встановлене гемопротекторну дію, зменшення радіаційної лейкопенії і тромбоцитопенії, профілактичну і лікувальну дію при гострих і хронічних інтоксикаціях хімічного і бактерійного походження. Сукцинат натрію має мембранопротекторну активність, протидіє активації каталази, супероксиддисмутази, альфа-амілази, має адаптогенні та антидепресивні властивості, підтверджено профілактичну і лікувальну ефективність при гострих і хронічних інтоксикаціях.

Дія багатьох відомих радіопротекторів є опосередкованою через специфічні клітинні рецептори. Рецепторний механізм радіозахисної дії може бути досягнутим через D-серотонінові, альфа-, бета-адренергічні, Н1-гистамінові, А1-пуринові та допамінергічні рецептори. Вважалося, що реалізація їхньої дії, за винятком альфа-адренорецепторів, пов'язана з залученням аденілатциклазної системи клітин і збільшенням клітинного рівня цАМФ. Модифікація радіобіологічного ефекту у вигляді зростання радіорезистентності організму в остаточному підсумку обумовлена розвитком гіпоксії радіочутливих тканин. Разом з тим, з урахуванням широкого поширення і регуляторної ролі зазначених рецепторів у багатьох системах (нервова, імунна, ендокринна і т.д.) є сенс вважати, що ефект впливу на зазначені рецептори ширше, до того ж залежить і від індивідуальних особливостей експресії.

Серед відомих альфа-адреноміметиків, що мають протирадіаційні властивості, — мезатон, норадреналін, нафтизін, метоксамін. Велике значення в механізмі їхньої дії приділяється вазоконстрикторному ефекту, що обумовлює регіональну гіпоксію радіочутливих

тканин. Реалізація протирадіаційних властивостей альфа-адреноміметиків відбувається за механізмом, не зв'язаномим с циркуляторною гіпоксією. На нашу думку, визначальну роль грає фактор посилення клітинного дихання при одночасному обмеженні кровопостачання кровотворної тканини під впливом альфа-адреноміметиків, причому два даних процеси повинні відбуватися одночасно, тому що кожний з них, передуючи іншому, може послабляти його прояв. Одним з перспективних радіопротекторів є індралін. Проведений фармакологічний аналіз підкреслює роль прямої дії індраліну на альфа-адренорецептори в механізмі його протипроменевого ефекту. Альфа-адреноблокатор тропафен істотно знижує радиозахистну ефективність препарату у тварин. Блокада альфа-адренорецепторів відразу після опромінення не впливала на прояв протипроменевих властивостей радіопротектора.

Протипроменеві властивості радіопротекторів найбільше вивчені при гострому впливі іонізуючого випромінювання в дозах, що викликають розвиток кістково-мозкового синдрому променевої хвороби. Дію препаратів було продемонстровано в кістковому мозку, селезінці, лімфатичних вузлах і тимусі. Радіопротектори захищають визначену частину кістковомозкових елементів без залежності від дози опромінення в діапазоні доз 3,0–9,5 Гр із ФЗД — 1,5. За рівнем пострадіаційної лейкопенії протипроменевий ефект реєструвався тільки у фазі відновлення. ФЗД мексаміну за кількістю стовбурових клітин КУОс дорівнює 1,8. Така ж активність продемонстрована для цистаміна, цистафоса та ін. У дослідженнях М.В. Васіна і співавт. (1996) показано, що індралін підвищує резистентність стовбурових клітин кісткового мозку і селезінки з ФЗД, близьким до 1,5–2, і здатний зменшувати променеві ураження in vitro. Радіопротектор знижує пострадіаційний рівень хромосомних аберацій клітин кісткового мозку мишей і собак. Внаслідок захисту стовбурових клітин після опромінення індралін викликає більш ранні та інтенсивні проліферативні процеси в клітинних популяціях кісткового мозку і селезінки. Радіозахисна дія індраліну за параметрами периферичної крові в експериментах на мишах, морських свинках і собаках була близькою за ФЗД до 1,5–2, вона являла себе менш виразним (у 2–16 разів) зниженням числа формених елементів крові і більш раннім (приблизно на 2 тижні) розвитком відновлення. Протипроменева дія індраліну встановлена для всіх паростків кровотворення.

Радіопротектори, що діють через специфічні клітинні рецептори, мають низку токсичних ефектів:

- дію на рецептори гладкої мускулатури судин і інших тканин з розвитком циркуляторної та дихальної гіпоксії;
- порушення функції головного мозку і життєво важливих органів;
- після прийому великих доз швидко розвивається тахіфілаксія та ефект десенситизації рецепторного поля клітин. Токсична дія біогенних амінів і похідних не перевищує за часом реалізації їхнього специфічного ефекту.

Для амінотіолів встановлені принципові розходження у фармакодинаміці протирадіаційної і токсичної дії:

- час реалізації специфічного радіозахисної дії коротше терміну токсичної післядії;
- більш повільною є реалізація потенційних протирадіаційних властивостей — амінотіоли спочатку повинні проникнути до клітини і змінити біохімічні, у т.ч. біоенергетичні процеси;
- після завершення стану підвищеної радіорезистентності під впливом амінотіолів, клітині необхідно певний час для відновлення біохімічного гомеостазу. У цей перехідний період клітина може бути гіперчутливою до повторної дії амінотіолів. У такому стані не виключені потенціювання радіозахисної та цитотоксичної дії;
- при тривалому повторному застосуванні цистаміну кумуляція цитотоксичної дії приводить до припинення радіозахисного ефекту.

Новим препаратом, багато в чому вільним від токсичних ефектів, є WR-1065. Препарат є альтернативною мішенню цитостатиків, елімінує вільні радикали, є донатором іонів водню для репарації ДНК (рис. 25.40).

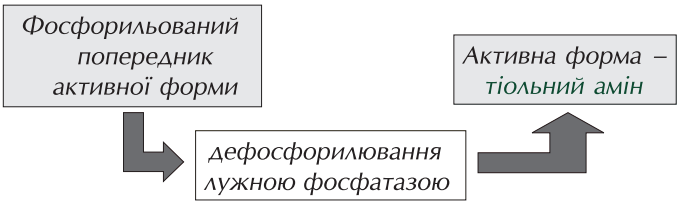


Рисунок 25.40 — Схема перетворення препарату WR-1065 в активну форму

Радіопротектори в лікуванні пізніх імуногематологічних ефектів опромінення

WR-1065. В НЦРМ застосований препарат аміфостин (WR-1065) для лікування пізніх стохастичних ефектів опромінення [1]. Цей фосфорильований тіольний амін широко використовують при проведенні хіміотерапії в якості цитопротектора [1, 2]. Дослідженнями останнього років доведено, що препарат має також властивість стимулювати гемопоез і п'ятикратно підвищувати ефективність колонієутворення ранніми попередниками БУО-І та КУО-ГЕММ [3]. Крім того, аміфостин перешкоджає переходу клітин в апоптоз і має трофічну дію [4]. Його застосування обґрунтоване розходженнями в ступені захисту нормальних і пухлинних тканин, за рахунок більш високої концентрації лужної фосфатази (у 275 разів) у нормальних тканинах. Аміфостин проникає до нормальної клітини шляхом активного транспорту, а у пухлинну — пасивною дифузією, кровопостачання пухлини гірше, ніж у нормальної тканини; в активності ферменту має значення також, що pH нормальної тканини нейтральний, пухлинної — кислий. Аміфостин, як компонент комплексної терапії, призначався хворим з гострими лейкеміями (ГЛ) і мієлодиспластичним синдромом (МДС).

Таблиця 25.13 — Клінічна характеристика пацієнтів, що приймали аміфостин у віддаленому періоді після впливу іонізуючої радіації

Пацієнт	Вік, років	Стать	Діагноз	Фаза захворювання
1	30	ж	ГМЛ, М5а	І гострий період
2	25	ж	ГМЛ, М5а	І гострий період
3	35	ж	ГМЛ, М5а	Рецидив І
4	34	ж	ГМЛ, М4	Рецидив І
5	50	ч	МДС, РА	
6	23	ч	ГЛЛ, L2	Рецидив ІІ

Препарат показав виразну протективну дію на вміст гранулоцитів у хворого МДС після перенесеної променевої хвороби (рис. 25.41). Застосування препарату додатково приводило до зменшення інфекційних епізодів (рис. 25.42).

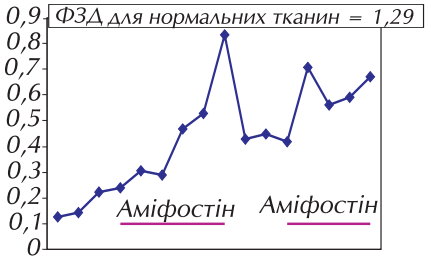


Рисунок 25.41 — Вміст нейтрофілів периферичній крові ($\times 10^9$/л) у хворого з МДС (після гострої променевої хвороби) в процесі лікування аміфостином

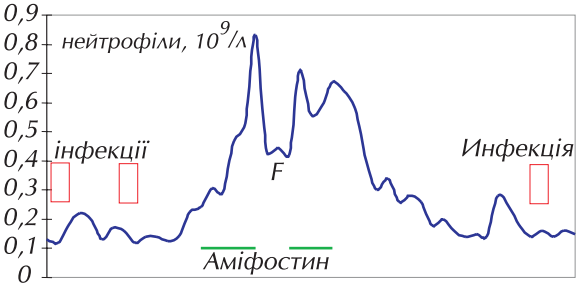


Рисунок 25.42 — Динаміка числа нейтрофілів периферичної крові й інфекційні епізоди

Тимоген. Дослідження ефективності препарату при імунодепресивних станах у постраждалих внаслідок аварії проводилося з дослідженням субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин за експресією поверхневих активаційних і диференційних антигенів. Результати курсового призначення пацієнтам зі стійкою радіаційною імунологічною недостатністю через 5 років після опромінення (n — 400) представлені на рис. 25.43.

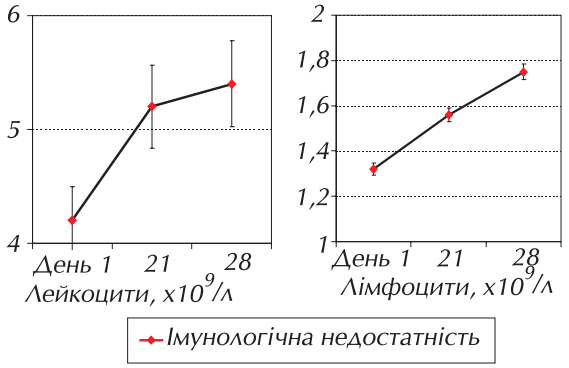


Рисунок 25.43 — Результати курсового призначення тимогену пацієнтам зі стійкою радіаційною імунологічною недостатністю через 5 років після опромінення

Призначенню препарату передувало дослідження його ефективності in vitro. Односпрямованість змін in vivo та in vitro відзначена в 92,3%. Побічні реакції in vitro, що могли б бути розцінені, як протипоказання до його призначення, відзначені в 1 спостереженні. Лабільність клітинних мембран, що приводить до зниження експресії, антигенів, відзначена в 20,6% спостережень, що слугувало підставою для одночасного призначення препаратів, що нормалізують і стабілізують поверхневі клітинні мембрани — ліпостабіла, рибоксина. Проведений аналіз показав ефективність протективної дії тимогену, що підтверджувалося нормалізацією кількості $CD3^+$, $CD4^+$ Т-лімфоцитів, відзначена активація системи цитотоксичних та В-лімфоцитів. В той же час відзначений менший вплив препарату на $CD8^+$ клітини. Сприятливий ефект препарату супроводжувався зниженням чутливості клітин до тимогену, що виявлялося зниженням середніх величин вмісту субпопуляцій і експресії антигену та свідчить про зв'язок радіозахисного ефекту з функціональними резервами кровотворної та імунної систем.

Оксіндольні алкалоїди. Іонізуюча радіація і ксенобіотики приводять до комплексу регуляторних реакцій, включаючи імунно-ендокринну взаємодію, ліпідний метаболізм. Клітинні механізми недостатності у віддаленому періоді включають зміни проліферації, презентації антигенів і активації лімфоцитів. Дослідження протективного ефекту пентациклічних оксіндолових алкалоїдів проведено у добровольців, що зазнали дії іонізуючої радіації та інших негативних факторів аварії на ЧАЕС [2, 8]. Застосовували препарат "Манакс", що являє собою ліофілізований екстракт *Uncaria tomentosa (Willd.)* з комбінацією алкалоїдів мітрафіліну, ізомітрафіліну, ізоринхофіліну, ринхофіліну, птероподіну, ункаріну, спеціофіліну, в сумарній добовій дозі 3,6 мг протягом трьох тижнів. Доведено вірогідне підвищення ефективності відновлення параметрів периферичної крові. Дослідження стану активації і ступеню диференціації лімфоцитів проводилися до і після застосування препарату. Були відзначені стимуляція імунологічної реактивності й антиоксидантних властивостей.

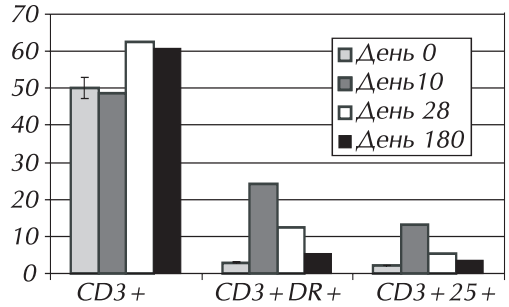


Рисунок 25.44 — Динаміка вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів після застосування препарату оксіндольних алкалоїдів ліофілізованого екстракту *Uncaria tomentosa (Willd.)*

Відзначено вплив на параметри мітогенної відповіді. Підвищення експресії CD3 антигену Т-лімфоцитів було відзначено в пацієнтів зі зниженою імунною відповіддю, тоді як в осіб з нормальними початковими параметрами відзначали відсутність змін CD3 або незначне зниження експресії, що свідчить про вплив препарату на лімфоцитарну диференціацію. У пацієнтів, що зазнали хронічної дії іонізуючого опромінення в дозах, що на порядок перевищують природний фон, підвищення експресії CD3/TCR не виявляли. Відзначено активацію цитотоксичних CD4-$8^{+}16^{+}56^{+}$ клітин. У всіх пацієнтів у процесі прийому препарату не виявлено росту соматичних мутацій у локусі Т-клітинного рецептора. Біохімічні дослідження показали зменшення рівня холестерину і триглицерідів. Ці результати довели можливість комплексної дії препарату не тільки на імунологічні параметри, але і на метаболізм ліпідів.

Ербісол. Випробувано препарат "Ербісол", що містить небілковий комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених з ембріональних клітин тваринного походження. У своєму складі містить низькомолекулярні специфічні "сигнальні" молекули, виділені з "маркерів фізіологічного стану клітин", що активізують природні, еволюційно сформовані механізми пошуку й усунення патологічних змін в органах і тканинах і сприяють більш повної реалізації генетичного потенціалу організму. Препарат індукує синтез інтерферону і фактора некрозу пухлин. З ефектів препарату переважають імуномодулюючий, гепатопротекторний та репаративний зі спрямованою активацією імунної системи, у т.ч. макрофагальної ланки, NK-клітин таі антитілозалежних цитотоксичних лімфоцитів. Препарат показав свою ефективність при хронічній патології печінки віддаленого періоду після опромінення (рис. 25.45–25.46) у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС [3, 6].

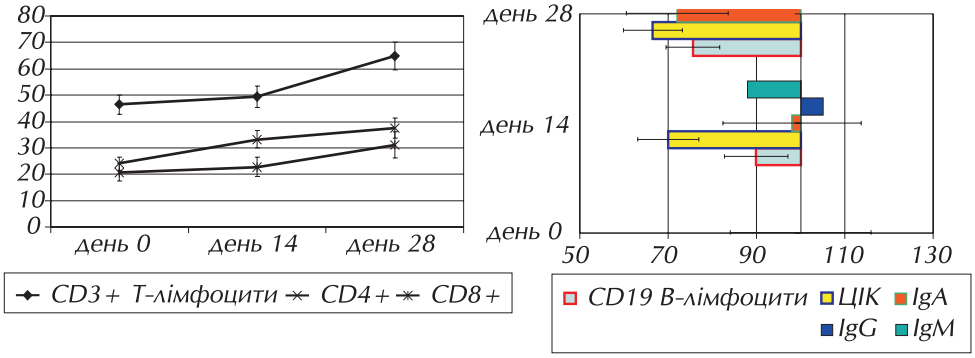


Рисунок 25.45 — Динаміка зміни показників імунного статусу в процесі терапії препаратом "Ербісол"

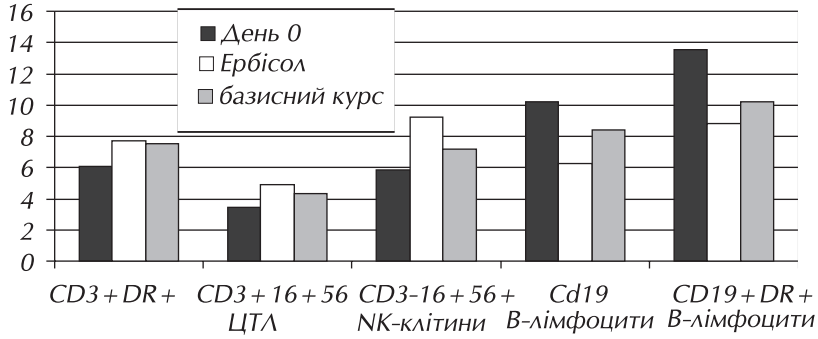


Рисунок 25.46 — Вплив Ербісола на Т-, NK і В-клітини у хворих на хронічний персистуючий гепатит у віддаленому періоді після опромінення

Препарат виявився ефективним також для мінімізації побічних ефектів і захисту здорових тканин при радіотерапії. ФЗД препарату по вмісту NK-клітин склав 2,36; по вмісту Т-цитотоксичних лімфоцитів — 2,92; по захисту функціональних детермінант моноцитів — 1,55. Доклінічні дослідження показали ефективність ряду похідних препарату і можливість створення групи препаратів з цільовим радіозахисним ефектом.

Протипроменеві властивості радіопротекторів при променевих ураженнях шкіри стали відомі в перші роки відкриття їхньої специфічної активності. ФЗД цистеаміна по зниженню пострадіаційної дисплазії волосся дорівнює 1,5, по ранніх і пізніх променевих ушкодженнях шкіри — 1,5 і 1,3 відповідно, т.ч. є близьким до активності амінотиолів при променевих ураженнях системи кровотворення при гострій променевій хворобі.

Встановлено, що при підшкірному застосуванні в місці введення радіопротектора відзначається протипроменевий захист шкіри. Уперше нашкірне застосування радіопротектора (цистеаміна) для місцевого захисту шкіри від дії іонізуючого випромінювання було успішно випробуване в 1960 р. і надалі підтверджено. При застосуванні 10%-ного розчину цистеаміна на шкіру ФЗД по гострих реакціях шкіри складає 1,22–1,39, по пізніх ушкодженнях шкіри в тих же умовах — 1,15.

Про місцеву протипроменеву дію на шкіру радіопротекторів із групи біогенних амінів і їхніх похідних — гістаміна, тріптаміна і серотоніна, маються одиничні дані.

Порівнюючи протипроменеві властивості індраліна з дією препарату WP-2721, аналогічної активності радіопротектора з ряду амінотіолів, що застосовують для захисту здорових тканин у практиці радіотерапії онкологічних хворих, можна відзначити, що їх радіозахисна ефективність при ранніх і пізніх променевих ушкодженнях тканин на експериментальній моделі на мишах при локальному опроміненні шкіри досить схожа. ФЗД WP-2721 по гострих променевих реакціях шкіри дорівнює 1,4–2,1, по контрактурі опроміненої кінцівки — 1,5, по м'язовій атрофії — 1,8, по променевому ураженню судин — 1,4–2,0. ФЗД нового похідного з даного ряду WP-151327 по пізніх реакціях шкіри дорівнює 1,4–1,7, по контрактурі опроміненої кінцівки — 1,3.

ФЗД радіопротекторів з ряду біогенних амінів при локальному опроміненні визначений тільки для мексаміна по гострих променевих реакціях шкіри і дорівнює при однократному місцевому опроміненні 1,19, у випадку фракціонованого щоденного опромінення — 1,58. Отримані дані про ефективність індраліна по тесту ранніх і пізніх променевих ушкоджень шкіри свідчать, що радіопротектори з ряду біогенних амінів здатні при локальному опроміненні виявляти досить виразні протипроменеві властивості, не поступаються найбільш активним сірковміщуючим радіопротекторам та є перспективним об'єктом для подальшого дослідження.

Висновки і рекомендації

1. Дослідження, проведені після аварії на Чорнобильської АЕС, показують недостатню ефективність загальноприйнятих методів радіаційного захисту. Найбільш ефективними виявилися радіопротектори, що не мають прямої дії на класичні мішені дії радіації, тобто ДНК.

2 Проведені дослідження показують, що радіозахисний ефект при кістковомозковому синдромі може бути досягнутим застосуванням препаратів як короткострокової, так і тривалої дії, що впливають функціональний стан гемопоетичних попередників, нейро-гуморальну регуляцію, модифікацію клітинної взаємодії і мікрооточення. Ці дані узгоджуються з даними про механізми впливу іонізуючої радіації в малих дозах, що були отримані після аварії.

3. Ефективність радіопротекторів у віддаленому періоді після опромінення обумовлена:

- прямою дією на тканини з високим проліферативним потенціалом — кровотворну та імунну системи, процеси диференціювання та активації;

- цитопротекторним ефектом у тканинах з високою і низькою проліферативною активністю;
- опосередковано через стимуляцію протимікробного та противірусного захисту.

4. Можливість мінімізації віддалених системних і локальних ефектів опромінення доведена після застосування протекторів у ранньому періоді (альфа-адреноміметики, імуноглобуліни). Необхідне проведення розширених досліджень цитопротекторів при дії низьких рівнів опромінення.

5. Рядом досліджень показано перспективність комплексних препаратів, що показують тривалий радіопротективний ефект та низьку токсичність. Нагальною потребою, з врахуванням подальшого розширення використання радіоактивних матеріалів, є створення спеціальної програми ідентифікації активних субстанцій, напрацювання лікарських форм, проведення доклінічних та клінічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аміфостін в лікуванні гострих лейкемій і мієлодиспластичного синдрому / *С.В. Клименко, Т.В. Каднікова, Г.В. Дубровіна та ін.* // Медичні перспективи. — 2004. — Т. IX, № 4. — С. 79–82.
2. Разработка и внедрение методов защиты персонала предприятий при хроническом действии экологически неблагоприятных факторов с применением препарата “Манакс”/ *А.Е. Романенко, Д.А. Базыка, В.И. Клименко и др.* // Информационно-технологическое и медицинское обеспечение защиты населения и охраны окружающей среды в чрезвычайных ситуациях. — М., 2000. — С. 112–113.
3. Клинико-иммунологические аспекты применения нового отечественного препарата “Эрбисол” в комплексной терапии больных гепатитом / *А.С. Свинцицкий, М.И. Дземан, Н.И. Козак и др.* // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 1. — С. 47–53.
4. *Куна П.* Химическая радиозащита. — М.: Медицина, 1989. — 191 с.
5. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні та шляхи їх пом’якшення/ *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, В.О. Бузунов та ін.* // 18 річниця Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Матеріали парламентських слухань. — К.: Парламентське вид-во, 2004. 324 с. — С. 64–120.
6. Новый препарат в лечении хронического гепатита С/ *Е.М. Корнилина, А.Н. Николаенко, А.Д. Вовк и др.* // Вісник фармакол. та фармації. — 2005. — № 5. — С. 24–27.
7. Acute and Remote Immunohematological Effects After the Chernobyl Accident / *V.G. Bebeshko, D.A. Bazyka, A.A. Chumak et al.* // ESPR — Environ. Sci. Pollut. Res. — 2003. — Special Issue 1,1A. — P. 85–94.
8. Different schemes of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) treatment in population affected by the Chernobyl accident consequences/ *O.M. Polyshchuk, I.S. Dyagil, V.I. Klymenko, et al.* // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2003. — Vol.8(2). — abstr.283.

(Бебешко В.Г., Базика Д.А.)

25.5. МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ДОБОРУ ОСІБ ДЛЯ ВИКОНАННЯ РОБІТ У РАДІАЦІЙНО НЕБЕЗПЕЧНИХ УМОВАХ З МІНІМАЛЬНОЮ ШКОДОЮ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ТА ЇХ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ЗАХИСТУ

Метою досліджень, що проводилися впродовж 1993–1996 рр. у зоні відчуження ЧАЕС, була розробка та обгрунтування науково-методичних засад оцінки індивідуальної радіорезистентності людини для оптимізації професійного добору осіб для роботи в радіаційно небезпечних умовах та їх персоніфікованого захисту.

Вирішення цієї проблеми є дуже актуальним, але на сьогодні не здійсненим. Наразі для виконання робіт за умов дії підвищених рівнів іонізуючої радіації добір персоналу проводиться за загальними показниками стану здоров'я з подальшим їх щорічним контролем. Визначено перелік захворювань, при наявності яких протипоказано працювати з джерелами іонізуючих випромінювань. Однак, як показує практика, особливо наслідки Чорнобильської катастрофи, такий добір не є достатньо ефективним і потребує подальшого удосконалення. Перш за все, стало очевидним, що найефективніше мінімізувати шкоду для здоров'я при дії іонізуючої радіації можливо лише враховуючи індивідуальну радіочутливість, яка є одним із проявів загальної реактивності організму. Вирішення питання оцінки стану і прогнозування індивідуальної радіочутливості наразі має надзвичайно велике значення. Це пов'язано з широким використанням ядерної енергії у багатьох країнах світу, до яких входить і Україна. Перш за все, слід пам'ятати, що декілька держав володіють ядерними арсеналами і, поки такі існують, застосування ядерної зброї, яка є зброєю масового знищення, виключити не можна. Не можна також виключити можливості ядерного тероризму. Крім цього, ядерні технології та матеріали наразі широко використовуються у різних галузях промисловості (у першу чергу енергетиці), науково-дослідних установах, а також у медичних закладах для профілактики та лікування окремих захворювань.

Україна відмовилася від ядерної зброї, але широко використовує ядерні технології в своєму господарському комплексі. Так, близько 50% електроенергії в Україні виробляється на атомних електростанціях. До того ж Україні від колишнього Радянського Союзу дістався у "спадщину" зруйнований аварією 4-й енергоблок ЧАЕС, який терміново необхідно перевести в екологічно безпечний стан.

В цьому контексті врахування індивідуальної радіочутливості людини є дуже актуальним у багатьох аспектах, починаючи з комплектування спеціалізованих військових та воєнізованих підрозділів, призначених для виконання спеціальних завдань у випадку можливого застосування потенційним противником чи терористами ядерної зброї (радіаційна розвідка, загони термінового реагування тощо) та техногенних ядерних аварій (спеціальні підрозділи Міністерства надзвичайних ситуацій) і закінчуючи формуванням спеціальної виробничої структури для виконання комплексу робіт в радіаційно небезпечних умовах при перетворенні об'єкту "Укриття" на екологічно безпечну систему та професійним добором персоналу для виконання робіт із джерелами іонізуючих випромінювань.

Спроби вирішити питання прогнозування індивідуальної радіочутливості у лабораторних умовах до цих пір не увінчалися успіхом. Це пояснюється як недостатнім теоретичним підгрунтям для реалізації наукових пошуків у цьому напрямку, так і надзвичайно великими методичними труднощами в пошуку необхідної і достатньої кількості різноманітних показників, які б досить вірогідно характеризували такий феномен, як радіочутливість і були би придатними для ідентифікації радіорезистентності людини. При цьому слід пам'ятати, що метод такої ідентифікації має бути досить експресним і не травмуючим.

Вирішенню цієї надзвичайно важливої і складної проблеми посприяли унікальні умови, що склалися у зоні відчуження ЧАЕС. Там за час, що минув після аварії, утворилися усталені колективи, що складаються з осіб різної статі та віку. Переважна частина їх працівників мають стаж роботи у зоні відчуження декілька років; значна частина з них працює з 1986–1987 рр. Дози опромінення цього персоналу складають весь можливий спектр — від фонових значень до кількох зіверт. Визначаючи стан здоров'я персоналу, що працює в зоні відчуження, особливості та механізми формування серед різних груп цього контингенту патологічних зрушень і їх залежність від дози опромінення та порівнюючи показники, що вивчалися із такими у аналогічних контрольних групах, де дія радіаційного фактора була відсутньою, з'явилася можливість виявлення інтегрального показника, який характеризує ступінь радіорезистентності людини.

Для вирішення проблеми насамперед необхідно було визначити напрямок пошуку цього показника. Для цього було проведено ретельний аналіз післяаварійної захворюваності серед різних категорій потерпілих від аварії. Крім даних, наведених у наукових літературних джерелах, використовували результати власних досліджень, виконаних за розробленою нами методикою, яка дозволяє видокремлювати внесок радіаційного фактора у загальносоматичну захворюваність, що спостерігається серед населення радіаційно забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС територіях. Суть методики викладена у розроблених нами та опублікованих методичних рекомендаціях [1].

Як було виявлено в результаті аналізу даних по захворюваності потерпілих від аварії, одне з перших рангових місць належить патології серцево-судинної системи та систем її регуляції, однією з яких є вегетативна нервова система [2].

Відомо, що система кровообігу відіграє велику роль у найрізноманітніших складно організованих і взаємопов'язаних реакціях організму. Вона забезпечує киснем і поживними речовинами органи і тканини, бере участь у виведенні продуктів обміну в тісному взаємозв'язку з іншими функціями організму: обміном речовин, терморегуляцією, диханням, виділенням тощо. При будь-яких патологічних станах спостерігаються порушення загальних чи локальних механізмів гемодинаміки. У зв'язку з цим, з огляду на тісний зв'язок системи кровообігу з іншими системами організму, вона є універсальним індикатором різних порушень в організмі. Широкий діапазон пристосувальних реакцій цієї системи до постійно змінюваного зовнішнього та внутрішнього середовищ забезпечується досконалою та гнучкою регуляцією з боку центральної нервової системи, а також гуморальних механізмів. Функціонування системи кровообігу з її складним апаратом керування органічно вплітається в конструкцію адаптаційних реакцій цілісного організму, завдяки багатоповерховій ієрархії регуляторних механізмів, в якій можна виділити дві ланки: керуючу, що включає центральну і вегетативну нервові системи, і гуморально-гормональні підсистеми та узгоджувальну, яка включає вісцеральні системи. При цьому нервовий канал управління забезпечує оперативне реагування серця на зовнішні впливи, готуючи його до сприйняття більш детальних і конкретних впливів гуморального каналу, які виконують переважно стабілізуючі функції. Узгоджувальна ланка, до якої входить система кровообігу, вирішує задачу пошуку оптимального стану внутрішнього середовища відповідно до тих критеріїв, що були задані керуючими ланками.

Саме завдяки високій чутливості системи кровообігу до зовнішніх впливів, універсальності її функцій, а також виявленій нами дозозалежності її патологічних станів було обрано саме цю систему разом із системами її регуляції для пошуку інтегрального показника, що характеризує індивідуальну радіорезистентність людини.

З цією метою необхідно було вивчити особливості індивідуальної реакції серцево-судинної та вегетативної нервової систем на тривалу дію радіаційного фактора. Для цього нами було розроблено і застосовано автоматизований комплекс, який дозволяє експресно тестувати

функціональний стан системи кровообігу та її регуляторних систем [3]. Розроблений комплекс є гранично простим, дешевим і може застосовуватися у будь-якій клініці чи медичному пункті. Для тестування застосовували функціональний степ-тест із двома підйомами на сходинки. Обстежуваним пропонували зростаюче субмаксимальне триступеневе навантаження, тривалістю по 4 хв. на кожний ступінь, з 4-хвилинними інтервалами відпочинку між окремими ступенями. Це гарантувало адекватну реакцію на навантаження, контроль за об'єктивним станом обстежуваного, вимірювання пульсу і артеріального тиску та безпеку проведення тесту відповідно до вимог ВООЗ. Загальна тривалість тесту становила 35 хв.

У стані спокою, на трьох ступенях навантаження, на першій, п'ятій та десятій хвилинах відновлення вимірювали пульс та артеріальний тиск, після чого за спеціально розробленою програмою на комп'ютері розраховували значення десяти кардіогемодинамічних показників (частота серцевих скорочень, систолічний тиск, діастолічний тиск, ударний об'єм, пульсовий тиск, хвилинний об'єм крові, серцевий індекс, периферичний опір судин, вегетативний індекс та середній динамічний тиск), шести показників кардіоритму (математичне очікування тривалості серцевого циклу, дисперсія тривалості серцевого циклу, коефіцієнт варіації серцевого циклу, варіаційний розмах тривалості серцевого циклу, амплітуда моди та індекс напруження), а також максимальне споживання кисню. За розрахованими показниками визначали фізичний стан, працездатність, функціональний стан серцево-судинної системи, функціональний стан вегетативної нервової системи, а також робили попередні оціночні діагностичні висновки. При цьому у якості критеріїв для оцінки окремих станів регулюючих систем нами запропоновано вважати сумарний ефект регуляції, функцію автоматизму синусового вузла, стан вегетативного гомеостазу, стійкість регуляції й активність підкіркових нервових центрів. Функціональна схема обстеження наведена на рис. 25.47.



Рисунок 25.47 — Функціональна схема, що демонструє методику автоматизованої експрес-діагностики стану серцево-судинної та вегетативної нервової систем

За даною методикою було обстежено 218 осіб (146 чоловіків та 72 жінки) віком від 19 до 64 років. Серед них 169 осіб (121 чоловік та 48 жінок різного віку) представляли персонал, що тривалий час працює вахтовим способом у зоні відчуження. Значна частина цих осіб впродовж двох років пройшли неодноразове обстеження, що дозволило нам простежити динаміку адаптивних змін за умов дії факторів зони відчуження. Сумарні дози опромінення у персоналу зони відчуження становили від 0,004 до 13,1 Зв. 49 осіб (25 чоловіків та 24 жінки) різного віку складали контрольну групу. Це були пересічні люди — мешканці м. Львова, які не проходили спеціального медичного відбору і практично не зазнали додаткового (надфонового) опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи. Рандомізацію обстежуваних за віком не проводили у зв'язку з недостатньою чисельністю вибірок.

Стосовно доз опромінення слід зазначити наступне. Дози, величина яких становила 0,5 Зв та менше, брали із індивідуальних дозиметричних карт. Менш достовірними є відомості про дози опромінення понад 0,5 Зв. Оскільки у переважній більшості випадків з відомих причин ці дози зумисне не вимірювалися і офіційно не фіксувалися, нами проводилося спеціальне анкетування "високодозників", за результатами якого складали маршрутні листи і за значеннями реальних дозових полів та часу виконання роботи за даних умов розрахунковим методом визначали ефективні дози опромінення. Безумовно, ці дози є оціночними і потребують верифікації. У двох осіб-високодозників дози верифіковані за цитогенетичним FISH-методом [4].

Усі обстежувані за вегетативним гомеостазом були попередньо розбиті на 4 групи: симпатотоніки, нормотоніки, ваготоніки та особи з нестабільним вегетативним гомеостазом. За показник, який у першому наближенні дозволяє розподілити людей на групи, вважали вегетативний індекс (індекс Кердо) [3], який визначали у стані спокою та на 10-й хвилині відновлення після фізичного навантаження і приймали середнє значення.

У межах зазначених груп обстежуваних розбивали на "високодозові" з дозою опромінення понад 1 Зв, "середньодозові" з дозою опромінення від 0,05 Зв до 1 Зв та "низькодозові" з дозою опромінення менше 0,05 Зв. Чисельність різних груп обстежуваних наведено у табл. 25.14, 25.15. Табл. 25.16 демонструє деякі узагальнені показники здоров'я обстежуваних осіб.

Таблиця 25.14— Чисельність різних категорій обстежуваного опроміненого персоналу

	Чоловіки				Жінки			
	Ефективна доза, Зв							
	< 0,05	0,05≤0,99	≥1	Усі опромінені	< 0,05	0,05≤0,99	≥1	Усі опромінені
Симпатотоніки	9	8	3	20	5	3	0	8
Нормотоніки	5	19	5	29	12	4	0	16
Ваготоніки	10	24	9	43	8	2	1	11
Змішаний тип	11	16	2	29	7	5	1	13

Таблиця 25.15 — Чисельність різних категорій обстежуваних із групи порівняння

	Чоловіки	Жінки
Симпатотоніки	14	12
Нормотоніки	6	4
Ваготоніки	1	3
Змішаний тип	4	5

Таблиця 25.16 — Деякі узагальнені показники стану здоров'я обстежуваних осіб (%)

Вегетативний гомеостаз		Фізичний стан		Тип кровообігу				Наявність патологічних станів системи кровообігу	
		відмінний та добрий	поганий	гіперкінетичний	еукінетичний	гіпокінетичний	змішаний	преморбідні	патологічні
Чоловіки									
Симпатотоніки	персонал	46,0	16,5	71,0	16,5	12,5	–	21,0	17,0
	контроль	57,0	–	57,0	36,0	7,0	–	43,0	29,0
Нормотоніки	персонал	23,0	19,0	33,0	52,0	15,0	–	21,0	31,0
	контроль	67,0	–	50,0	50,0	–	–	17,0	33,0
Ваготоніки	персонал	21,0	26,0	11,0	39,0	47,0	3,0	34,0	47,0
	контроль	*дані недостовірні (n = 1)*							
Змішаний тип	персонал	30,0	10,0	33,0	31,0	36,0	–	44,0	19,0
	контроль	30,0	–	75,0	25,0	–	–	–	25,0
Жінки									
Симпатотоніки	персонал	62,5	25,0	50,0	12,5	25,0	12,5	75,0	25,0
	контроль	64,0	–	100,0	–	–	–	14,0	21,0
Нормотоніки	персонал	55,0	–	60,0	20,0	20,0	–	15,0	20,0
	контроль	75,0	–	–	75,0	25,0	–	75,0	–
Ваготоніки	персонал	25,0	25,0	8,0	25,0	67,0	–	33,0	42,0
	контроль	66,0	–	–	–	100,0	–	33,0	33,0
Змішаний тип	персонал	36,0	12,0	41,0	29,0	18,0	12,0	24,0	18,0
	контроль	50,0	–	50,0	33,0	17,0	–	67,0	17,0

З наведених даних слідує, що серед персоналу зони відчуження (чоловіки) чітко простежується наступне:

1. У послідовності симпатотоніки-нормотоніки-ваготоніки зменшується у відсотковому відношенні кількість осіб з відмінним та добрим фізичним станом.

2. Відповідно зростає питомий вміст осіб із поганим фізичним станом.

3. У цій же послідовності зростає питома кількість діагностованих преморбідних та патологічних станів серцево-судинної системи.

4. Змінюється тип кровообігу: у симпатотоніків переважає гіперкінетичний тип; у нормотоніків — еукінетичний, а у ваготоніків — гіпокінетичний.

У жінок ці закономірності простежуються не так чітко, очевидно, завдяки недостатнім виборкам обстежуваних груп.

Водночас, абсолютна чисельність обстежуваного персоналу зростає у послідовності симпатотоніки-нормотоніки-ваготоніки; у контролі ж спостерігається зворотня картина.

Особливу увагу звертає на себе наявність у різних групах персоналу осіб, що отримали сублетальні дози (понад 2,5 Гр) і продовжують працювати. Серед чоловіків-симпатотоніків є одна така особа, що становить 4% від чисельності групи; серед нормотоніків — 4 особи (8,3%); серед ваготоніків — 5 осіб (8,1%) і серед змішаного типу — одна особа, що має поганий фізичний стан (1,9%). Безумовно, усі вони відносяться до радіорезистентних. Серед жіночого контингенту по одній радіорезистентній особі є серед ваготоніків та серед змішаного типу реакції ВНС, причому у другому випадку спостерігається поганий фізичний стан.

Пояснити виявлені особливості можливо лише проаналізувавши можливі механізми адаптації до умов зони відчуження.

Проведений нами аналіз показав, що для осіб із групи контролю, які постійно мешкають і працюють поза зоною відчуження, характерним є переважання симпатичних, ерготропних механізмів, як то: відносно висока активність симпатоадреналової системи на периферії при малій участі вищих механізмів регуляції; низька активність холінергічної системи. Адекватна реакція систем регуляції на фізичне навантаження супроводжується підвищенням адренергічних регуляторних впливів при помірній активізації вищих підкіркових центрів управління.

Водночас нами виявлено, що для переважної більшості осіб, які працюють у зоні відчуження, процеси адаптації до нових умов існування ідуть шляхом посилення холінергічних впливів, що відображається у стрімкому зсуві індексу Кердо у бік зменшення та посиленні ролі вагусного каналу регуляції. При цьому гіперкінетичний тип кровообігу змінюється на еу- та гіпокінетичний. Іншими словами, особи переходять із групи симпатотоніків у групи нормотоніків та ваготоніків. Це підтверджується співставленням співвідношення симпатотоніки: нормотоніки: нестабільний вегетативний гомеостаз: ваготоніки серед персоналу зони відчуження та контрольними групами, які формувалися без спеціального добору випадковим способом.

Отже, у чоловічій контрольній групі ці співвідношення (за абсолютними величинами) складають ряд 14:6:4:1, а серед чоловічої когорти зони відчуження 20:29:29:43. Для жіночих контингентів ці співвідношення мають вигляд: для контролю — 12:5:4:3 та для персоналу — 8:13:16:11.

Значно інтенсивніший зсув у бік ваготонії серед чоловіків, порівняно з жінками, можна пояснити більшою інтенсивністю процесів адаптації у них у зв'язку зі значно вищими дозами опромінення. Аналіз отриманих нами результатів показав, що ці адаптаційні процеси у більшості випадків не є позитивним явищем, оскільки вони найчастіше переходять у так звану патологічну адаптацію, тобто призводять до різноманітних патологічних та преморбідних станів.

Дослідження таких інтегральних показників, як фізичний стан індивідуума та функціональні стани серцево-судинної та вегетативної нервової систем у їх поєднанні з величиною дози опромінення відкрило реальну можливість наблизитися на методичному рівні до вирішення проблеми оцінки індивідуальної радіорезистентності людини.

З цією метою ми на базі проведених у зоні відчуження досліджень стану серцево-судинної та вегетативної нервової систем серед персоналу з різними дозовими навантаженнями запропонували інтегральний показник, який залежить від дози опромінення і об'єктивно відображає ступінь порушення гомеостазу. Цей показник, який ми умовно назвали "індекс здоров'я" враховує фізичний стан індивідуума та функціональний стан його системи кровообігу і регуляторних систем. Загальноприйнятим показником, який адекватно відображає фізичний стан людини є максимальне споживання кисню. Оскільки значення цього показника залежить від віку людини, його, для використання у визначенні "індексу здоров'я", нормували на один певний вік. Його реальні значення лежать у межах 20–59 мл/кг. Функціональний стан серцево-судинної системи визначали у балах за десятьома параметрами кардіогемодинаміки згідно з розробленою методикою тестування системи кровообігу [3]. Значення цього показника знаходиться у межах 50–127. І, насамкінець, функціональний стан вегетативної нервової системи, згідно зі згаданою методикою, визначали за п'ятьма показниками (сумарний ефект регуляції, функція автоматизму, вегетативний гомеостаз, активність підкіркових центрів та стійкість регуляції) визначених у стані спокою, на кожному із трьох ступенів навантаження, на 1-й, 5-й та 10-й хвилинах відновлення. На основі експертної оцінки отриманих результатів визначали коефіцієнт, який відображає внесок стану вегетативної нервової системи у загальний індекс здоров'я. Значення цього коефіцієнту знаходиться у межах 0,5–1,0.

Очевидно, загальний "індекс здоров'я" може бути описаний добутком згаданих вище показників фізичного стану, функціонального стану серцево-судинної системи та функці-

онального стану вегетативної нервової системи. Водночас зауважимо, що перемноживши перші два множники, отримаємо величину, що лежить у межах 1000–7500, що не зовсім зручно для практичного використання. Тому верхній діапазон ми розбивали на 100 і описували його новими значеннями, що змінюються у межах 0,1–10,0. Значення добутку показників, що характеризують фізичний стан індивідуума та функціональний стан його серцево-судинної системи (з урахуванням модифікації діапазону) перемножували на коефіцієнт, що характеризує стан вегетативної нервової системи і отримували значення інтегрального показника — "індексу здоров'я". Враховуючи, що показник максимального споживання кисню у жінок дорівнює 0,825 цього показника у чоловіків, при визначенні "індексу здоров'я" для жінок його розраховане значення ділили на 0,825.

Для подальшого визначення індивідуальної радіорезистентності визначали математичний вигляд залежності "індексу здоров'я" від дози опромінення. З цією метою для кожної групи обстежуваних, сформованої за дозою опромінення та статтю, розраховували середню дозу опромінення та "індекс здоров'я", після чого будували графіки залежності "індексу здоров'я" від дози. Виявилося, що цей інтегральний показник для осіб різної статі та з різним вегетативним гомеостазом має чітку залежність від логарифму дози опромінення (рис. 25.48, 25.49).

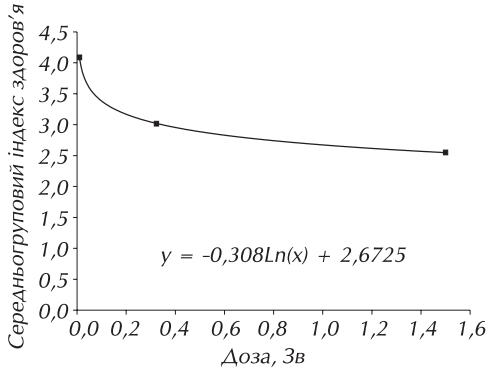


Рисунок 25.48 — Залежність "індексу здоров'я" від дози серед чоловіків-симпатотоніків

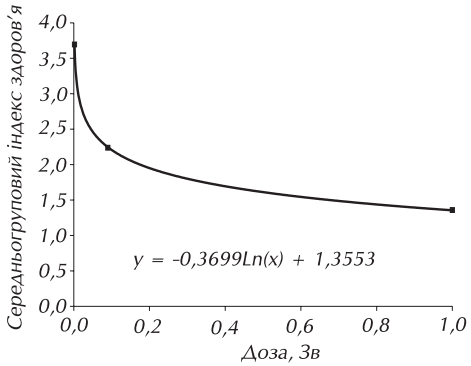


Рисунок 25.49 — Залежність "індексу здоров'я" від дози серед жінок-симпатотоніків

Той факт, що виявлено логарифмічну залежність, підтверджує, що відповідь інтегруючих систем організму на пролонговане опромінення у малих дозах є нелінійною, оскільки у цілісному організмі задіяні складні механізми ініціювання і репарації ушкоджень та адаптації до нових умов існування.

Надалі розраховували теоретичні значення "індексу здоров'я" Для цього у вирази, що описують його залежність від дози, підставляли значення реальних доз для кожного індивідууму. І, насамкінець, безпосередньо оцінювали величину індивідуальної радіорезистентності. Її характеризує відношення індивідуального "індексу здоров'я", усередненого по декількох обстеженнях, до його теоретичного значення для тієї ж особи.

Якщо за коридор норми прийняти відхилення від теоретичного значення на 10% у ту чи іншу сторону, то усі випадки, коли це співвідношення перевищуватиме значення 1,1 характеризуватимуть радіорезистентних осіб, а значення, менші за 0,9 — радіочутливих.

При цьому чим більше це співвідношення відхиляється від одиниці у ту чи іншу сторону, тим більш радіорезистентною чи радіочутливою є особа. Для осіб із групи контролю при розрахунку теоретичних значень індексу здоров'я слід у формули підставляти значення доз опромінення від природного фону з урахуванням можливого опромінення техногенно підсиленими джерелами. Приклад визначення радіорезистентності наведено у табл. 25.17.

Таблиця 25.17 — Результати визначення радіорезистентності серед чоловіків-симпатотоніків

Код обстежуваного	Доза, Зв	Доза, Зв (середньогрупова)	Дата обстеження	Вік	$K_{павнс}$	$K_{фізіол*фіз}$	$ІЗ_і$	$ІЗ_{іс}$	$ІЗ_{сг}$	$ІЗ_т$	$ІЗ_{іс}/ ІЗ_т$	Радіочутливість
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
D ≥ 1,00 Зв												
h0060	2,500	1,500	21.04.94	29	0,60	5,1	3,06	3,035	2,45	2,3903	1,27	RR
			14.05.95	30	0,70	4,3	3,01					
h0043	1,000		24.03.94	39	0,65	3,6	2,34	2,08		2,6725	0,78	RCH
			12.08.94	39	0,55	3,3	1,82					
h0138	1,000		06.05.95	42	0,75	3,0	2,25	2,25		2,6725	0,84	RCH
0,05 ≤ D < 1,00 Зв												
h0036	0,800	0,323	21.03.94	41	0,85	5,5	4,68	4,54	3,02	2,7412	1,66	RR
			09.06.94	42	0,80	3,9	3,12					
			07.09.94	42	0,95	4,7	4,47					
			10.03.95	42	1,00	5,9	5,90					
h0010	0,500		20.01.94	58	0,75	3,0	2,25	2,53		2,8860	0,87	RCH
			22.02.94	58	0,80	3,5	2,80					
h0124	0,300		13.08.94	54	0,90	3,8	3,42	3,42		3,0433	1,12	RR
h0005	0,250		19.01.94	45	0,85	4,1	3,49	3,49		3,0995	1,12	RR
h0113	0,200		08.07.94	55	0,50	3,1	1,55	1,55		3,1682	0,49	RCH
o0002	0,160		03.08.94	42	0,80	3,4	2,72	2,72		3,2369	0,84	RCH
h0148	0,050		01.05.95	58	0,80	3,6	2,88	2,88		3,5952	0,80	RCH
D < 0,05 Зв												
c0002	0,040	0,0101	23.02.95	45	0,60	5,6	3,36	3,36	4,09	3,6639	0,92	N
h0093	0,020		11.06.94	23	0,70	4,9	3,43	3,43		3,8774	0,88	RCH
r0004	0,010		08.03.95	33	0,85	6,0	5,10	5,10		4,0909	1,25	RR
o0011	0,005		09.08.94	22	0,65	5,3	3,45	3,45		4,3044	0,80	RCH
h0098	0,002		13.06.94	29	0,75	5,6	4,20	4,20		4,3731	0,96	N
t0001	0,002		13.02.96	19	0,85	3,9	3,32	3,32		4,3731	0,76	RCH
h0117	0,001		13.07.94	30	0,60	6,3	3,78	3,78		4,3731	0,86	RCH
h0157	0,001		17.01.96	19	0,80	7,6	6,08	6,08		4,3731	1,39	RR
Контроль												
k0003	0,000	0,000	09.03.94	25	0,50	4,3	2,15	2,15	3,50	4,3731	0,49	RCH
k0006	0,000		14.03.94	19	0,75	4,8	3,60	3,60		4,3731	0,82	RCH
k0007	0,000		14.03.94	56	0,75	3,7	2,78	2,78		4,3731	0,63	RCH
k0008	0,000		15.03.94	27	0,85	3,8	3,23	3,23		4,3731	0,74	RCH
k0011	0,000		16.03.94	41	0,90	4,6	4,14	4,14		4,3731	0,95	N
k0012	0,000		17.03.94	29	0,75	5,5	4,13	4,13		4,3731	0,94	N
k0018	0,000		08.04.94	37	0,70	4,5	3,15	3,15		4,3731	0,72	RCH
k0019	0,000		08.04.94	40	0,90	5,7	5,13	5,13		4,3731	1,17	RR
k0023	0,000		11.04.94	32	0,70	5,6	3,92	3,92		4,3731	0,90	N
k0039	0,000		28.06.94	39	0,90	6,0	5,40	5,40		4,3731	1,23	RR
k0041	0,000		30.06.94	45	0,70	3,6	2,52	2,52		4,3731	0,58	RCH
k0042	0,000		11.07.94	21	0,55	5,5	3,03	3,03		4,3731	0,69	RCH
k0049	0,000		27.07.94	39	0,80	3,4	2,72	2,72		4,3731	0,62	RCH
k0053	0,000		18.10.95	64	0,80	3,9	3,12	3,12		4,3731	0,71	RCH

Примітки. $K_{павнс}$ — коефіцієнт, що враховує функціональний стан ВНС; $K_{фізіол*фіз}$ — добуток коефіцієнтів, що описують фізичний стан та функціональний стан ССС; $ІЗ_і$ — індивідуальний індекс здоров'я, визначений по одному обстеженню; $ІЗ_{іс}$ індивідуальний індекс здоров'я, усереднений по декількох обстеженнях; $ІЗ_{сг}$ — середньогруповий індекс здоров'я; $ІЗ_т$ — індекс здоров'я, розрахований теоретично, виходячи з індивідуальної дози опромінення; RCH — радіочутливість підвищена; N — радіочутливість нормальна; RR — радіочутливість знижена

Аналізуючи дозові залежності “індексу здоров’я”,за крутизною спаду кривих, ми дійшли висновку, що за вегетативним гомеостазом найбільш радіочутливими є симпатотоніки, а найбільш радіорезистентними — ваготоніки. Непрямим підтвердженням цьому також можна вважати те, що серед симпатотоніків найменша кількість як в абсолютному, так і у відсотковому відношенні “високодозників”. За статтю — жінки є більш радіочутливими, ніж чоловіки.

Перед тим, як перейти до формулювання критеріїв добору осіб для виконання радіаційно небезпечних робіт з мінімальною шкодою для здоров’я, слід вказати на доцільність відмови від виконання радіаційно небезпечних робіт вахтовим способом, оскільки нами переконливо з’ясовано, що це негативно впливає на стан здоров’я навіть за відсутності опромінення.

На підставі проведених досліджень критерії добору осіб для виконання робіт у радіаційно небезпечних умовах з мінімальною шкодою для здоров’я можна сформулювати наступним чином [5].

1. Заборонити роботу в інтенсивних радіаційних полях жінкам у зв’язку з їх вищою, порівняно з чоловічим контингентом, радіочутливістю. Винятки можуть складати медпрацівники, що здійснюють безпосередній медичний нагляд.

2. При проходженні загальної медкомісії на предмет професійної придатності для роботи з джерелами іонізуючих випромінювань, слід повністю виключити можливість працювати в інтенсивних радіаційних полях особам, у яких виявлена будь-яка хронічна чи гостра патологія (крім стоматологічних захворювань). Для цього необхідно внести відповідні зміни у Перелік захворювань, що є протипоказаними для роботи в особливо шкідливих умовах праці.

3. Обов’язковим має бути тестування серцево-судинної системи та систем її регуляції з використанням навантажувальних тестів на предмет виявлення її патологічних та преморбідних станів, оцінки індивідуальної радіорезистентності та визначення інших прогностичних параметрів.

4. Не допускати до роботи в інтенсивних радіаційних полях осіб, у яких при функціональному тестуванні серцево-судинної системи виявлені патологічні або преморбідні стани.

5. Обмежити добір для роботи в інтенсивних радіаційних полях симпатотоніків, за винятком радіорезистентних осіб з відмінним фізичним станом та еукінетичним типом кровообігу. Як виняток, у випадку високого ступеня радіорезистентності, можна добирати осіб з гіперкінетичним типом кровообігу.

6. Перевагу при доборі надавати нормотонікам та особам зі змішаним типом вегетативної нервової системи з підвищеною і нормальною радіорезистентністю, відмінним і добрим фізичним станом та еукінетичним типом кровообігу.

7. Із числа ваготоніків допускається добирати лише осіб з відмінним та добрим фізичним станом, еу- та гіпокінетичним типом кровообігу і високим ступенем радіорезистентності.

8. В усіх випадках добору стан регуляторних систем не може бути перенапруженим.

Насамкінець, слід сформулювати рекомендації щодо визначення індивідуальних термінів безпечного виконання робіт у інтенсивних радіаційних полях.

1. Усі без винятку особи, працюючі в інтенсивних радіаційних полях, повинні перебувати під постійним медичним наглядом з періодичним тестуванням серцево-судинної системи та систем її регуляції з використанням навантажувальних тестів.

2. Результати усіх обстежень обов’язково повинні відображатися у медичних картках.

3. Для всіх осіб, які вперше поступили на роботу в інтенсивних радіаційних полях, перше повторне тестування необхідно проводити через 1 місяць роботи. Негативні результати цього тестування не можуть слугувати приводом для відсторонення працівника від роботи з джерелами іонізуючих випромінювань. Вони необхідні лише фахівцям для простеження

динаміки формування адаптивної відповіді. На цьому етапі може часто спостерігатися перенапруження регуляторних систем, що є цілком закономірним проявом формування адаптивної відповіді на нові умови.

4. Надалі тестування необхідно проводити 1 раз на квартал. Рішення про відсторонення від виконання радіаційно небезпечних робіт слід приймати не раніше ніж по закінченні 4-го обстеження (через 7 місяців з моменту прийому на роботу) за винятком виявлення при більш ранніх обстеженнях наявності серйозних патологічних станів.

5. У подальшому достатньою підставою для відсторонення від робіт з джерелами іонізуючих випромінювань слід вважати:

- погіршення фізичного стану до задовільного з одночасною появою патологічних чи преморбідних станів;
- погіршення фізичного стану до задовільного при постійному перенапруженні регуляторних систем;
- поява патологічних чи преморбідних станів, що супроводжується постійним перенапруженням регуляторних систем при незмінному фізичному стані;
- неухильне погіршення фізичного стану, виявлене у динаміці обстежень (наприклад: відмінний→добрий→задовільний) з одночасним зростанням напруженості роботи регуляторних систем чи без такого;
- при появі преморбідних станів без погіршення фізичного стану та роботі регуляторних систем у нормальному режимі рішення слід приймати після наступного обстеження;
- осіб з гіперкінетичним типом кровообігу слід взяти під окремий контроль, оскільки серед цього контингенту зростає ризик патологічної адаптації;

6. При комплексному вирішенні питання добору осіб для роботи в інтенсивних радіаційних полях слід обов'язково звернути увагу на необхідність надання гарантій відстороненим від робіт особам щодо їх реабілітації за рахунок держави або виконавця робіт-генпідрядника в санаторно-курортних (а при необхідності — в лікувальних) закладах до повного відновлення фізичних кондицій.

7. При нормативно-правовому урегулюванні питання професійного добору осіб для виконання робіт в інтенсивних радіаційних полях необхідно усі питання, що стосуються трудових відносин, узгодити з Кодексом законів України про працю і, при необхідності, ініціювати внесення у Кодекс необхідних змін.

Висновки

1. В результаті проведення спеціальних досліджень у зоні відчуження ЧАЕС нами вперше досягнуто розв'язання нової наукової проблеми, що полягає у розробці та практичній реалізації на підставі використання комплексу показників, що описують фізичний стан особи, функціональні стани її серцево-судинної та вегетативної нервової систем, науково-методичних засад оцінки індивідуальної радіорезистентності людини, професійного добору осіб для роботи в радіаційно небезпечних умовах та їх персоніфікованого захисту.

2. Розроблено автоматизовану експрес-методику оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та систем її регуляції, що характеризується високою чутливістю, багатопараметральністю, надійністю та простотою реалізації при невеликій вартості, доступності і можливості її застосування для проведення скринінгових обстежень.

3. За допомогою розробленої методики в осіб, які впродовж різних термінів та за різних дозових навантажень працювали в зоні відчуження ЧАЕС, визначено їх фізичний стан та функціональні стани серцево-судинної і вегетативної нервової систем. У осіб, які працювали за великих дозових навантажень, ці параметри визначено в динаміці.

4. Вивчено особливості адаптації до умов зони відчуження осіб з різним вегетативним гомеостазом. Адаптація відбувається шляхом посилення холінергічних впливів і зсувом індексу Кердо у бік ваготонії. Водночас зростає кількість преморбідних і патологічних станів, що свідчить про переважання патологічної адаптації. Кількість осіб із задовільною адаптацією не перевищує 23% від загальної чисельності.

5. В осіб з патологічною адаптацією серед преморбідних станів часто діагностуються соматоформна вегетативна дисфункція та компенсована серцево-судинна недостатність, а серед патологічних станів — декомпенсована серцево-судинна недостатність і, дещо рідше — гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця.

6. За показниками, що характеризують фізичний стан особи та функціональні стани її серцево-судинної та вегетативної нервової систем, запропоновано єдиний критерій — "індекс здоров'я" — ступінь відхилення якого від норми характеризує індивідуальну радіорезистентність людини. Визначено індивідуальну радіорезистентність усіх обстежуваних. Кількісно встановлено дозові залежності "індексу здоров'я" для осіб з різним типом вегетативного гомеостазу та різної статі.

7. За отриманими результатами обстежень визначено критерії добору осіб для роботи в інтенсивних радіаційних полях з мінімальною шкодою для здоров'я. Перевагу при цьому слід надавати радіорезистентним нормотонікам з еукінетичним типом кровообігу.

8. Запропоновано науково обгрунтований перелік умов та показників, які визначають індивідуальні безпечні терміни роботи у підвищених радіаційних полях.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гриджук М.Ю., Дрозд І.П., Серкіз Я.І.* Визначення внеску радіаційно індукованої компоненти у захворюваність населення, що мешкає на забруднених радіонуклідами територіях: Методичні рекомендації. — К., 2001. — 18 с.
2. *Гриджук М.Ю., Бебешко В.Г., Дрозд І.П., Серкіз Я.І.* Розробка системи критеріїв професійного добору осіб з урахуванням індивідуальної радіочутливості для роботи у радіаційно-небезпечних умовах та визначення персоніфікованих термінів безпечного виконання робіт // Гігієна населених місць. — 2005. — Вип. 45. — С. 291–299.
3. Автоматизированная экспресс-методика определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы и систем ее регуляции: Методические рекомендации / *И.О. Мукалов, С.А. Масальская, И.П. Дрозд и др.* — К., 2001. — 32 с.
4. *Sevankaev A., Lloyd D., Edwards A., Moiseenko V.* High exposures to radiation received by workers inside the Chernobyl Sarcophagus // Radiation Protection & Dosimetry. — 1995. — Vol. 59, № 2. — P. 85–91.
5. *Гриджук М.Ю., Бебешко В.Г., Дрозд І.П., Серкіз Я.І.* Розробка системи критеріїв професійного добору осіб для роботи у радіаційно небезпечних умовах та визначеня персоніфікованих термінів безпечного виконання робіт // Пробл. радиац. мед. радиобиол. — К., 2005. — С. 535–545

(М.Ю.Гриджук)
Медичне управління Дніпровської райдержадміністрації м. Києва

Розділ 26

РЕАЛІЇ ТА ЗАХОДИ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ АВАРІЇ

26.1. НОРМИ ХАРЧУВАННЯ ДЛЯ ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Дослідження медичних аспектів наслідків Чорнобильської катастрофи є надзвичайно актуальним через пізню реалізацію біологічних ефектів дії іонізуючого опромінення.

Медичні проблеми, викликані аварією на ЧАЕС, не мають аналогів у світі і відрізняються від інших випадків масового опромінення людей чисельністю постраждалих, складністю джерел опромінення, наявністю комплексу несприятливих чинників нерадіаційного походження.

У зв'язку із зазначеним, а також зі складністю соціально-економічних та екологічних обставин, що склались в Україні, виникла необхідність в перегляді діючих та науковому обґрунтуванні нових норм харчування для осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Проект норм підготовлено на виконання п. 14 ст. 20, п. 6 ст. 21, ст. 29 Закону України "Про статус та соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи" (796-12) та з метою приведення наборів продуктів харчування для громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи у відповідність до "Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії" (затверджених наказом МОЗ України від 18.11.99 № 272 (реєстрація в Мінюсті від 2 грудня 1999 р. № 834/4127), з урахуванням раніше розроблених Рекомендованих наборів харчових продуктів для населення України, Постанови Кабінету Міністрів України від 14 квітня 2000 р. № 656 "Про затвердження наборів продуктів харчування, наборів непродовольчих товарів та наборів послуг для основних соціальних і демографічних груп населення" та на основі висновків багаторічного вивчення фактичного харчування населення, яке постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи та відповідно до проекту постанови Кабінету Міністрів України "Про Порядок виплати часткової компенсації вартості продуктів харчування для громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи", розробленого Міністерством праці та соціальної політики України, а також з урахуванням положень раціонального та повноцінного харчування.

При розробці продуктових наборів для зазначеної категорії осіб застосована теоретична модель, яка ґрунтується на наукових знаннях про мінімальні потреби різних категорій населення в основних харчових речовинах та енергії. При цьому, виходили із усередненої потреби населення даного віку без урахування статі, професії, фізичного навантаження, пори року тощо.

Щодо коефіцієнтів фізичної активності, слід зазначити, що не були застосовані такі показники для IV-ї та V груп інтенсивності праці, так як такої категорії працівників серед зазначених категорій населення зараз не виявлено.

Окрім того, в сучасних умовах в Україні комп'ютеризація та механізація трудових процесів призвела до зменшення енергетичних трат, які були раніше характерні для V групи інтенсивності праці.

Для дорослого населення розрахунки величин проводилися на масу тіла (70 кг) без урахування статі.

Нагальної потреби на сьогодні у перегляді чинних додаткових норм продуктів харчування у стаціонарах спеціалізованих лікувальних закладів (відділень), лікувально-курортних закладах (додаток 1 до постанови Кабінету Міністрів України від 21.05.92 р. № 258), вагітних жінок, і жінок, які годують дітей (додаток 6 до зазначеної постанови), немає, так як діючі нормативи були розроблені з урахуванням усіх вимог до лікувально-профілактичних раціонів і на сьогодні в повному обсязі виконують свої лікувально-профілактичні функції у харчуванні зазначених категорій осіб, тим більше, що в цих закладах особи, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, перебувають тимчасово.

Забезпечення громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, продуктами харчування у відповідності з опрацьованими нами нормами максимально задовольнятиме фізіологічні потреби в основних харчових речовинах та енергії (білки, жири, вуглеводи та енергетичні витрати). Також, у зв'язку з несприятливими екологічними умовами, що склалися на територіях, що зазнали радіаційного впливу внаслідок Чорнобильської катастрофи, в опрацьованих нами нормах харчування набір продуктів складався так, щоб забезпечити населення достатнім рівнем вітамінів, антиоксидантів, а також рядом інших ессенціальних нутрієнтів, які, наскільки відомо, є природними чинниками захисту організму людини від перекисного окислення, а також сприяють відновленню фізіологічних процесів систем і органів організму людини, котрі змінюються під дією чинників фізичної, хімічної та біологічної природи (табл. 26.1–26.6).

Таблиця 26.1 — Набір продуктів харчування для громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, відповідно до фізіологічних потреб в основних харчових речовинах та енергії (фізіологічні норми) (на одну особу на місяць)

Найменування основних продуктів харчування	Групи населення (вік, роки)						
	діти						дорослі
	від 0 до 1	від 1 до 3	від 3 до 6	від 6 до 10	від 10 до 13	від 13 до 18	від 18 і старше
М'ясо і м'ясопродукти всього, кг:	2,1	3,04	4,6	4,6	5,6	6,8	5,1
яловичина		0,53	0,7	0,7	0,75	0,77	0,64
телятина		0,53	0,7	0,7	0,75	0,77	0,64
свинина		0,53	0,625	0,57	0,6	0,75	0,64
курятина		0,53	0,7	0,7	0,75	0,77	0,64
кролятина		0,53	0,7	0,7	0,75	0,77	0,64
печінка яловича		0,08	0,3	0,3	0,75	0,77	0,64
ковбасні вироби (варені, напівкопчені)		0,125	0,375	0,375	0,54	0,6	0,64
сосиски молочні		0,2	0,375	0,375	0,54	0,625	0,325
сало, кг		-	0,065	0,125	0,18	0,25	0,325
Молоко і молокопродукти всього: у тому числі:	17,05	14,7	17,8	19,2	20,2	20,2	29
молоко незбиране, л		3,6	4,8	3,2	3,2	3,2	9,12
молоко, 2,5% жирності, л		5,0	7,9	5,9	5,9	5,9	7,6
кефір, л		3,0	3,2	6,1	6,1	6,1	7,6

Продовження табл. 26.1

Найменування основних продуктів харчування	Групи населення (вік, роки)						
	діти						дорослі
	від 0 до 1	від 1 до 3	від 3 до 6	від 6 до 10	від 10 до 13	від 13 до 18	від 18 і старше
масло вершкове, кг	0,18	0,9	1,2	1,4	1,5	1,5	0,6
сир твердий, кг		0,15	0,16	0,46	0,6	0,6	0,6
сир м'який, 9% жирності, кг	1,24	1,5	1,1	1,5	2,13	2,13	3,04
сметана, 20% жирності, кг	0,16	0,35	0,16	0,6	0,76	0,76	0,46
Сухі адаптовані молочні суміші, кг	2,7	–	–	–	–	–	–
Яйця (шт.)	15	15	30	30	30	30	15
Риба та рибопродукти всього, кг:	0,75	0,92	2,3	2,6	3,0	3,0	3,0
прісноводна		0,23	0,57	0,6	0,8	0,8	0,8
морська	0,75	0,58	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6
оселедець атлантичний нежирний		0,11	0,18	0,56	0,64	0,64	0,64
Хліб і хлібопродукти всього, кг:	0,6	3,3	5,1	6,5	9,12	12,5	7,98
хліб пшеничний формовий	0,3	1,8	2,6	3,4	3,9	5,5	3,2
хліб житній	0,3	0,9	1,6	1,9	3,9	5,5	3,2
борошно в/г	0,4	0,6	0,9	1,2	1,37	1,58	1,6
Крупи, бобові, макаронні вироби (всього), кг у т.ч.:	0,9	1,4	3,04	1,9	2,4	2,4	4,9
макаронні вироби		0,2	0,5	0,25	0,3	0,3	0,6
крупа рисова	0,2	0,2	0,6	0,36	0,4	0,4	0,95
крупа пшенична		0,2	0,6	0,3	0,4	0,4	0,95
крупа гречана	0,3	0,25	0,6	0,36	0,4	0,4	0,95
крупа вівсяна	0,2	0,25	0,6	0,36	0,4	0,4	0,95
крупа манна	0,2	0,2	0,5	0,2	0,3	0,3	0,3
бобові (квасоля)		0,05	0,5	0,08	0,1	0,1	0,16
Овочі та баштанові (всього), кг: у т.ч.:	7,95	12,16	19,76	22,8	25,8	27,1	30,5
картопля	2,55	4,56	9,12	10,64	12,16	12,8	12,8
картопляний крохмаль	0,06	0,06	0,1	0,1	0,1	0,1	0,16
капуста	1,8	1,8	2,05	2,55	2,65	2,7	3,2
буряк	1,8	0,9	1,03	1,3	1,32	1,36	1,6
морква	1,8	0,9	1,03	1,3	1,32	1,36	1,6
помідори свіжі (червень-листопад)		0,9	1,03	1,3	1,32	1,36	1,6
огірки свіжі (червень-листопад)		0,9	1,03	1,3	1,32	1,36	1,62
цибуля зелена (травень-листопад)		0,15	0,15	0,3	0,3	0,32	0,32
цибуля ріпчаста		0,6	0,6	0,6	0,64	0,64	0,64
часник		0,125	0,125	0,17	0,17	0,25	0,32
кавун (серпень-листопад)		6,0	15	15	19,1	19,1	19,1
Диня (серпень-жовтень)		6,0	15	15	19,1	19,1	19,1
редиска (травень-вересень)		0,13	0,16	0,17	0,25	0,5	1,6
укріп свіжий (травень-листопад)		0,1	0,1	0,12	0,12	0,12	1,9
петрушка зелена травень-листопад		0,1	0,6	0,12	0,12	0,12	1,9
перець солодкий (липень-листопад)		0,08	0,6	0,67	0,8	0,8	1,6

Закінчення табл. 26.1

Найменування основних продуктів харчування	Групи населення (вік, роки)						
	діти						дорослі
	від 0 до 1	від 1 до 3	від 3 до 6	від 6 до 10	від 10 до 13	від 13 до 18	від 18 і старше
Плоди, ягоди та виноград, кг:	1,56	8,5	10,0	10,1	12,6	15,6	15,6
полуниця (травень-червень)		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
виноград (серпень-грудень)		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
вишня, черешня (червень-серпень)		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
абрикоси серпень-вересень)		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
сливи (серпень-вересень)		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
груші (вересень-листопад)		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
яблука		2,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
лимон		0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6
апельсин (листопад-травень)		2,0	2,0	2,0	2,5	2,5	2,5
мандарин (листопад-травень)		2,0	2,0	2,0	2,5	2,5	2,5
Банани (листопад-травень)		2,0	2,0	2,0	2,5	2,5	2,5
Соки плодово-ягідні та овочеві, л	3,0	3,8	4,6	6,1	6,1	6,1	6,1
Цукор, кг	0,9	1,52	1,52	1,9	1,9	1,9	1,9
Мед, кг	–	–	0,16	0,16	0,22	0,22	0,31
Олія, кг	0,135	0,18	0,4	0,4	0,5	0,5	0,8
Сіль, кг	0,09	0,12	0,25	0,25	0,25	0,31	0,31
Маргарин, кг							0,36
Дріжджі /грамів/	–	–	31	31	31	31	31
Чай /грамів/	3	3,2	6,2	9,3	9,3	9,3	9,3
Какао /грамів/	30	31	31	31	31	31	31
Кава ячмінна /грамів/	30	31	31	62	62	93	93
Лавровий лист/грамів/			0,31	0,62	0,62	0,62	1

Таблиця 26.2 — Норми харчування осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, в лікувально-курортних закладах

Найменування продуктів харчування	Денна норма, грамів, на одну особу віком			
	до 6 років	від 6 до 10 років	від 10 до 14 років	Старше 14 років
Хліб пшеничний	100	120	150	150
Хліб житній	50	70	100	200
Борошно пшеничне	25	35	50	50
Крохмаль	3	4	5	20
Крупи, макаронні вироби, бобові	50	60	70	100
Картопля	300	400	450	400
Овочі різні	350	450	550	500
Фрукти свіжі, цитрусові	300	400	500	300
Соки	100	150	200	250
Фрукти сухі	20	30	40	40
Горіхи	5	7	10	–
Масло вершкове	50	60	65	70

Закінчення табл. 26.2

Найменування продуктів харчування	Денна норма, грамів, на одну особу віком			
	до 6 років	від 6 до 10 років	від 10 до 14 років	Старше 14 років
Олія	10	15	20	20
Молоко	500	500	500	500
Сир	60	80	100	90
Сметана	25	30	35	40
Сир твердий	10	15	20	40
Яйця (штук)	0,75	1	1	1,5
М'ясо	125	160	200	250
Птиця	25	32	40	50
Ковбаси варені, сосиски, сардельки	10	20	26	60
Ковбаса напівкопчена	5	10	12	30
Окорок, буженина, карбонат	5	10	12	30
Рибопродукти	80	100	125	150
Мінеральна вода	–	–	–	500
Цукор	–	–	–	60
Повидло, джем, мармелад	–	–	–	40
Мед	–	–	–	20
Консерви – ікра (чорна, кетова)	–	–	–	10
Субпродукти (печінка, язик)	–	–	–	30
Пшеничні висівки	–	–	–	15
Чай	–	–	–	2
Кава, какао	–	–	–	5
Спеції	–	–	–	20

Таблиця 26.3 – Норми харчування дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, у дошкільних, загальноосвітніх, професійно-технічних навчальних закладах, коледжах (денна норма на одну дитину, грамів)

Найменування продуктів харчування	Дошкільні навчальні заклади		Загальноосвітні навчальні, професійно-технічні заклади, коледжі		
	Вікова група, років				
	1–3	від 3 до 6	від 6 до 10 років	від 10 до 14 років	старше 14 років
Хліб житній	30	60	120	130	140
Хліб пшеничний	80	120	55	80	80
Борошно пшеничне	20	32	15	20	25
Крохмаль	3	4	4	5	54
Крупи, бобові, макаронні вироби	40	50	30	45	45
Картопля	150	220	250	300	350
Овочі різні	250	300	250	300	300
Фрукти свіжі, цитрусові	100	150	150	200	250
Соки	50	100	150	150	200
Фрукти сушені	10	10	15	15	15
Кондитерські вироби	15	20	20	25	25
Цукор	40	50	35	40	40
Мед, продукти з меду	3	5	5	7	7
Масло вершкове	25	30	30	35	35
Олія	8	10	8	8	10
Сало	1	2	2	3	3

Закінчення табл. 26.1

Найменування продуктів харчування	Дошкільні навчальні заклади		Загальноосвітні навчальні, професійно-технічні заклади, коледжі		
	Вікова група, років				
	1–3	від 3 до 6	від 6 до 10 років	від 10 до 14 років	старше 14 років
Яйця, штук	1/2	1/2	1	1	1
Молоко, кисломолочні продукти	450	500	250	300	400
Сир кисломолочний	50	50	40	50	60
Сир твердий	5	5	10	15	15
Сметана	15	15	15	20	20
М'ясо, м'ясопродукти	100	120	130	160	200
Риба, рибопродукти	40	50	50	60	70
Кава злакова, цикорій	1	4	1	1	4
Какао	1	2	1	1	2
Чай	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Сіль, сіль йодована	2	8	2	2	5
Дріжджі	1	1,5	1	1	1
Лавровий лист	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1
Сухарі панірувальні	3	3	2	3	2
Томатна паста	3	3	2	3	2
Ванільний цукор	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Кислота лимонна	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Таблиця 26.4 — Додаткові норми продуктів харчування для осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, у стаціонарах спеціалізованих лікувальних закладів (відділень) (денна норма на одну особу, грамів)

Найменування продуктів харчування	На одного хворого віком				
	до 1 року	від 1 до 6 років	від 6 до 10 років	від 10 до 14 років	старше 14 років
Молочні суміші, у т. ч. кисломолочні продукти	180	200	200	200	200
Соки	–	50	50	50	50
Плодоягідні консерви	30	50	50	50	50
Буряк червоний	–	10	10	15	20
Капуста	–	–	–	15	30
Цибуля ріпчаста	–	–	–	5	5
Цибуля зелена	–	–	–	5	5
Петрушка, кріп	–	–	–	5	5
Морква	–	10	10	15	25
Горох консервований	–	–	–	–	10
Фрукти свіжі	–	100	100	100	50
Сухофрукти	–	10	10	10	15
Яловичина	–	10	15	25	40
Птиця	–	–	–	–	20
Риба та інші продукти моря	–	15	15	20	30
Сир	–	10	10	10	25

Таблиця 26.5 — Додатковий набір продуктів харчування, понад норми фізіологічних потреб в основних харчових речовинах та енергії для осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і віднесені до 1 категорії (на одну особу на місяць)

Найменування продуктів харчування	Одиниця виміру	Кількість
Крупа вівсяна	кілограми	1
Крупа гречана	–//–	1
Мед бджолиний	–//–	1
Цитрусові	–//–	2
Яловичина	–//–	2
Ковбасні вироби	–//–	2
Оселедці	–//–	0,5
Сир твердий	–//–	0,5
Риба морська	–//–	2
Ікра лососева	–//–	0,05
Морепродукти (крабові палички, морська капуста)	–//–	0,5
какао	грами	100
чай	грами	60

Таблиця 26.6 — Додатковий набір продуктів харчування, понад фізіологічні норми, для вагітних і жінок, які годують дітей (на одну особу на місяць)

Найменування продуктів харчування	Кількість та одиниця виміру
Крупи, макарони, бобові	360 грамів
Соки	4,2 літра
Олія	130 грамів
Яйця	8 штук
Молоко та кисломолочні продукти	2,15 літра
Сметана, вершки	420 грамів
Сир	2,35 кілограма

Тобто, нові науково обґрунтовані та розроблені набори продуктів харчування враховують складні екологічні умови, направлені на профілактику аліментарних та аліментарно-залежних захворювань, відповідають фізіологічним потребам в основних харчових речовинах та енергії для основної маси потерпілого населення.

Дотримання вживання запропонованого переліку харчових продуктів буде сприяти зміцненню здоров'я постраждалого населення та зниженню рівнів захворюваності цього контингенту на хвороби, першопричиною яких є аліментарний чинник.

Необхідно додати, що в разі компенсації постраждалим, використання при розрахунках величин потреб у продуктах харчування матиме наукове обґрунтування розміру грошового еквіваленту, так як зазначений норматив містить перелік конкретних продуктів харчування. Такий підхід дозволяє спростити порядок компенсаційних виплат вартості продуктового набору, запобігти значним розбіжностям в обрахунках у різних регіонах України.

І.Т. Матасар, Г.Ф. Бурлак, А.А. Машковська, Л.А. Петрищенко

26.2. ПРОТИРАДІАЦІЙНЕ ХАРЧУВАННЯ ЯК ОДИН ІЗ МЕДИЧНИХ ЗАХОДІВ МІНІМІЗАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Двадцять один рік минув після Чорнобильської катастрофи, що призвела до радіоактивного забруднення України та значної частини території Європи і стала трагедією для мільйонів людей.

На основі узагальнених результатів багаторічних наукових досліджень наслідків аварії на ЧАЕС зроблено такі висновки:

1. У результаті аварії на ЧАЕС відбулось досить нерівномірне радіоактивне забруднення практично всієї України, зокрема ^{137}Cs забруднено 18 із 25 областей загальною площею 42 тис. км^2.

2. Радіоактивне забруднення України на даний час визначається, в основному, ^{137}Cs і ^{90}Sr, а також значним розповсюдженням трансуранових елементів Чорнобильського походження практично по всій території України. Однак, ці елементи в небезпечних кількостях зосереджені, в основному, в зоні відчуження.

3. Міграційна активність чорнобильських радіонуклідів залежить від фізико-хімічних форм випадінь, ландшафтно-геохімічних, геологічних, гідрогеологічних і техногенних умов забруднення територій.

Якщо розглядати весь післяаварійний період, то очевидно, що основний внесок у дозу зовнішнього опромінення населення пов'язаний із гамма-полем, створеним Чорнобильським випадінням [1].

Викиди в оточуюче середовище широкого спектру радіоактивних ізотопів призвели до радіоактивного забруднення біля 36 тис. га території України в 77 районах 12 областей зі щільністю ^{137}Cs вище 1 Кі/км^2.

Загальна кількість мешканців України, які постраждали внаслідок аварії, становить понад 3 мільйони, у тому числі 900 тис. дітей та підлітків. За період після аварії у більшої частини населення радіоактивно забруднених зон вже накопичено 60-80% дози, яка очікувалась за все життя. Короткочасне опромінення отримало населення від впливу ^{131}I (період напіврозпаду 8 діб), який накопичується в щитоподібній залозі. Радіонуклідом більш тривалої дії є ізотоп цезію-137 (період напіврозпаду 30 років), який накопичується у всіх м'яких тканинах організму (м'язи, серце, печінка, селезінка, нирки та ін.). Передбачається, що головним джерелом тривалого радіаційного впливу на населення цих територій упродовж наступних 10 — 20 років буде ^{137}Cs, який сформує до 90% сумарної дози додаткового опромінення.

До "наддовгоіснуючих" джерел Чорнобильського викиду належать ізотопи трансуранових елементів ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{240}Pu та ^{241}Am, дози опромінення від яких будуть формуватися впродовж декількох наступних поколінь. Хоча протягом перших 50–100 років після аварії на ЧАЕС дозовий внесок трансуранових елементів (ТУЕ) у загальне опромінення населення дуже малий, але у майбутньому, коли рівні доз від радіонуклідів ^{90}Sr та ^{137}Cs знизяться практично до нуля, малі рівні опромінення ТУЕ почнуть відігравати домінуючу дозову роль серед чорнобильських радіаційних чинників, які ще залишаться на той час [1].

В загальнодержавній програмі з мінімізації наслідків Чорнобильської катастрофи визначені пріоритетні напрямки, головною метою яких є зменшення загального ризику втрати здоров'я населення, екологічних, економічних і соціально-психологічних наслідків Чорнобильської катастрофи. Особлива увага приділяється стану здоров'я постраждалого населення, що дедалі погіршується. Незважаючи на контрзаходи, які вживаються, частка хворих осіб серед дорослих і підлітків становить 82,1%, серед дітей — 73,1%. До інвалідів Чорнобиля щорічно додаються 10 тисяч осіб.

В останні роки радіаційна ситуація в Україні дещо стабілізувалася, істотно зменшилися дози зовнішнього опромінення. Сьогодні основне дозове навантаження на забруднених територіях (до 90–98%) населення отримує за рахунок внутрішнього опромінення через споживання продуктів харчування місцевого виробництва. Ці дози становлять у середньому 40–60% "чорнобильських" сумарних доз, а в критичних зонах — до 95%. Отже протирадіаційні заходи необхідно спрямувати на виробництво так званих, чистих продуктів харчування. Основними продуктами місцевого виробництва з рівнем забруднення, який перевищує допустимі, є: молоко, м'ясо, лісові ягоди, гриби, лікарські рослини.

Програмою мінімізації наслідків Чорнобильської катастрофи передбачається реалізувати головне завдання — істотно знизити через споживання спеціальних продуктів харчування очікувану колективну дозу опромінення населення, яке проживає на радіоактивно забруднених територіях.

Негативні чинники Чорнобильської катастрофи продовжують шкідливо впливати на здоров'я великих груп населення. Уявити собі можливість лікування такої маси населення впродовж десятиліть досить складно. До того ж, результати вивчення наслідків атомної трагедії в Японії переконливо свідчать про те, що постраждалим потрібні найвищої якості медична опіка та спеціальне харчування, які посилять резистентність їхнього організму до несприятливого впливу факторів катастрофи.

Нову науку про спеціальне харчування населення в умовах радіаційного забруднення навколишнього середовища та використання її в боротьбі проти впливу радіації деякі вчені називають радіаційною нутриціологією. Радіаційна нутриціологія є комплексною наукою про особливості функціонування травного тракту в опроміненому організмі та закономірності перетравлювання і всмоктування в ньому їжі, способи зменшення кількості радіонуклідів, що потрапляють в організм з їжею та її використання для виведення радіонуклідів тощо [2].

Основні завдання радіаційної нутриціології:

- по-перше, перешкоджати надходженню в організм радіонуклідів, нітратів, пестицидів та інших мутагенів;
- по-друге, наситити організм харчовими радіозахисними та біологічно активними сполуками, які мають лікувально-профілактичний вплив при радіаційному ураженні. Для подолання наслідків тривалого впливу радіації в невеликих дозах лікувально-профілактична дія харчових факторів повинна бути також тривалою і постійною.

Дієтотерапію людей, що зазнали або зазнають опромінення, необхідно розробляти, враховуючи не лише ті чи інші теорії харчування, а й вік та стать людини, індивідуальні особливості організму, вид трудової діяльності, характеристику радіаційного впливу та інші фактори.

У переглянутих за останні роки нормах потреб в нутрієнтах пріоритетним є зменшення окремих із них, а також зниження загальної енергетичної цінності добових раціонів, зокрема для осіб середнього віку, легкої фізичної і розумової праці добова енергетична потреба становить не більше 2600–2800 ккал, що забезпечується споживанням загальної кількості білків до 90 г, жирів — 80–90 г, вуглеводів — 300–400 г. Це пов'язано з тим, що при енергетичній цінності раціону 3000 ккал і більше, можливе збільшення маси тіла, підвищення вмісту атерогенних ліпідів — холестерину, тригліцеридів та ін. В той же час при організації харчування в зоні відчуження необхідно враховувати те, що в організмі працюючого контингенту переважають катаболічні процеси, крім того, більшість осіб належить до третьої групи інтенсивності праці. У зв'язку з цим енергетична цінність добових раціонів мусить становити 3200–3400 ккал і містити 110–130 г білків, 110–115 г жирів, 400–450 г вуглеводів [3].

Надзвичайно важливе значення для людей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, має раціональне харчування.

За теорією збалансованого харчування, раціональним є таке харчування, в якому забезпечено оптимальне співвідношення поживних та біологічно активних речовин, що здатні проявляти в організмі максимум корисної дії, а також оптимальні кількісні та якісні взаємозв'язки основних елементів: білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних та інших компонентів. Співвідношення між білками, жирами і вуглеводами має становити 1: 0,9: 4,7. Для розрахунків за одиницю беруть кількість білків. А співвідношення найдефіцитніших незамінних амінокислот — триптофану, метіоніну і лізину — має дорівнювати 1: 3: 4.

Особливе значення у раціональному харчуванні людини має збалансованість незамінних, так званих есенціальних речовин, які в організмі не синтезуються або синтезуються з недостатньою швидкістю і в незначній кількості. Основні з них: 8 незамінних амінокислот, 3–5 поліненасичених жирних кислот, усі вітаміни, більшість макро- та мікроелементів.

Багаті на них білки тваринного походження, амінокислоти повинні становити 50% від загальної кількості білків. Саме за такого їх вмісту в раціоні цілком задовольняється потреба в незамінних амінокислотах, зокрема витримується співвідношення між вмістом триптофану, метіоніну і лізину 1: 3: 4. У дитячих раціонах співвідношення між незамінними і замінними амінокислотами повинно становити 1: 1. Таке співвідношення є в білках коров'ячого молока та курячих яйцях. За дії іонізуючого випромінення найнеобхідніші для організму дві амінокислоти — метіонін і цистеїн, які зв'язують активні радикали. Метіонін, крім того, є постачальником метильних груп, які організм використовує для утворення антисклеротичних речовин. Добова потреба організму в метіоніні — 4 г, в цистеїні — 3 г. Джерелом цінного в біологічному відношенні білка є молоко і молочні продукти, яйця (курячі, перепелячі), нежирна телятина і баранина, риба, бобові, соняшникове насіння. Білок цих продуктів відрізняється оптимальним вмістом незамінних амінокислот і добре засвоюється. Добова потреба дорослих у білках — від 58 г до 107 г, залежно від інтенсивності праці, 55% повинні містити незамінні амінокислоти. Вживання цих продуктів сприятиме збереженню здоров'я, зменшуватиме накопичення радіоактивного цезію і стронцію в організмі.

Нами були досліджені радіозахисні властивості ікри та м'яса слимака ампулярії (Ampullaria glance). М'ясо та ікра містять відповідно до 46,5–65,7 мг/г та 49,7–71,9 мг/г сирого білка; 4,7–10,1 мг/г та 0,4–3,9 мг/г загальних ліпідів; 21,0–39,0 мкг/г та 4,7–26,5 мкг/г — каротину. До щоденного раціону додавали м'ясо слимака ампулярії із розрахунку 200 мг на 1 тварину та ікру в дозах 100 і 300 мг/тварину протягом 30-ти діб. Виходячи з вмісту цих компонентів у м'ясі та ікрі ампулярії досліджували їх мембраностабілізуючі властивості при щоденному згодовуванні щурам упродовж 30 діб після впливу іонізуючого випромінення.

Вживання щурами м'яса молюска ампулярії впродовж місяця на фоні дії опромінення не тільки знімало зміни спричинені опроміненням, а й викликало достовірне підвищення стійкості за всіма досліджуваними показниками як у порівнянні з опроміненням — на 16, 14 та 9%, відповідно, так і з контролем — на 9% за всіма показниками (табл. 26.7).

Таблиця 26.7 — Вплив м'яса слимака ампулярії на кислотну резистентність еритроцитів щурів опромінених в дозі 2,0 Гр, (M±m)

Показники	Контроль n = 10	Опромінення 2,0 Гр n = 10	Опромінення 2,0 Гр + м'ясо слимака ампулярії n = 20
Час початку, с	216±3,3	203±3,4*	236±6,0*'**
гемолізу%	100±1,6	115±1,6*	125±2,6*'**
Час настання, с	280±5,7	268±3,4*	305±6,1*
max гемолізу,%	100±1,5	116±2,4*	122±3,5*
Тривалість, с	323±4,4	321±4,9	351±7,7
гемолізу%	100±0,5	101±2,7	108±4,6

Примітки: 1. * — зміни достовірні по відношенню до контролю, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні по відношенню до групи опромінених тварин, ($p < 0,05$)

Отримані дані вказують на виражену мембраностабілізуючу дію м'яса ампулярії при іонізувальному опроміненні, що може бути пов'язано з високим вмістом в ньому білків та антиоксидантних вітамінів.

Додавання до раціону експериментальних тварин ікри слимака ампулярії протягом 30-ти діб на фоні дії опромінення не тільки знімало зміни, спричинені опроміненням, а й зумовлювало достовірне підвищення стійкості як у порівнянні з опроміненням (на 19, 12 та 9% відповідно), так і з контролем (12, 7, та 8% відповідно), (табл. 26.8).

Отримані дані вказують на виражену мембраностабілізуючу дію ікри ампулярії при іонізувальному опроміненні за рахунок високого вмісту антиоксидантних вітамінів, ліпідів та білка.

Таблиця 26.8 — Вплив ікри слимака ампулярії на кислотну резистентність еритроцитів щурів опромінених в дозі 2,0 Гр, (M±m)

Показники		Контроль n = 10	Опромінення 2,0 Гр n = 10	Опромінення 2,0 Гр + ікра ампулярії n = 20
Час початку гемолізу	с	216 ± 3,3	203 ± 3,4*	241 ± 5,9*
	%	100 ± 1,6	115 ± 1,6*	112 ± 1,2*
Час настання max гемолізу	с	280 ± 5,7	268 ± 3,4*	300 ± 4,1*
	%	100 ± 1,5	116 ± 2,3*	110 ± 0,8

Примітка: * — зміни достовірні по відношенню до контролю, ($p < 0,05$)

Досліджували вплив м'яса слимака ампулярії на процеси тканинного дихання (ТД) в печінці щурів у період пострадіаційного відновлення організму. Під терміном "тканинне дихання" розуміють сукупність процесів окиснення біологічних субстратів, які спряжені з процесами утворення АТФ. Процеси ТД відбуваються в мітохондріях за участю великої кількості ферментів і цитохромів, які тісно зв'язані з внутрішньою мітохондріальною мембраною. Хімічний склад ліпопротеїдних комплексів мембрани залежить, в значній мірі, від складу спожитої їжі. Ліпіди у складі раціонів харчування при тривалому вживанні поступово інкорпоруються у мембранні структури клітин, впливаючи на їх функцію. З іншого боку, ферменти і цитохроми, що здійснюють ТД, швидко змінюють свою активність під впливом радіаційного чинника. У зв'язку з цим, процеси ТД можуть слугувати чутливою експериментальною моделлю для вивчення радіопротекторних властивостей широкого спектру біологічно активних речовин.

Дослідження проводились полярографічним методом з використанням полярографа LP-7(E) та чутливого до кисню закритого "кларківського" електроду [4].

Про інтенсивність ТД судили за швидкістю окиснення сукцинату натрію в присутності АДФ, про енергетичну ефективність ТД — за величиною дихального контролю Чанса ($ДК_ч$). Досліджували вплив м'яса слимака ампулярії на показники ТД на 30-ту і 70-ту доби після іонізуючого опромінення (ІО) статевозрілих щурів-самців з масою тіла 180±20 г. Джерело випромінювання ^{60}Co, доза ІО дорівнювала 2 Гр.

Результати досліджень, представлені на рис. 26.1, свідчать про те, що ТД печінки чутливо реагує навіть на одноразовий вплив ІО і залежить від терміну, що минув після опромінення тварин. Спрямованість змін у досліджуваних показниках після впливу ІО виявилась протилежною на 30-ту і 70-ту доби після опромінення. Так, на 30-ту добу відбувалася стимуляція процесів ТД. Усереднена швидкість окиснення сукцинату гомогенатами печінки зростала у 3 рази. На 70-ту добу після одноразового ІО швидкість окиснення сукцинату, навпаки, знижувалась у 3 рази порівняно з групою інтактних щурів. У щурів, що не зазнали експериментальних впливів, показники ТД протягом всього експерименту практично не змінювались.

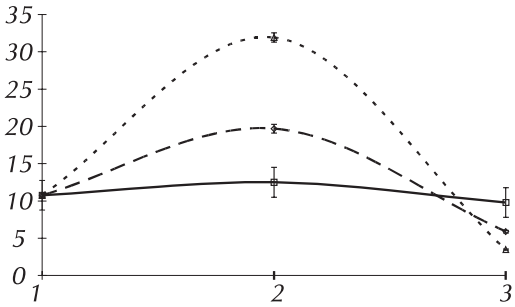


Рисунок 26.1 — Вплив м'яса ампулярії на швидкість процесів тканинного дихання в печінці щурів на 30-ту і 70-ту доби після іонізуючого опромінення в дозі 2 Гр (^{60}Co)

У щурів, які отримували м'ясо ампулярії, зниження швидкості окиснення сукцинату гомогенатами печінки на 30-ту добу після опромінення було меншим — лише у 2 рази, а на 70-ту добу після опромінення у цієї групи тварин спостерігали збільшення швидкості окиснення сукцинату в 1,8 разу.

Дослідження енергетичної ефективності ТД показали, що на 30-ту добу після опромінення тварин $ДК_ч$ складав 80% від значень показника в інтактних тварин. На 70-ту добу після опромінення $ДК_ч$ дорівнював нормі. У щурів, які отримували м'ясо ампулярії, $ДК_ч$ на 30-ту добу не відрізнявся від норми, а на 70-ту добу був вірогідно вищим ($p<0,05$) і становив ($2,88 \pm 0,19$) у.о. $ДК_ч$, в інтактних тварин становив ($2,19 \pm 0,18$) у.о.

Аналіз експериментальних даних дав підстави для висновку, що на кожному досліджуваному етапі пострадіаційних змін в організмі дослідних тварин продукти з ампулярії мали виражений нормалізуючий вплив на процеси ТД. В разі пострадіаційної активації ТД, характерної для 30-добового терміну, нормалізуючий вплив м'яса ампулярії знаходив відображення у зменшенні інтенсивності окиснення сукцинату при збереженні величини $ДК_ч$ в межах норми. В разі пострадіаційного гальмування ТД, характерного для 70-ї доби після опромінення, нормалізуючий вплив м'яса ампулярії знаходив відображення у підтримці процесів окиснення сукцинату на більш високому рівні та забезпеченні вищої, ніж у інтактних щурів, енергетичної ефективності ТД.

На підставі отриманих даних можна вважати, що додавання м'яса ампулярії до стандартного раціону щурів сприяло підвищенню радіостійкості ТД до впливу ІО. Враховуючи те, що процеси ТД здійснюються за участю мембранозв'язаних ферментів і цитохромів, можна вважати, що механізм радіопротекції полягає у мембраностабілізуючих властивостях м'яса ампулярії.

Виявлені особливості впливу м'яса ампулярії на процеси ТД у опромінених тварин підтверджують його радіопротекторні властивості, що були встановлені із застосуванням інших експериментальних моделей.

Таким чином, використання різних експериментальних моделей дозволило встановити, що м'ясо та ікра слимака ампулярії мають радіозахисні, мембраностабілізуючі та адаптогенні властивості, сприяють нормалізації функціонального стану щитоподібної, підшлункової та надниркових залоз і прискорюють відновні процеси після впливу іонізуючого опромінення.

За даними експериментальних досліджень м'ясо та ікру слимака ампулярії рекомендовано:

- для поповнення потреби організму в білках та вітамінах;
- для захисту організму в умовах іонізуючого випромінення;
- при нервових перенапруженях;
- для нормалізації гормонального стану;
- для нормалізації обміну речовин.

М'ясо слимака ампулярії рекомендовано вживати для лікувально-профілактичного харчування особам, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, а також людям, які проживають в екологічно небезпечних регіонах. Рекомендована доза від 2 до 10 г м'яса слимака ампулярії на добу для дорослої людини, дітям від 1 до 4 г на добу. Рекомендована доза від 2 до 10 г ікри ампулярії на добу для дорослої людини, дітям — від 1 до 3 г на добу [6].

Для правильного харчування необхідно дбати про склад жирів у їжі. Потрібно щоб половину або третину всіх жирів (35 г на добу для дорослого) становили олії, багаті на поліненасичені жирні кислоти (лінолеву, ліноленову), які мають антиокиснювальні властивості. Поліненасичені жирні кислоти необхідні для захисту організму від малих доз радіації. Вони є структурним елементом клітинних мембран, регулюють обмін холестерину, впливають на стан шкіри і стінок кровоносних судин, підвищуючи їх еластичність, приймають участь в утворенні тканинних гормонів — простагландинів. Лінолева і ліноленова жирні кислоти містяться в оліях. На лінолеву кислоту багаті соняшникова, кукурудзяна, оливкова, обліпихова, соєва та ін. олії. Є вона також і в курячому та риб'ячому жирах, зокрема, в яєчному жовтку, а у вершковому маслі, яловому і свинячому жирах її небагато. З тваринних жирів необхідно вживати свіже свиняче сало, яке за біологічними властивостями не поступається коров'ячому маслу, а іноді й перевищує його, наприклад, за вмістом поліненасичених жирних кислот**.** У збалансованому харчуванні мешканців забруднених радіонуклідами регіонів має бути 30–50% тваринного жиру, 30–50% олії і 20% маргарину та кулінарного жиру, багатого на поліненасичені жирні кислоти.

За умов підвищеного радіаційного впливу треба змінити структуру споживання вуглеводів: збільшити вживання складних вуглеводів (вони входять до пектинів, альгінатів, полісахаридів), а простих вуглеводів (їх багато в цукрових та кондитерських борошняних виробах) зменшити до мінімуму, замінивши їх медом і солодкими фруктами та ягодами. Завдяки наявності в харчових волокнах, альгінатах, пектинових речовинах вільних карбоксильних груп, вони здатні зв'язувати в кишківнику радіонукліди, іони металів і утворювати нерозчинні комплекси, які виводяться з організму.

Більш виражені ці властивості в альгінатів — гетерополісахаридів морських водоростей. Харчові альгінати широко використовують у всьому світі як стабілізатори, розпушувачі морозива, майонезу, сметани, мармеладів та ін., куди їх додають у кількості 0,1–0,5%. Альгінати отримують із бурих морських водоростей, які містять 20–35% альгінової кислоти. Хліб, у який додано альгінат натрію, на 40% зменшує накопичення стронцію.

Нами досліджена лікувально-профілактична харчова добавка — еламін, який виготовляється із сухого концентрату бурої морської водорості виду Laminaria [7].

Еламін виготовляється із сухого концентрату (ТУ У 00382119-02-99) і використовується як лікувально-профілактична харчова добавка для дорослих і дітей віком від 5 років та старших (узгоджено до вживання МОЗ України 03.08.1999 р.).

В сухому залишку еламіну містяться (у відсотках до загальної маси):

- біологічно-активні вуглеводи (альгінати, ламінарін, бетаситостерін, манніт) — 42–47%;
- мінеральні речовини в органічно зв'язаному вигляді, до складу яких входять макро- та мікроелементи (мг/100 г): калію — 5250–6850; кальцію — 1090–2200; сірки — 1300–1500; магнію — 1000–1300; фосфору — 300–450; йоду — 150–300; заліза — 80–120; брому — 70–80; селену — 60–95; цинку — 2,0; марганцю — 1,0; кобальту — 0,2 та інш.; всього: 30–40%;
- грубі органічні речовини (клітковина) — 8–12%;
- білкові речовини — 6–9%;
- ліпіди — 1,2–2,5%;
- вітаміни груп A, B, D, E — 0,01–0,02%.

Проводили експериментальні дослідження і клінічні випробування біологічно активної добавки еламін (табл. 26.9).

Таблиця 26.9 — Порівняльна характеристика вмісту йоду, калію, кальцію, заліза в еламіні і харчових продуктах

Елементи (мг/100 г сухих речовин)							
йод		калій		кальцій		залізо	
еламін	200–300	еламін	5250–6850	еламін	1093–2200	еламін	80–120
молоко сухе	0,34	курага, урюк	1710–2040	сири тверді	900–1050	печінка	7,5–8,4
морська риба	0,13	квасоля	1000–1100	сири плавлені	430–760	сир	6,5–7,6
креветки (м'ясо)	0,11	горох	750–870	творог жирний	120–150	бобові	5,0–6,0
яйця курячі	0,02	горіхи	600–660	квасоля	100–150	борошно пшеничне	1,4–2,2
борошно	0,009	картопля	520–570	молоко, кефір	80–120	овочі	0,5–0,8
часник	0,009	чорнослив	580–870	горох	70–90	молоко	0,15

При застосуванні в їжу морської капусти засвоюється лише 5–15% всіх її поживних речовин, у той час як при використанні еламіну ці поживні речовини засвоюються на 90–95% за рахунок особливої технології отримання еламіну.

В експериментальних дослідженнях визначали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в умовах комбінованої дії іонізуючого випромінення і стресу, а також при додаванні еламіну за тих же умов. Через 1 міс після комбінованої дії опромінення і стресу, виявили достовірне підвищення малонового діальдегіду (МДА) в гіпофізі, щитоподібній та надниркових залозах, сім'яниках та крові тварин, відносно контролю цих показників. Як видно із наведених результатів, застосування такої експериментальної моделі приводило до активації ПОЛ в організмі щурів (табл. 26.10).

В групі щурів, які отримували еламін після опромінення і стресу, відмічали протилежні зміни цього показника, тобто, достовірне зниження МДА в гіпофізі, щитоподібній та надниркових залозах, сім'яниках і крові, відносно цього показника в групі тварин, які зазнали комбінованої дії опромінення і стресу. Рівень МДА в досліджуваних органах групи тварин, які були опромінені і зазнали стресу, після вживання еламіну, повертався до контрольних значень.

Таблиця 26.10 — Вплив еламіну на вміст малонового діальдегіду в тканинах щурів при комбінованій дії іонізуючого опромінення і стресу

Досліджувані органи	Вміст малонового діальдегіду (нмоль/мг білку), (M±m)		
	контроль (n = 12)	опромінення 2,0 Гр + стрес (n = 12)	опромінення 2,0 Гр + стрес + еламін (n = 12)
Гіпофіз	0,99±0,19	8,91±2,93*	1,06±0,27**
Гіпоталамус	1,11±0,40	1,89±0,62	1,27±0,21
Щитоподібна залоза	0,34±0,08	0,67±0,12*	0,28±0,09**
Надниркові залози	0,60±0,06	0,96±0,15*	0,54±0,11**
Сім'яники	0,88±0,42	4,59±1,14*	0,76±0,18**
Кров	1,58±0,13	3,17±0,41*	1,82±0,13**

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контрольної групи тварин, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи (2,0 Гр + стрес), ($p < 0,05$)

В групі щурів, які отримували еламін після опромінення і стресу, відмічали протилежні зміни цього показника, тобто, достовірне зниження МДА в гіпофізі, щитоподібній та надниркових залозах, сім'яниках і крові, відносно цього показника у тварин, які зазнали комбінованої дії опромінення та стресу. Рівень МДА в гіпофізі, щитоподібній та надниркових залозах, сім'яниках і крові тварин, які були опромінені та зазнали стресу, після вживання еламіну, повертався до нормальних значень і не відрізнявся від контролю.

При дослідженні активності каталази і вмісту гемоглобіну в еритроцитах в умовах комбінованої дії іонізуючого випромінення та стресу тварин, а також при вживанні еламіну на їх фоні було встановлено, що в групі тварин, які зазнали комбінованого впливу опромінення і стресу відбувалось зниження активності каталази (табл. 26.11). В групі тварин, яким до раціону додавали еламін, після опромінення і стресу, відмічали достовірне підвищення активності каталази еритроцитів відносно цього показника в групі тварин, які зазнали дії лише опромінення і стресу, не отримуючи еламіну.

В групі щурів, які зазнали впливу опромінення і стресу, відмічали статистично достовірне зниження вмісту гемоглобіну в еритроцитах відносно контролю. У тварин, які протягом місяця вживали еламін після опромінення і стресу, відмічали достовірне підвищення вмісту гемоглобіну в еритроцитах яке, навіть, перевищувало контрольні значення (табл. 26.11).

Таблиця 26.11 — Вплив еламіну впродовж 30 діб на активність каталази та вміст гемоглобіну в еритроцитах крові щурів в умовах комбінованої дії зовнішнього опромінення (2,0 Гр) та стресу

Умови експерименту	Гемоглобін, мг/мл	Каталаза, нмоль H_2O_2/ мг Hb/хв
Контроль, (n = 10)	0,66 ± 0,02	2,70 ± 0,41
Опромінення 2,0 Гр, (n = 10)	0,54 ± 0,07	1,96 ± 0,25
Стрес, (n = 10)	0,59 ± 0,08	2,10 ± 0,50
Опромінення 2,0 Гр + стрес (n = 10)	0,43 ± 0,06*	1,07 ± 0,33*
Опромінення 2,0 Гр + стрес + еламін, (n = 20)	0,72 ± 0,07**	3,37 ± 0,65**

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контрольних показників, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи опромінення (2,0 Гр) + стрес, ($p < 0,05$)

Таким чином, додавання до щоденного раціону тварин еламіну в умовах комбінованої дії опромінення і стресу впродовж 1 місяця, сприяло підвищенню антиоксидантної стійкості до комплексу вищевказаних негативних чинників.

Отримані дані вказують на те, що еламін має антиоксидантні властивості і таким чином захищає організм від пошкоджень вільними радикалами.

Експериментальними дослідженнями ефектів застосування еламіну за умов зовнішнього опромінення щурів у дозі 2,0 Гр та стресу також було виявлено наступне. Додавання до щоденного раціону тварин еламіну впродовж 30 діб в умовах комбінованої дії опромінення (2,0 Гр) та стресу, сприяло нормалізації активності амінотрансфераз, показників вуглеводного та білкового обмінів, концентрації гормонів в сироватці крові, відносно цих показників у групі тварин, які були опромінені та зазнали стресу (табл. 26.12–26.14).

Таблиця 26.12 — Вплив еламіну впродовж 30 діб на активність ферментів в сироватці крові тварин за умов комбінованої дії зовнішнього опромінення (2,0 Гр) та стресу

Умови експерименту (кількість тварин)	Активність (нмоль/л)		
	аланінаміно-трансферази	аспартатаміно-трансферази	лужної фосфатази
Контроль, (n = 10)	5,40 ± 0,15	1,82 ± 0,12	5,84 ± 0,18
Опромінення (2,0 Гр), (n = 10)	6,22 ± 0,35	2,04 ± 0,45	6,28 ± 0,43
Стрес, (n = 10)	5,87 ± 0,43	1,97 ± 0,69	5,90 ± 0,77

Закінчення табл. 26.12

Умови експерименту (кількість тварин)	Активність (нмоль/л)		
	аланінаміно-трансферази	аспартатаміно-трансферази	лужної фосфатази
Опромінення (2,0 Гр) + стрес, (n = 10)	5,65 ± 0,62	2,17 ± 0,07*	4,97 ± 0,24
Опромінення (2,0 Гр) + стрес + еламін (n = 20)	5,95 ± 0,47	1,61 ± 0,05**	5,56 ± 0,44

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контролю, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи опромінення (2,0 Гр) + стрес, ($p < 0,05$)

Таблиця 26.13 — Вплив еламіну впродовж 30 діб на біохімічні показники крові щурів, які зазнали комбінованої дії зовнішнього опромінення (2,0 Гр) і стресу

Умови експерименту	Глюкоза, нмоль/л	Білок, г/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, нмоль/л	Тригліцериди, ммоль/л
Контроль (n = 10)	6,2 ± 0,5	77,5 ± 2,5	69,4 ± 1,5	9,0 ± 0,2	1,7 ± 0,1
Опромінення 2,0 Гр (n = 10)	6,3 ± 0,7	72,3 ± 2,4	72,8 ± 2,4	11,7 ± 1,3	2,1 ± 0,2
Стрес (n = 10)	6,1 ± 0,4	74,6 ± 2,3	70,9 ± 2,1	10,0 ± 1,6	1,7 ± 0,5
Опромінення 2,0 Гр + стрес (n = 10)	5,8 ± 0,8	69,0 ± 2,0*	76,5 ± 1,9*	14,4 ± 2,1*	2,2 ± 0,4
Опромінення 2,0 Гр + стрес + еламін (n = 20)	4,9 ± 0,3*	76,5 ± 2,1**	62,7 ± 3,1**	8,4 ± 0,5**	1,5 ± 0,3

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контрольних показників, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи опромінення (2,0 Гр) + стрес, ($p < 0,05$)

Таблиця 26.14 — Вплив еламіну впродовж 30 діб на концентрацію гормонів в сироватці крові щурів в умовах комбінованої дії зовнішнього опромінення (2,0 Гр) і стресу

Умови експерименту	Кортикостерон, нмоль/л	Адреналін, нмоль/л	Інсулін, пмоль/л	Тироксин, нмоль/л	Трийодтиронін, нмоль/л
Контроль (n = 10)	327,3 ± 24,1	22,4 ± 1,3	140,8 ± 13,4	66,9 ± 3,0	1,22 ± 0,06
Опромінення 2,0 Гр (n = 10)	426,4 ± 30,2*	21,5 ± 0,8	195,0 ± 19,8*	61,7 ± 3,2	1,12 ± 0,07
Стрес (n = 10)	437,6 ± 24,8*	24,7 ± 1,8	164,8 ± 11,2	50,2 ± 1,8*	0,89 ± 0,04
Опромінення 2,0 Гр + стрес (n = 10)	452,8 ± 31,1*	23,4 ± 1,2	113,5 ± 13,1**	54,5 ± 1,6*	1,11 ± 0,08
Опромінення 2,0 Гр + стрес + еламін (n = 20)	358,3 ± 27,5	18,1 ± 0,7*'**	153,4 ± 12,3	76,5 ± 2,4 *'**	1,32 ± 0,07

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контрольних показників, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи опромінення (2,0 Гр) + стрес, ($p < 0,05$)

Вивчали вплив еламіну на динаміку накопичення ^{137}Cs в організмі щурів на фоні щоденного додавання до раціону з розрахунку 0,6 кБк на одну тварину впродовж 1 місяця (табл. 26.15).

Таблиця 26.15 — Вплив еламіну на динаміку накопичення 137Cs в організмі щурів при щоденному його надходженні впродовж 1 місяця, (M ± m)

Групи тварин	Термін після введення ^{137}Cs (діб)		
	10	15	30
Щоденне додавання до раціону тварин ^{137}Cs (0,6 кБк)	1641,43 ± 55,44 (n = 7)	2144,86 ± 49,03 (n = 7)	3771,87 ± 131,08 (n = 23)
Щоденне додавання до раціону тварин ^{137}Cs (0,6 кБк) + еламін	1279,33 ± 59,27* (n = 6)	1670,75±102,30* (n = 12)	2684,83 ± 75,22* (n = 12)

Примітка * — зміни статистично достовірні відносно показників групи тварин, яким додавали до раціону ^{137}Cs, ($p < 0,05$)

Дослідженнями виявлено, що при додаванні до щоденного раціону еламіну із розрахунку 200 мг на одну тварину, виведення ^{137}Cs збільшувалось на 28,8% через 30 діб від початку опромінення. Еламін, завдяки наявності в ньому альгінатів, сприяє зв'язуванню ^{137}Cs в комплекси і виведенню радіонукліду з організму [8, 9].

Таким чином, експериментальними дослідженнями було встановлено, що еламін прискорює виведення ^{137}Cs з організму, зменшуючи тим самим внутрішнє опромінення.

Через 1 місяць після початку надходження ^{137}Cs в організм тварин відмічали зниження стійкості мембран еритроцитів по відношенню до контролю (табл.26.16).

Таблиця 26.16 — Вплив еламіну на кислотну резистентність еритроцитів на фоні щоденного надходження ^{137}Cs (0,6 кБк) в організм тварин упродовж 1 місяця, (M±m)

Умови експерименту	Показники		
	початок гемолізу, с	початок max гемолізу	тривалість гемолізу, с
Контроль (n = 10)	280,0 ± 2,9	222,0 ± 1,7	290,0 ± 5,8
Додавання до щоденного раціону ^{137}Cs, (n = 10)	214,0 ± 3,17*	198,0 ± 1,4 *	221,0 ± 2,2*
Додавання до щоденного раціону ^{137}Cs + еламін, (n = 10)	348,0 ± 2,4**	225,0 ± 2,0**	287,0 ± 8,5**

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контролю, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи тварин опромінених ^{137}Cs, ($p < 0,05$)

Тривалість гемолізу була достовірно знижена відносно цього показника контрольної групи, що може вказувати на структурно-функціональні зміни в плазматичній мембрані еритроцитів на дію ^{137}Cs. В групі тварин, яким до щоденного раціону додавали еламін на фоні внутрішнього опромінення, відмічали подовження тривалості гемолізу, що свідчить про підвищення резистентності мембран еритроцитів до дії гемолітика.

Таким чином, за тривалої дії внутрішнього опромінення (^{137}Cs) щурів виявлені мембраностабілізуючі властивості еламіну.

При щоденному надходженні в організм ^{137}Cs з радіоактивністю 0,6 кБк впродовж 1 міс статистично достовірно підвищувався рівень гормонів — кортикостерону та адреналіну і знижувався рівень інсуліну і тестостерону в сироватці крові, порівняно з цими показниками контрольної групи тварин.

В групі тварин, яким на фоні введення ^{137}Cs, щоденно додавали до їжі еламін із розрахунку 200 мг/тварину/добу, відмічали достовірне зниження рівня кортикостерону з (476,8±14,7) нмоль/л до (327,9±21,2) нмоль/л та адреналіну з (34,1±3,6) нмоль/л до (16,6±1,3) нмоль/л, ($p<0,05$), а також достовірне підвищення концентрації інсуліну з (107,9±14,7) пмоль/л до (137,1±10,3) пмоль/л та тироксину з (73,1±4,7) до (140,3±14,5) нмоль/л, ($p<0,05$) відповідно, відносно цих показників у групі опромінених тварин.

На підставі отриманих даних можна зазначити, що еламін нормалізує гормональний стан при тривалому надходженні в організм ^{137}Cs. Це дає підставу говорити про його адаптогенні властивості.

Додавання до щоденного раціону тварин ^{137}Cs (0,6 кБк) впродовж 1 міс призводило до дисфункції в роботі ланцюжка мітохондрій. На фоні стимуляції швидкостей дихання відбувалося зниження ефективності процесів сполучення дихання з фосфорилюванням АДФ (табл. 26.17). Це приводить до порушення енергетичного метаболізму в печінці і може бути передумовою розвитку деструктивних процесів як у печінці, так і у всьому організмі.

При додаванні до щоденного раціону еламіну на фоні щоденного згодовування тваринам ^{137}Cs протягом 1 міс відбувалася стимуляція параметрів тканинного дихання. Це свідчить про те, що еламін в умовах хронічного надходження в організм ^{137}Cs сприяє покращенню

метаболічних процесів на тканинному рівні і таким чином може приймати участь у прискоренні виведення радіонукліду із організму.

Таблиця 26.17 — Вплив еламіну на параметри окиснювального фосфорилювання в печінці після додавання до щоденного раціону щурів ^{137}Cs впродовж 1 місяця, (M±m)

Умови експерименту	Показники метаболічних станів, ммоль O_2 / мг білку/ хвилину				Дихальний контроль, у.од. (ДК/ч)
	V_1	V_2	V_3	V_4	
Контроль (n = 10)	7,88±0,68	12,55±1,25	29,16±2,55	15,03±0,57	1,94±0,09
^{137}Cs (0,6 кБк) (n = 12)	10,83±1,07*	17,78±1,70*	29,99±4,70	23,49±1,73*	1,28±0,21*
^{137}Cs (0,6 кБк) + еламін (n = 12)	12,58±1,39*	17,45±1,58*	46,55±3,27*'**	22,02±4,21*	1,78±0,23*

Примітки. 1. * — зміни достовірні відносно контролю, ($p < 0,05$); 2.** — зміни достовірні відносно групи тварин опромінених ^{137}Cs, ($p < 0,05$)

Клінічну апробацію еламіну проводили на 48 дітях шкільного віку, які проживають в радіаційно забруднених регіонах і впродовж 24 діб знаходилися на оздоровленні та лікуванні в дитячому санаторії. Обстеження дітей проводили двічі — до та після прийому препарату. Еламін призначали з розрахунку 5,0 г на одну дитину, як добавку до щоденного раціону. Курс прийому 24 доби.

Через 24 доби відмічали значне покращення загального стану дітей. Нормалізацію досліджуваних показників відмічали у 39,8% обстежених і покращення — у 60,2%. Хворі діти стали більш активними, зменшилася стомлюваність, зникли головні болі, запаморочення, покращилися лабораторні і радіологічні дані. У обстежених хворих достовірно знизився вміст ^{137}Cs. Відмічалася позитивна динаміка виведення ^{137}Cs з сечею, з 5,28±0,89 Бк/л перед лікуванням до 2,00±1,18 Бк/л після лікування.

За результатами аналізу гемограм не виявлено впливу еламіну на кількість тромбоцитів і формулу лейкоцитів. Відмічали достовірне підвищення показників еритроцитів і гемоглобіну, покращення даних імунологічного статусу, що характеризувалося тенденцією до підвищення Т- і В-лімфоцитів, що свідчить про стабілізацію клітинного імунітету (табл. 26.18).

Таблиця 26.18 — Вплив еламіну на гематологічні та імунологічні показники дітей, які зазнали впливу іонізуючого випромінення

Показники крові	До вживання еламіну	Після вживання еламіну
Гемоглобін, г/л	127,1 ± 1,3	131,1 ± 1,0*
Лейкоцити, 10^9/л	5,6 ± 0,2	5,8 ± 0,1
Імуноглобуліни А, г/л	207,6 ± 5,8	240,8 ± 7,9*
Імуноглобуліни М, г/л	142,1 ± 0,9	144,9 ± 0,6*
Імуноглобуліни G, г/л	1200,3 ± 28,7	1082,0 ± 33,6*
Т — лімфоцити,%	47,4 ± 0,9	50,2 ± 0,9
В — лімфоцити,%	19,7 ± 0,5	20,6 ± 0,4
Комплемент,%	73,1 ± 1,2	68,9 ± 1,9

Примітка. * — зміни достовірні відносно групи дітей, які не вживали еламін, $p < 0,05$

Достовірне підвищення імуноглобулінів А і М свідчить про підвищення бар'єрної функції слизових оболонок. У хворих відзначали достовірне зниження імуноглобулінів G і тенденцію до зниження комплементу. Це може вказувати на те, що еламін знижує антигенне навантаження на організм і тим самим позитивно впливає на гуморальний імунітет, який спостерігався у більшості обстежених у стані гіперреактивності.

Отже встановлено, що еламін сприяє виведенню радіонуклідів, поповнює організм мікроелементами, покращує гематологічні показники, стабілізує клітинний і гуморальний імунітет. На підставі отриманих даних рекомендовано вживати еламін для профілактики і лікування дітей, які проживають в радіаційно забруднених регіонах.

Досліджували вплив еламіну на концентрацію гормонів в сироватці крові, екскрецію йоду з сечею та імунологічні показники у дітей з патологією щитоподібної залози — дифузним зобом. Лікували еламіном 20 дівчат (13 — 17 років) упродовж 45 діб, у яких вперше було діагностовано дифузний зоб І-Б та ІІ ступенів. Дифузний зоб І-Б ступеня спостерігався у 13-ти, ІІ-го ступеня — у 7-ми дітей. Дев'ять дітей скарг на стан здоров'я не мали. Серед скарг, що були у решти дітей, частіше за інші спостерігались: слабкість, швидка втомлюваність, зниження апетиту, неприємне відчуття в області шиї. У 5 дітей за останній рік спостерігалась втрата маси тіла. За даними УЗД щитоподібна залоза у 14-ти дітей відповідала нормі. У шести дітей відмічали збільшення щитоподібної залози ІІ-го ступеня, спостерігалися структурні зміни в залозі (нечіткі контури, неоднорідна ехоструктура, посилення зернистості, накопичення ехопозитивних та ехонегативних сигналів, зниження ехогенності). Контрольну групу складали 10 практично здорових дітей, щитоподібна залоза яких була в межах норми. Лікування еламіном сприятливо вплинуло на хворих з патологією щитоподібної залози. Покращилося самопочуття та загальний стан дітей. Зникнення загальної слабкості спостерігалося у 13 дітей, у яких вона відмічалась до застосування еламіну. У дітей із зобом спостерігалась тенденція до анемії і лімфоцитозу. Достовірне зменшення екскреції йоду з сечею та збільшення концентрації тиреотропного гормону в крові вказувало на наявність у них латентного гіпотиреозу, (табл. 26.19).

До початку лікування у дітей були виявлені суттєві порушення імунної реактивності, які в усереднених значеннях проявлялися пригніченням функціонального стану Т-системи внаслідок зниження рівня Т-супресорів (Тс). Порушення співвідношення імунорегулюючих субпопуляцій Т-лімфоцитів (Тл) маніфестувалися підвищеним пулом Т-хелперів (Тх) і зменшенням рівня Тс (індекс Тх/Тс становив 1,57, при нормі 2,04). Застосування у дітей еламіну покращило забезпечення організму тироїдними гормонами і викликало зменшення проявів латентного гіпотиреозу. Свідченням чого було посилення екскреції йоду з сечею. У 4 дітей із зобом І-го ступеню та нормальною ехоструктурою щитоподібної залози її об'єм прийшов до норми. У решти дітей спостерігалась тенденція до зменшення об'єму та нормалізації структури щитоподібної залози. Відмічалась тенденція до пригнічення ТТГ стимуляції, яка сприяє аутоімунізації. На стабільність клітинного імунітету вказувала тенденція до підвищення кількості Тл і Тс-лімфоцитів та нормалізація співвідношення Тс/Тх (табл. 26.20).

Таблиця 26.19 — Вплив еламіну на стан гіпофізарно-тироїдної системи та екскрецію йоду з сечею у дітей з гіперплазією щитоподібної залози

Показники	Здорові діти (контрольна група), (n = 10)	Хворі діти	
		до лікування еламіном, (n = 20)	після лікування еламіном, (n = 20)
Тиреотропний гормон, (МО/л)	2,7 ± 0,8	12,9 ± 2,1*	8,7 ± 1,5
Тироксин, (ммоль/л)	120,1 ± 7,8	124,3 ± 11,5	130,9 ± 10,3
Трийодтиронін, (ммоль/л)	2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,4
Об'єм щитоподібної залози, $см^3$ (13–14 років)	5,6 ± 0,4	16,1 ± 0,9*	11,3 ± 1,1**
Об'єм щитоподібної залози, $см^3$ (15–17 років)	9,3 ± 0,6	20,7 ± 0,9*	13,7 ± 1,2**
Екскреція йоду з сечею (мкг/100 мл)	12,2 ± 0,4	4,6 ± 0,3*	8,9 ± 0,7**

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контролю, ($p < 0,05$); 2.** — зміни достовірні відносно групи дітей, які не отримували еламін, ($p < 0,05$).

Таблиця 26.20 — Вплив еламіну на імунологічний статус дітей з гіперплазією щитоподібної залози

Показники	Здорові діти (контрольна група), (n = 10)	Хворі діти	
		до лікування еламіном, (n = 20)	після лікування еламіном, (n = 20)
Т-лімфоцити (Е — РОК), %	44,91 ± 1,82	33,12 ± 1,48*	36,25 ± 1,37
Т-лімфоцити (акт), %	26,72 ± 1,49	22,83 ± 1,56	25,0 ± 3,38
Т -супресори (ТФР), %	16,51 ± 1,19	14,50 ± 1,25	14,0 ± 1,42
Т-хелпери (ТФЧ), %	33,77 ± 1,59	23,50 ± 1,05*	24,25 ± 1,41
В -лімфоцити, %	21,25 ± 0,88	31,17 ± 1,57*	27,75 ± 1,25
IgA г/л	3,06 ± 0,19	4,10 ± 0,33*	3,38 ± 0,33
IgG г/л	11,96 ± 0,63	19,77 ± 0,41*	15,50 ± 0,89**
IgM г/л	0,87 ± 0,085	1,2 ± 0,091*	1,25 ± 0,01
Фагоцитарне число	4,39 ± 0,07	4,57 ± 0,26	4,08 ± 0,33
Фагоцитарна активність,%	75,95 ± 0,70	72,0 ± 1,19	70,0 ± 1,57
Циркулюючі імунні комплекси, (од)	149,0 ± 6,09	199,66 ± 6,74*	87,62 ± 11,07**
Титр нормальних антитіл	1:10	1:29	1:15
Титр комплементу	0,03 ± 0,05	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,002

Примітки: 1. * — зміни достовірні відносно контролю,($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні відносно групи дітей, які не отримували еламін, ($p < 0,05$)

Спостерігали вплив еламіну на гуморальну ланку імунітету. На покращення елімінації циркулюючих імунних комплексів у хворих вказувало зменшення їх рівня в крові з 199,66±6,74 г/л до 87,62±11,07 г/л на фоні зниження продукції IgG з 19,77±0,41 г/л до 15,50±0,89 г/л ($p<0,05$).

Отже, застосування еламіну для лікування дітей хворих на зоб є виправданим і доцільним. Еламін компенсує нестачу йоду в організмі, покращує функціональний стан щитоподібної залози, сприяє усуненню аутоімунної компоненти процесу і ознак латентного гіпотиреозу.

За результатами проведених досліджень еламін рекомендовано використовувати в ендемічній по йоду місцевості з метою компенсації дефіциту йоду в хворих на ендемічний зоб. Рекомендовано використовувати в раціоні дітей, хворих на ендемічний зоб, еламін для усунення латентного гіпотиреозу, зменшення аутоімунних реакцій, покращення функціонального стану та структури щитоподібної залози.

Досліджували вплив еламіну на гематологічні та фізіологічні показники інфікованих туберкульозом дітей, які зазнали впливу іонізуючої радіації. Всього було досліджено 40 дітей, із яких 34 дитини були з діагнозами "віраж туберкулінових проб", "туберкульозне інфікування", "туберкульозні контакти". Решта дітей належали до категорії "часто хворіючі діти", бо мали хронічні захворювання травного тракту, вуха, горла, носа. Специфічну хіміопрофілактику отримували 13 дітей, супутня патологія спостерігалася у 29 дітей.

Контрольну групу складали діти, що пребували на лікуванні в санаторії, отримували 5-разове збалансоване харчування, включаючи фрукти, фруктові соки, йогурти. Медикаментозне лікування було забезпечене вітамінами (ревіт, ундевіт, вітаміни B_1, B_6, А, Е), гепатопротекторами (карсил, гепарсил, сілібор), жовчогінними (холосас, трав'яні чаї, аллохол). Проводилася санація хронічних осередків інфекцій (лікування зубів, ЛОР-органів, хвороб травного тракту), а також застосовувалися імуномодулюючі препарати (елеутерококк, ехінацея та ін.), ароматерапія, масаж, симптоматичне лікування.

Основна група дітей крім вищенаведеного, отримувала таблетки концентрату еламіну з розрахунку 0,5 г на одну дитину щодобово упродовж 45 діб.

Через 45 діб після курсу лікування у тубінфікованих дітей, які отримували еламін, відмічали достовірне підвищення вмісту кількості еритроцитів і гемоглобіну відносно контрольної групи дітей, які не отримували еламіну (табл. 26.21).

Таблица 26.21 — Вплив еламіну на гематологічні показники периферичної крові у тубінфікованих дітей

Умови дослідження	Термін дослідження	Показники			
		еритроцити, 10^{12}/л	гемоглобін, г/л	лейкоцити, 10^9/л	швидкість осідання еритроцитів, мм/год
Здорові діти (контроль) (n = 20)	7 діб	3,88 ± 0,03	126,3 ± 1,4	4,88 ± 0,20	6,60 ± 0,60
	45 діб	3,86 ± 0,04	125,2 ± 1,2	5,45 ± 0,32	9,35 ± 1,54
Хворі діти, що вживали еламін (n = 20)	7 діб	4,02 ± 0,05*	129,7 ± 1,5	5,55 ± 0,33	6,94 ± 0,89
	45 діб	3,99 ± 0,05**	129,6 ± 1,4**	5,88 ± 0,23	6,86 ± 0,88

Примітки: 1. * — зміни достовірні порівняно з контролем через 7 діб, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні порівняно з контролем через 45 діб, ($p < 0,05$)

При дослідженні впливу еламіну на біохімічні показники крові у тубінфікованих дітей не було виявилено достовірних змін досліджуваних показників — глюкози і АлАТ сироватки крові відносно цих показників у контрольній групі дітей.

Вміст ^{137}Cs в організмі інфікованих туберкульозом дітей упродовж всього терміну 45 діб лікування знаходився в межах контрольних значень і не відрізнявся від показників фонових значень навколишнього середовища.

Треба відзначити достовірне підвищення вмісту ^{40}K на 80,0% в групі дітей, які вживали еламін, відносно цього показника в контрольній групі. Позитивні результати збільшення вмісту ^{40}K в організмі дітей пояснюються наявністю в еламіні великої кількості калію (6000 — 8000 мг/100г сухих речовин).

При дослідженні впливу еламіну на фізіологічні та гемодинамічні показники організму інфікованих туберкульозом дітей на фоні комплексу хіміопрофілактики і вітамінів через 45 діб було виявлено достовірне збільшення таких фізіологічних показників дітей, як зріст і маса тіла. Інші досліджувані показники, зокрема артеріальний тиск і пульс за 30 секунд коливалися в межах контрольних значень і відповідали віковим нормам дітей. При дослідженні впливу еламіну на фізіологічні показники організму дітей при функціональних навантаженнях: проба Штанге (затримка дихання при вдиханні, сек), проба Генча (затримка дихання при видиханні, сек.), кількість підйомів за 30 секунд з положення лежачи в положення сидячи, а також життєвої ємності легень (ЖЄЛ) на фоні комплексу хіміопрофілактики і вітамінів, — були виявлені наступні результати (табл. 26.22).

Таблиця 26.22 — Вплив еламіну на фізіологічні показники організму тубінфікованих дітей при функціональних навантаженнях

Умови дослідження	Термін дослідженя	Показники			
		життєва емність легень, л	проба Штанге, с	проба Генча, с	кількість підйомів з положення лежачи в положення сидячи
Здорові діти (контроль) (n = 40)	7 діб	1538,0 ± 90,1	28,3 ± 1,2	20,1 ± 1,8	25,5 ± 0,7
	45 діб	1808,5 ± 98,1	30,3 ± 1,9	21,9 ± 1,1	28,1 ± 0,8
Хворі діти, що вживали еламін (n = 40)	7 діб	2085,9 ± 92,9*	46,7 ± 4,1*	26,1 ± 3,2	35,0 ± 1,7*
	45 діб	2374,4 ± 111,8**	64,0 ± 5,6**	30,5 ± 3,5**	38,3 ± 1,7**

Примітки: 1. * — зміни достовірні порівняно з контролем через 7 діб, ($p < 0,05$); 2. ** — зміни достовірні порівняно з контролем через 45 діб, ($p < 0,05$)

При дослідженні затримки дихання при вдиханні (проба Штанге) відмічали достовірні зміни, що проявлялись у збільшенні тривалості цього показника на 125% в групі дітей, які щоденно упродовж 45-ти діб отримували еламін відносно контрольної групи дітей. Це свідчить про покращення тканинного дихання і метаболічних процесів не тільки в легенях, але й у всьому організмі. Встановлено достовірне на 38,6% підвищення тривалості затримки дихання при видиханні (проба Генча), на 25% збільшення кількості підйомів з положення лежачи в положення сидячи, на 54% збільшення показника життєвої ємності легень в групі дітей, які вживали еламін відносно цих показників у контролі.

Таким чином, додавання концентрату еламіну до щоденного раціону інфікованих туберкульозом і ослаблених дітей на фоні хіміопрофілактики та вітамінів упродовж 45 діб призводило до підвищення опірності організму, про що свідчили функціональні проби з різними фізичними навантаженнями, які характеризували зростання резервного потенціалу окисно-відновних процесів в організмі дітей і вказували на підвищення рівня соматичного здоров'я. Застосування еламіну рекомендовано дітям з хронічними інфекціями, зокрема туберкульозною, як фактор, сприятливий для підвищення резервних можливостей організму і зміцнення здоров'я.

Добова норма вживання концентрату еламіну 0,5 г для дітей віком від 5 років упродовж 1,5 місяців щоквартально.

Досліджували вплив еламіну на кількісний склад молока у жінок-годувальниць та тривалість природного вигодовування у дітей. Всього обстежено 45 жінок. З них 7 жінок отримували еламін в перший тиждень після народження дитини (I група); 20 жінок-годувальниць отримували еламін в кінці першого місяця після пологів — в лактаційні кризи (II група); 18 жінок — протягом другого-третього місяців після пологів (III група).

Для визначення впливу еламіну на лактогенез були проведені дослідження кількісного складу молока у 7 жінок в перший тиждень після пологів у порівнянні з показниками 10 жінок, які цей препарат не вживали. Еламін призначали жінкам у групі ризику з розвитком гіпогалактії починаючи з 3-ї до 7-ї доби по 2,0 г на добу [10].

В групі жінок, які приймали еламін, кількість молока перевищувала показники в групі жінок, які його не отримували. Зокрема, до вживання еламіну кількість молока на одне годування в першій групі в середньому становило 105,3±5,6 мл, а через тиждень після початку вживання еламіну — 120,0±6,2 мл, ($p<0,05$). У другій і третій групах після прийому еламіну кількість молока зростала в середньому на 90 мл на добу. При клінічному обстеженні 18 жінок скаржилися на закрепи, швидку втомлюваність. Через тиждень стан жінок II і III груп покращився, що проявлялося підвищенням працездатності, нормалізацією евакуаторної функції кишківника. Ускладнення не розвивались. У жінок II і III груп відмічали більшу тривалість природного вигодовування немовлят. Тривалість вигодовування немовлят у жінок II і III груп, які приймали еламін складала в середньому 6,5 місяців. У контрольній групі немовлята переводились на штучне вигодовування в 3,8 місяців. Жінки II і III груп також відчували покращення самопочуття, що проявлялось підвищенням працездатності.

Підвищення лактації і покращення самопочуття матерів-годувальниць пояснюється тим, що еламін містить значну кількість йоду — 150–300 (мг/100 г сухих речовин), який, за даними літератури, є стимулятором лактації [11] і, крім того, необхідний для синтезу тироксину — синергіста пролактину [12]. Крім того, вміст великої кількості мікроелементів в еламіні сприяє збільшенню продукції молока.

Таким чином, застосування еламіну в післяпологовому періоді забезпечує збільшення кількості материнського молока, що дозволяє рекомендувати препарат для покращення лактогенезу. Застосування еламіну в періоди лактаційного кризу дозволяє зберегти природне вигодовування та подовжити його тривалість у немовлят.

За даними експериментальних досліджень і клінічних спостережень еламін рекомендовано:

- для виведення радіонуклідів, важких металів і блокування їх накопичення в організмі;
- для поповнення потреби організму в мікро- та макроелементах;
- при захворюваннях щитоподібної залози, викликаних нестачею йоду та для профілактики ендемічного зобу;
- при анеміях, пов'язаних з нестачею заліза;
- при нервових перенапруженях;
- для попередження розвитку атеросклерозу;
- для нормалізації обміну речовин;
- для підвищення імунітету та опірності організму до туберкульозної інфекції;
- при гіпогалактіях для покращення лактогенезу у жінок-годувальниць у післяпологовому періоді та збереження природного вигодовування і подовження його тривалості у немовлят.

Концентрат еламіну узгоджено до вживання МОЗ України як лікувально-профілактичну харчову добавка для дорослих і дітей віком від 5 років. Добова норма споживання концентрату еламіну для дітей становить 0,5 г, для дорослих 1,0–2,0 г.

Еламін рекомендовано для збагачення різних страв та кондитерських виробів йодом, солями альгінової кислоти, мікроелементами та біологічно активними речовинами [13]. Еламін потрібно широко використовувати населенням у радіаційно забруднених регіонах.

Нами отримано деклараційний патент на корисну модель "Пшеничний хліб функціонального призначення" (з вмістом еламіну і селену) [14].

Складні вуглеводи входять до неперетравлюваних компонентів їжі — баластних речовин. Баластні харчові речовини, як губка, всмоктують жовч, посилюючи перистальтику кишківника.

Розрізняють кілька видів харчових волокон: целюлозу, лігнін, пектини, камедь і гель. Одні з них нерозчинні, а інші розчинні у воді. Нерозчинні волокна — целюлоза, лігнін — містяться в бобових, овочах та висівках. Вони поглинають воду, токсини, радіонукліди, важкі метали, збільшують об'єм харчових та калових мас і тим самим стимулюють перистальтику кишківника, зменшують час перебування речовин — забруднювачів у травному тракті.

Розчинні баластні волокна — пектини, камедь, гель отримують із фруктів, овочів, бобових. Вони також зв'язуються з радіонуклідами, холестерином, цукром, виводять їх із організму. Деякі хворі на діабет люди, перейшовши на зернову їжу, можуть обходитися без додаткового введення інсуліну. Камедь і пектини утворюють з токсинами і радіонуклідами менш отруйні хімічні сполуки, які іноді в нерозчинному виді легко виводяться з організму. Значна кількість тих харчових продуктів, які ми вживаємо щодня, містить кілька видів розчинних і нерозчинних волокон, інші — багаті, переважно, на один вид цих цінних харчових компонентів. У зернових і бобових багато целюлози, в яблуках і білоголовій капусті — пектину. Харчові волокна усувають запори, коліти, запалення прямої кишки, сприяють зміцненню організму. На думку різних вчених щоденно треба вживати від 10 до 40 г баластних харчових речовин. Таку їх кількість містить, наприклад, 400 г кукурудзи чи 400 г яблук, 800 г гарбуза, 900 г капусти чи 1000 г неочищеного рису.

Пектинові речовини і клітковина мають бути обов'язковими компонентами харчового раціону людей, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС та проживають на радіаційно забруднених територіях. Клітковина не тільки відіграє важливу роль у стимулюванні перистальтики кишківника. Вона необхідна для нормалізації життєдіяльності корисної кишкової мікрофлори, а також для виведення з організму холестерину, радіонуклідів, важких металів. Особливо цінною є клітковина овочів і плодів у поєднанні з пектиновими речовинами.

Останні пригнічують життєдіяльність патогенних мікроорганізмів, що сприяє зниженню рівня гнильних процесів у кишківнику та забезпечує сприятливі умови для життєдіяльності корисної мікрофлори. Багато пектинів у буряках, яблуках, смородині, квасолі, сочевиці, горосі, ячмені — і не тільки в шкірці, а й у всіх клітинах цих рослин. Під час кип'ятіння пектини не руйнуються.

Вміст пектину в 100 г продукту складає в: яблуках — 1,0 г; яблучному соці — 0,03 г; яблучному повидлі — 1,3 г; зеленому горосі — 2,5 г; столовому буряку — 1,1 г; сливах — 0,9 г; абрикосах і малині — 0,7 г; апельсинах, грушах, перці солодкому, винограді та персиках — 0,6 г; вишні, баклажанах, моркві, огірках, картоплі, кавунах 0,4–0,5 г. Добова доза пектину для дорослих: 2–4 г, для дітей 1–2 г [15]. Рекомендована добова доза пектину для населення, що проживає на забруднених радіонуклідами територіях, становить 10–15 г [2].

Нами досліджені пектиновмісний порошок з яблучного шроту та вітамінізовані водорозчинні таблетки яблопект та пектиновмісний комплекс з фруктової суміші з додаванням буряку фідетокс. Вони прискорюють виведення радіонуклідів з організму у 2–3 рази, покращують роботу шлунково-кишкового тракту та нормалізують функцію щитоподібної залози й ендокринну функцію статевих залоз (більш ніж вдвічі підвищують концентрацію в крові тестостерону).

Досліджене нами плодоовочеве пюре кавбуз (гібрид кавуна та гарбуза), втілює кращі якості їх обох. В нього додають абрикоси, персики, моркву, солодку, яблука. Пюре містить пектини, флавоноїди, органічні кислоти, каротиноїди, та ін., що мають протиалергічні, протизапальні та протипухлинні властивості. Експериментальними дослідженнями встановлено, що кавбуз має мембраностабілізуючий ефект, нормалізує рівень статевих гормонів та стимулює функцію щитоподібної залози за умов поєднаної дії радіаційного фактора та стресу (вдвічі підвищує рівень гормонів щитоподібної залози — тироксину та трийодтироніну), відносно експериментальної моделі.

Досліджені нами соуси Володін № 1–5, виготовлені з натуральних продуктів (гарбуза, яблук, томату, буряка, моркви, чорносливу, кабачків з додаванням рослинних олій та спецій, містять пектини, вітаміни, каротиноїди, антоціани, мікроелементи та ін. біологічно активні речовини, є чудовими адаптогенами (знижують концентрацію адреналіну в крові вдвічі порівняно з моделлю комбінованої дії іонізуючого випромінення і стресу). Посилюють ендокринну функцію підшлункової залози та стимулюють функцію щитоподібної залози (удвічі підвищують рівень трийодтироніну та тироксину), також мають тонізуючу дію та сприяють кращому засвоєнню поживних речовин.

Досліджена нами висококалорійна харчова добавка до їжі — зародки пшениці — містить 18 амінокислот (10 з них — незамінні), ліпіди, 21 макро- та мікроелемент, комплекс вітамінів B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, PP, E, F, провітамін А. Зародки пшениці сприяють нормалізації процесів метаболізму в печінці, посилюють обмінні процеси в організмі, сприятливо впливають но гормональний стан, особливо на ендокринну функцію статевих залоз (збільшують концентрацію тестостерону в крові в 3 рази). Цю лікувально-профілактичну харчову добавку доцільно вживати при хронічному впливі малих доз іонізуючого опромінення, при фізичному та розумовому навантаженні для зміцнення нервової, ендокринної та імуної систем [16].

Могутніми антимутагенами і радіопротекторами є вітаміни. Механізми їхньої протирадіаційної дії різноманітні. Вітаміни — складні органічні сполуки, які мають високу біологічну активність і містяться в харчових продуктах у дуже малих кількостях. Більшість вітамінів в організмі людини не синтезується, деякі синтезуються, але в недостатній кількості. Тому вітаміни повинні надходити в організм постійно і в необхідній кількості. Деякі вітаміни (тіамін, токоферол, аскорбінова кислота, каротин, біофлавоноїди, біотин) вступають у взаємодію з вільнорадикальними формами кисню і активними продуктами радіолізу, інактивуючи їх.

Серед біологічно активних компонентів їжі, які впливають на здоров'я людини, важлива роль належить каротиноїдам. Каротиноїди є одним з основних харчових джерел вітаміну **А**, нестача якого в організмі призводить до порушення росту, процесів репродукції, діяльності нервової системи, зниження стійкості організму до різних інфекційних захворювань [17]. Ефект каротиноїдів значною мірою обумовлений їх здатністю вбудовуватися в мембранні фосфоліпідно-білкові структури, стабілізуючи їх, та ненасичені жирні кислоти, що входять до складу мембран [18]. Бета-каротин, як і інші каротиноїди, має високу неспецифічну реакційну здатність і тропність до вільних радикалів, які утворюються при впливі негативних чинників оточуючого середовища [19]. Через здатність бета-каротину нейтралізовувати сполуки з вільними радикалами, його використовують як антиоксидант при лікуванні екозалежних та інших патологій.

Відомі радіозахисні властивості бета-каротину, в основі яких лежать імуностимулюючі властивості [20]. Вживання бета-каротину стимулює проліферацію В- і Т-лімфоцитів, що відіграють важливу роль у функціонуванні імунної системи при дії вільних радикалів, які виникають при радіоактивному опроміненні та інших несприятливих екологічних чинників. Прийом високих доз бета-каротину (30 мг/добу) протягом короткого періоду стимулює імунну систему в людей з порушенням імунітету і водночас не викликає надмірної стимуляції у здорових осіб [17].

Відомо, що окиснення ліпопротеїнів низької щільності вважається початковою ланкою в розвитку атеросклерозу. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям бета-каротин та інші каротиноїди здатні перешкоджати цьому і захищати організм від утворення атеросклеротичних бляшок, таким чином попереджуючи серцево-судинні захворювання. Дослідження показали, що бета-каротин впливає на рівень холестерину в опромінених тварин. Під впливом дієти з бета-каротином виявлено достовірне зниження кількості холестерину і моногліцеридів в ядрах тімоцитів контрольних і опромінених щурів [20]. Для нормального функціонування організму необхідно щодобово вживати від 3 до 5 мг каротину [21]. Основним джерелом каротину в нашій країні є морква і продукти її переробки.

Нами були проведені клінічні дослідження радіозахисних властивостей карательки (розчин β-каротину з моркви в олії) у ліквідаторів Чорнобильської аварії, опромінених в дозі 25 сГр. Для виявлення радіозахисних властивостей карательки була відібрана група осіб, яка приймала участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і мала зміни в імунному статусі. При аналізі результатів імунологічних показників було виявлено, що ліквідатори даної групи, через 14 років після аварії мають стійку лімфоцитопенію. Карательку призначали по 2 десертних ложки (з розрахунку 5 мг β-каротину на добу) один раз на день за 20–30 хвилин до їжі впродовж 30 діб [17].

Розчин β-каротину з моркви в олії карателька, містить комплекс вітамінів: провітамін А - β-каротин (20 мг), вітаміни Е (50 мг) і К (28 мг) на 100 г, а також коензим Q_{10} [17]. Енергетична цінність 100 г карательки становить 899 ккалорій. Розчин β-каротину з моркви в олії карателька ТУ У 23721535.002-98 узгоджено МОЗ України 26.12.97 р. (висновок МОЗ України за № 5.08.07/3427).

При дослідженні показників стану вільнорадикальних процесів у відібраної групи осіб порівняно з контрольною, відмічали порушення в системі перекисного окиснення ліпідів крові. Так, в контрольній групі величина активності каталази не перевищувала 15 нМ/хв×мл, тоді як в групі ліквідаторів з лімфопенією цей показник був статистично достовірно збільшений і становив 22,0 нМ/хв×мл. Після прийому розчину бета-каротину в олії карателька впродовж 30 діб, у ліквідаторів з лімфопенією відмічали статистично достовірне зниження каталазної активності з 22,0±1,0 до 7,6±1,3 ($p<0,05$) і дієнових кон'югатів з 1,57±0,25 до 0,72±0,14, ($p<0,05$), відносно цих показників до прийому карательки (табл. 26.23).

Таблиця 26.23 — Вплив карельки на показники стану вільнорадикальних процесів і холестерин в крові ліквідаторів з лімфопенією, (M±m)

Показники	До прийому карельки (n = 25)	Після 30 діб прийому карельки, (n = 25)
Каталаза, (нМ/хв×мл)	22,0 ± 1,0	7,6 ± 1,3*
Дієнові кон'югати, (оп. од.)	1,57 ± 0,25	0,72 ± 0,14 *
Загальний холестерин, (мМ/л)	6,2 ± 0,4	6,2 ± 0,2

Примітка * — зміни достовірні відносно цих показників до прийому карельки, ($p < 0,05$)

При дослідженні впливу розчину бета-каротину з моркви в олії карельки на показники хемілюмінісценції сироватки крові ліквідаторів з лімфопенією відмічали статистично достовірне зниження загальної світлосуми і висоти швидкого спалаху у ліквідаторів з лімфопенією після прийому карельки відносно цих показників до прийому цієї харчової добавки (табл.26.24).

Таблиця 26.24 — Вплив карельки на показники хемілюмінісценції сироватки крові ліквідаторів з лімфопенією, (M±m)

Умови проведення експерименту	Загальна світлосума (ум. од.)	Висота швидкого спалаху (ум. од.)	Коефіцієнт хемілюмінісценції
До прийому карельки (n = 25)	464511 ± 39818	2845 ± 279	166,7 ± 7,4
Після 30 діб прийому карельки (n = 25)	149343 ± 27782*	823 ± 142*	177,5 ± 4,8

Примітка * — зміни достовірні відносно цих показників до прийому карельки, ($p < 0,05$)

У ліквідаторів з лімфопенією після прийому карельки протягом 30 діб відмічали достовірне підвищення стійкості еритроцитів відносно цих показників (час початку гемолізу, час настання максимального гемолізу та його тривалість) до прийому карельки (табл. 26.25).

Таблиця 26.25 — Вплив карельки на кислотну резистентність еритроцитів ліквідаторів з лімфопенією, (M±m)

Показники кислотної резистентності еритроцитів	До прийому карельки (n = 25)	Після 30 діб прийому карельки (n = 25)
Час початку, с гемолізу,%	132,3 ± 5,4	220,9 ± 6,4*
Час настання, с max гемолізу,%	226,4 ± 10,4	317,7 ± 10,7*
Тривалість, с гемолізу,%	365,5 ± 21,3	430,9 ± 12,5 *

Примітка * — зміни достовірні відносно цих показників до прийому карельки, ($p < 0,05$)

Таким чином можна стверджувати, що розчин бета-каротину з моркви в олії карелька має мембраностабілізуючі властивості та може використовуватися для вживання населення, яке проживає в радіаційно забруднених регіонах, як мембраностабілізуючий засіб.

В результаті проведених досліджень встановлено, що розчин бета-каротину з моркви в олії карелька, має антиоксидантні, мембраностабілізуючі та адаптогенні властивості і, таким чином, сприяє захисту організму в умовах дії іонізуючого опромінення.

Досліджували вплив карельки у жінок хворих на рак молочної залози, яким після хірургічного втручання призначали променеву терапію. Під час проведення променевої терапії паралельно з медикаментозним лікуванням хворі приймали по 50 г карельки на добу [22]. Застосування карельки було обґрунтовано тим, щоб поповнити нестачу жиророзчинних вітамінів в організмі. Наявність в препараті вітамінів **A, E** і каротину сприяє можливості вступати у взаємодію з вільнорадикальними формами кисню і біологічно активними продуктами

радіолізу, інактивуючи їх [23]. Вміст вітаміну **А** в крові онкологічних хворих був нижчим за норму. Після вживання карательки хворими цієї групи кількість вітаміну **А** збільшилась на 42%, однак все ще залишалась на нижньому рівні норми. Вміст вітаміну **Е** після прийому карательки не змінювався, що можна пояснити зростанням його витрати на стабілізацію мембран клітин, підвищенням енергетичних ресурсів і гальмуванням процесів перекисного окиснення ліпідів. В групі хворих, що отримували карательку, відмічали покращення загального стану організму, курс променевої терапії протікав без ускладнень, покращилися показники клітинного імунітету.

За даними клінічних спостережень, розчин бета-каротину з моркви в олії карателька рекомендовано:

- для забезпечення організму бета-каротином, вітамінами Е, К, коензимом Q_{10};
- для захисту організму в умовах дії іонізуючого опромінення та інших негативних чинників;
- для зняття стресу та при нервових перенапруженнях;
- для нормалізації обміну речовин в організмі і зменшення ризику виникнення онкологічних захворювань.

Добова норма карательки: дорослим- 2 десертні ложки (5 мг бета-каротину) 1 раз на добу за 20–30 хвилин до їжі, або з їжею (салати, перші та другі страви); дітям починаючи з 1 року — 2 чайні ложки (1 мг бета-каротину) 1 раз на добу разом з їжею. Вживання лікувально-профілактичної харчової добавки до їжі карателька з антиоксидантними, мембраностабілізуючими, радіозахисними та адаптогенними властивостями рекомендовано для осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, а також для населення, яке проживає на радіаційно забруднених територіях та в інших екологічно несприятливих регіонах, осіб з підвищеним психоемоційним станом, який характеризується підвищеним вмістом кортизолу, а також, як лікувально-профілактичний засіб для всіх категорій населення з метою зміцнення організму і запобігання будь-яким захворюванням.

Аскорбінова кислота (вітамін **С**) приймає активну участь в окисно-відновних процесах і клітинному диханні, білковому (синтез колагену) і вуглеводному обмінах, сприяє зміцненню капілярів, підвищенню опірності організму інфекційним та іншим захворюванням. В організмі вітамін **С** не синтезується. Вітаміном **С** багаті овочі, фрукти, ягоди (плоди шипшини, чорної смородини, чорноплідної горобини), морська капуста, городня зелень. Різноманітну протирадіаційну дію виявляють вітамін Р та рослинні пігменти — флавоноїди (рутин, кверцетин, гесперидин та ін.). Вони захищають судинну стінку, є могутніми антиоксидантами, мембранопротекторами. Їх багато в листі чаю, в шкірці винограду. У чорній смородині, чорноплідній горобині багато антоціанів, які є чудовими протекторами. Дуже цінною особливістю вітамінів і вітаміноподібних сполук, зокрема біофлавоноїдів, є здатність зв'язувати радіонукліди, запобігати всмоктуванню і прискорювати виведення їх із організму. Добова норма у біофлавоноїдах — 700 мг. Вітамін **Е** має антиоксидантні властивості. Вітамін **К** зберігає кальцій в організмі людини. Вітамін $\mathbf{B_{12}}$ у дітей стимулює ріст і поліпшує загальний стан організму, попереджує розвиток залізодефіцитних анемій, що дуже часто зустрічаються в жителів забруднених радіонуклідами територій. Основними джерелами вітаміну B_{12} (ціанокобаламін) є печінка тріски, великої рогатої худоби**,** морська риба.

Розрахунок (у мг) збалансованості основних вітамінів харчування рекомендовано проводити на 1000 ккал: вітаміну С — 20; B_1 — 0,7; B_2 — 0,8; B_6 — 1; РР — 6; B_{12} — 0,1; Е — 8.

Мінеральні речовини - це неорганічні сполуки, які надходять до організму з їжею і водою. Мінеральні речовини виконують в організмі складні та різноманітні функції. Так, деякі з них є структурним (пластичним) матеріалом (кальцій, фосфор, магній), входять до складу білкових молекул, клітин, ферментів і гормонів (цинк — до інсуліну, йод — до тироксину),

крові і лімфи (кальцій, залізо, цинк, мідь та ін.), створюють необхідний осмотичний тиск у тканинах (натрій, калій), приймають участь у процесах кровотворення (залізо, цинк, мідь, марганець, кобальт, та ін.).

Чим багатша їжа на макро- та мікроелементи, тим більший її протирадіаційний ефект. Усі елементи поділено на 20 груп, і замість певного необхідного елементу організм може поглинути подібний до нього елемент із тієї ж самої групи. Елементи калій і цезій, кальцій і стронцій знаходяться в одних і тих же групах. Чим більше з продуктами харчування калію і кальцію надходить до організму людини, тим меншою є імовірність, що в обмін речовин включаться їхні аналоги — радіоактивні ізотопи цезію та стронцію, тим менше цих радіонуклідів потрапить до організму людини. Щоб організм був насичений калієм і кальцієм (антагоністами радіоактивних цезію і стронцію), потрібно споживати більше овочів, сиру, бобових, морської капусти, горіхів і насіння. Чимало продуктів рослинного і тваринного походження багаті на калій. Велику кількість калію містять овочі і фрукти (у мг на 100 г): картопля — 430; квасоля — 1061; горох — 900; курага — 1717; родзинки — 774; чорнослив — 648; вівсяні крупи — 350; смородина — 365.

Кальцій є основним структурним елементом кісткової тканини, а також приймає участь у багатьох обмінних і регуляторних процесах організму. Нестача кальцію в раціоні людини призводить до підвищення всмоктування і накопичення в організмі радіонуклідів стронцію. Форми кальцію, що засвоюються організмом, є тільки в молоці та молочних продуктах. Добова потреба в ньому дорослих — 800 мг, а дітей — 1200 мг. Цю потребу задовольняє 0,5 л молока, або 100 г сиру.

Селен є компонентом системи антиоксидантного захисту клітин і організму. На цей елемент багаті м'ясні і зернові продукти (у мг/кг): м'ясо — 0,29; сир — 0,30; хліб і бобові — 0,28.

Для нормального обміну речовин за умов радіаційного впливу дуже важливими є також магній, фосфор, залізо, мідь, марганець, кобальт в оптимальних співвідношеннях, які характерні для природних продуктів харчування. Добова потреба (в мг): у магнії — 500-600, фосфорі — 1200-2000, залізі — 1018, міді — 2, марганці — 5.

Для запобігання йодної недостатності необхідно вживати морську капусту, концентрат еламіну, морську рибу, креветки, яйця, часник. Добова потреба в йоді — 150-200 мкг.

З метою профілактики та лікування кишкового дисбактеріозу, який часто виникає в умовах іонізуючого випромінення, необхідно застосовувати в раціонах кисломолочні продукти, що містять біфідобактерії, ацидофільні та інші молочнокислі культури. Дослідженнями встановлено, що тривалий прийом цих продуктів сприяє відновленню кишкового нормобіозу, підвищенню забезпеченості організму вітамінами С, групи В, нормалізації секреторної та кислотоутворювальної функції шлунку, стимулює апетит.

Нами проведені експериментальні дослідження і клінічне випробування радіозахисних властивостей кисломолочного продукту та сухих бактерій Наріне. Досліджуваний кисломолочний продукт та бактеріальний препарат Наріне містять штам мікроорганізму — Lactobacillus acidophilus 317/402, який продукує значну кількість нешкідливих для організму людини і, особливо, для дитячого організму антимікробні речовини, які пригнічують ріст і розвиток грампозитивних і грамнегативних бактерій, в тому числі всіх без винятку бактерій збудників дизентерії, сальмонельозу, черевного тифу та ін. Експериментальні дослідження проведені на щурах, яким до щоденного раціону впродовж місяця на фоні ^{137}Cs додавали Наріне із розрахунку 30,0 мл на одну тварину. Результатами досліджень доведено, що кисломолочний продукт і бактеріальний препарат Наріне мають мембраностабілізуючі та адаптогенні властивості, нормалізують роботу травного тракту, сприяють покращенню гематологічних показників і зміцненню опірності організму. Добова доза вживання Наріне для дорослої людини з лікувально-профілактичною метою становить 0,5–1,0 л.

Теорія коригувального харчування розглядає екологічно чисту рослинну їжу як абсолютно незамінну складову щоденного харчування, особливо в забруднених радіонуклідами зонах. Тільки в сирих овочах і фруктах повністю зберігаються вітаміни, фітонциди, ферменти, ефірні олії, мікроелементи та інші біорегулятори. Тому корисно бути, якщо не повністю, то частково, сироїдом і щодня додавати до свого раціону як сирі овочі, фрукти, городні та інші трави, так і страви, приготовлені за рецептами сироїдів: окрошку, салати, овочеві і фруктові соки, тощо. Мінімальна норма щоденного споживання овочів, фруктів і зелених приправ мусить бути 500-600 г. Четверта частина овочів, що вживається, має мати помаранчове забарвлення, що є ознакою вмісту каротину. Багато каротину є в моркві, томатах, буряках, абрикосах, гарбузах, зеленому листі рослин. Необхідними є овочі та фрукти з пігментами синього забарвлення — антоціанами, які містяться в смородині, чорноплідній горобині, буряках, у деяких сортах винограду. Антоціани виявляють радіозахисну дію. Кабачки і патісони посилюють перистальтику кишківника, що зменшує всмоктування радіонуклідів. Диня, сушені яблука, каші з пшона, гречки, вівса, ячменю добре очищають товстий кишківник. Корисні сухі солодкі фрукти — банани, фініки, інжир, чорнослив, груші, деякі сорти винограду, кислі — апельсини, ананаси, яблука, персики, сливи, гранати, лимони і напівкислі — свіжий інжир, вишня, яблука, сливи, манго, абрикоси. Дуже корисно пити у великій кількості сирі фруктові й овочеві соки, особливо з м'якоттю. Треба вживати і значну кількість пряних овочів — цибулю, часник, хрін, кріп, петрушку, селеру. Вони дуже багаті на фітонциди, лізоцим, ефірні олії, глікоалкалоїди, вітаміни, завдяки яким підвищується стійкість організму до радіонуклідів. Пряні овочі — природні харчові антибіотики, які вбивають гнильні бактерії в кишківнику та стимулюють знижений імунітет.

Таким чином, лікувально-профілактичне харчування в умовах радіоактивного забруднення повинно бути збалансованим, різноманітним і включати наступні компоненти:

1. Речовини-блокатори (калій, кальцій, йод, вітамін B_2, залізо, та ін.), що діють за механізмом заміщення відповідних радіоактивних ізотопів ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{131}J, ^{60}Co, ^{238}Pu, ^{239}Pu та ін.

2. Харчові волокна (клітковина, альгінати, пектини), що зв'язуються з радіонуклідами, утворюють нерозчинні сполуки і виводяться з організму.

3. Антиоксиданти (вітаміни А, Е, С, флавоноїди).

4. Продукти, що містять імунокоректори (цинк, вітамін B_2 та ін.).

5. Мінеральні та біологічно активні речовини (кобальт, йод, магній, цинк, ехінацея, елеутерокок та ін.), що покращують діяльність кровотворної, нервової, серцево-судинної систем та сприяють регуляції обміну речовин в організмі.

6. Бактеріальні препарати, які нормалізують роботу кишківника (лактобактерії, біфідум- та ацидофільні бактерії).

7. Екологічно чисті продукти.

Державним департаментом продовольства Міністерства аграрної політики України разом з Академією медичних наук України, НЦРМ АМН України та Міністерством надзвичайних ситуацій України та у справах захисту населення від наслідків Чорнобильської катастрофи була проведена робота по розробці і впровадженню біологічно активних добавок та продуктів із лікувально-профілактичними властивостями. Таким чином розроблено і впроваджено у виробництво 140 харчових продуктів і біодобавок із лікувально-профілактичними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Звіт про науково-дослідну роботу "Узагальнення радіоекологічної та дозиметричної інформації, одержаної за 10-річний період після аварії на ЧАЕС". ІЕППУ НЦРМ АМН України. — К., 1999. — Т. 1. — 77 с.

2. *Руднєв М.І.* Лікувально-профілактичні засоби за умов несприятливого екологічного середовища // Мед. консультант — 1997. — № 2. — С. 19–22.
3. *Карпенко П.О.* Лікувально-профілактичне харчування за умов впливу чинників Чорнобильської катастрофи // Мед. консультант 1996. — № 1. — С. 16–19.
4. *Chance B., Williams G.R.* // Advances Ensymol. — 1956. — Vol. 7. — P. 65.
5. *Lowry O.H., Rosebrough N.G., Randell R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // Biol. Chem. — 1951. — Vol. 7. — № 1. — P. 265–275.
6. Звіт про науково-дослідну роботу "Визначити захисну дію ікри та м'яса слимака ампулярії в умовах впливу іонізуючої радіації". ІЕР НЦРМ АМН України. — К., 1998. — 28 с.
7. *Деревянко Л.П.* Эламин — йодирующая радиозащитная добавка из морской капусты. — К., 1999. — 32 с.
8. *Корзун В.Н., Бузунов В.А.* Экспертное заключение о радиозащитных свойствах "Эламина" в условиях внутреннего облучения животных цезием и стронцием. НЦРМ АМН Украины. — К., 1994. — 4 с.
9. *Дерев'янко Л.П.* Використання концентрату Еламіну для запобігання йодної недостатності та підвищення опірності організму при дії негативних чинників // Харчові добавки, інгредієнти, БАДи: їх властивості та використання у виробництві продуктів і напоїв: Матер. наук. практ. конф., Феодосія, 2003 р. — К.: Знання, 2003. — С. 45–48.
10. *Ковальова О.М.* Використання "Еламіну" з метою корекції гіпогалактії // Збірник матеріалів наук. практ. конф., Піщане, 25–28 вересня 2000р. — Київ.: Знання, 2000. — С. 41–43.
11. Прогнозирование, профилактика и лечение гипогалактии // Метод. рекомендации. — К., 1988. — 24 с.
12. *Воронцов И.М., Фатеева Е.М., Хазенсон Л.Б.* Естественное вскармливание. — С-Пб, 1993. — С. 38–181.
13. *Кульчицька В.П., Карпенко П.О., Кравченко М.Ф.* Збірник рецептур страв для лікувально-профілактичного харчування з використанням біологічно-активних добавок. К.: Чорнобиль-інтерінформ, 1996. — 135 с.
14. Пшеничний хліб функціонального призначення /*Л.Ю. Арсеньєва, Л.О. Герасименко, Л.П. Дерев'янко та ін.* — Патент № 4512, UA, A21D8/02. — З. № 20040503811; Заявл. 20.05.2004. Опубл. 17.01.05. Бюл. № 1.
15. *Смоляр В.И.* Ионизирующая радиация и питание. К.: Здоров'я, 1992. — 174 с.
16. *Дерев'янко Л.П.* Будьмо здоровими з новими продуктами протирадіаційної дії // Актуальные проблемы санаторно-курортной диетотерапии: Сб. науч. трудов / *Под ред. В.В. Ванханена.* — Запорожье. 1997. — С. 41–46.
17. Медико-биологические аспекты применения препарата "Карателька" / *Л.А. Чернухина, И.Р. Ефименко, Г.В. Донченко и др.* // Зб. матеріалів наук.-практ. конф. — Київ: Знання, 2000. — С. 33–35.
18. *Буднікова Т.М., Савицький О.П.* Використання бета-каротину при екозалежних патологіях // Гигиена населенных мест.- К., 2000.- Вып. 36. — С.183-189.
19. *Лемберг В.К., Рогачева С.А., Лузанова В.М., Вакулова Л.А.* Влияние обогащения рациона мышей СВА синтетическим β-каротином на их выживаемость при γ-облучении // Радиобиол. — 1990. — Т. 30, № 6. — С. 843–844.
20. The effect of supplemental beta-carotene on immunologic indices in patients with AIDS: a pilot study / *D.A. Fryburg, R.J. Mark, B.P. Griffith et al.* // Yale J. Biol. Med. — 1995. — №1. — P. 19–23.
21. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов / *Под ред. А.А. Покровского.* — М.: Пищевая промышленность, 1976. — 227 с.
22. Медико-биологические аспекты применения препарата "Карателька" / *Л.А. Чернухина, И.РЕфименко, Г.ВДонченко, Ю.В.Костенко* // Нові технології при вирішенні медико-екологічних проблем: Матер. наук. практ. конф., Піщане., 25–28 вересня 2000 р. — К.: Знання, 2000. — С. 33–35.
23. Абраров А.А. Влияние витаминов А, D, Е на некоторые биохимические показатели крови и печени // Вопр. гематол. и переливания крови. — 1974. — Т. 1. — С. 59–61.

(Л.П. Дерев'янко, Н.П. Атаманюк, В.В. Талько, А.Н. Янина, Л.А. Горчакова, Г.М. Гришко)

26.3. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ І РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ПОСТРАЖДАЛИМ З НЕРВОВО-ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає поняття "здоров'я" як "стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не тільки відсутності хвороб або фізичних дефектів". На сучасному етапі розвитку світового суспільства психічне здоров'я є одним з приоритетних напрямів і розглядається як складова подальшого розвитку нації. Здоров'я людини є динамічною рівновагою організму з навколишнім природним і соціальним середовищем, з таким рівнем функціонування усіх його підсистем, що забезпечує оптимальну працездатність, а також швидку і адекватну адаптацію до природного та соціального середовища, що безперервно змінюється. Це визначає нерозривність фізичного та психічного здоров'я, дозволяє розглядати соціальний, біологічний, психічний, фізичний рівні життя й адаптації людини як біопсихосистеми [1].

Проблеми психолого-психіатричної та психотерапевтичної допомоги постраждалим внаслідок техногенних аварій та катастроф останнім часом набуває значної актуальності [2, 3]. Підкреслюється нагальна потреба у створенні загальної служби психіатрії катастроф у межах державної служби медицини катастроф. Слід цілком погодитися з точкою зору, що матеріальні витрати на психіатричну, психологічну і соціальну допомогу постраждалим без комплексного підходу до лікування та реабілітації не тільки не сприяють значному поліпшенню стану здоров'я постраждалих, але формують серед них рентну поведінку і навчену безпорадність (відмову від відповідальності за своє здоров'я, майбутню долю), що призводить до зниження рівню соціального функціонування постраждалих та подальшому збільшенню невиправданих витрат з боку держави [2].

У теперішній час особливо значення набула проблема охорони здоров'я персоналу "Об'єкту "Укриття" у зв'язку із забезпеченням перетворення "Об'єкту "Укриття" до радіоекологічно безпечного об'єкту і закриттям ЧАЕС [4–7]. Поруч з гетерогенним впливом екзогенних чинників Чорнобильської зони відчуження, включаючи вплив іонізуючих випромінювань, на основні системи адаптації персоналу (нервову, ендокринну і імунну) в останній час зросла соціально-психологічна напруженість, що пов'язана з закриттям ЧАЕС. Даний комплекс шкідливих екзогенно-соматогенних і психогенних чинників суттєво підвищує ризик психічної дезадаптації з потенційно можливою суїцидонебезпечною поведінкою.

Суїцидонебезпечна поведінка може бути реалізована, що найбільш небезпечно, із використанням промислових об'єктів зони відчуження. Крім того, психоемоційна напруженість може призводити до росту адиктивної поведінки і травматизму. Небезпечність ситуації, що склалася, полягає у можливості суїцидальної або іншої неадекватної поведінки персоналу, котре може привести до нової радіоекологічної катастрофи. Тому можливо поставить знак рівності між радіаційною безпекою та охороною психічного здоров'я. Таким чином, забезпечення охорони психічного здоров'я персоналу у теперішній час має державне значення [5–7]. Необхідно підкреслити, що ризик як суїцидальної, так і адиктивної поведінки внаслідок зростання депресивних розладів притаманний не тільки персоналу а й постраждалим внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Вивчення закономірностей виникнення, механізмів розвитку та особливостей перебігу нервово-психічних захворювань у постраждалих дозволило розробити підходи до оптимізації лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів цим пацієнтам [8–20].

Перш за все слід визначити розбіжності між лікуванням та реабілітацією пацієнтів з нервово-психічними розладами. Якщо предметом лікування є процес вилікування або редукції симптомів, то реабілітація спрямована на поліпшення функціонування пацієнта та

його задоволення за умов конкретного оточення і умов, що склалися. Лікування охоплює минуле, сьогодення та майбутнє, а реабілітація спрямована саме на сьогодення та майбутнє. У процесі лікування застосовуються психологічні, фармакологічні та фізичні методи, а в реабілітації — навчання, підвищення кваліфікації або перекваліфікація, планування працевлаштування, координація та модифікація ресурсів [21].

Очевидно, що у державі відсутня система охорони психічного здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами. Замість неї протягом усіх післяаварійних років існує хибна практика так званого "соціального захисту" постраждалих через медицину — шляхом формування інвалідів з постраждалих та їх нащадків. Багаторазові госпіталізації та відпочинок у санаторіях не має нічого спільного з концепцією реабілітації. Негативним соціальним наслідком такої помилкової політики є формування комплексу "жертви" і вкрай пасивної та споживацької позиції. Ефективне лікування постраждалих з нервово-психічними розладами за таких соціальних умов неможливе: вигідніше бути "визначеним хворим" (навіть з психічної хвороби) та "інвалідом", ніж працювати та адаптуватися до оточення.

Нервово-психічні розлади у постраждалих є етіологічно гетерогенними, тобто в їх походженні мають значення як екзогенно-органічні (у тому числі, вплив іонізуючих випромінювань), так і психогенні і соціальні чинники. Тому оптимізація лікування і реабілітації для постраждалих з нервово-психічними розладами має полягати у використанні біопсихосоціальної моделі даних розладів з паритетним представленням біологічної (нейропсихіатричної) та особистісно-орієнтованої складових [22]. Іншими словами, в постраждалих організація психічної діяльності порушена на всіх трьох її рівнях — соціальному, особистісному та церебральному (сомато-церебральному).

Вразливість постраждалих на соціальному рівні була зумовлена сполученням Чорнобильської катастрофи з подальшим крахом соціально-політичної системи. Останнє поруч з матеріальною кризою привело також до кризи духовної. В результаті у постраждалих сформувались синдром "негарантованого майбутнього" та феномен "суб'єктивного стиснення часового простору" [23,24], тобто пацієнти опинились у так званому "соціальному цейтноті". Усвідомлення ризику виникнення у них несприятливих, можливо летальних, наслідків променевого захворювання у сполученні з крайньою непередбаченістю соціально-політичної та економічної ситуації у країні привело до відчуття недостатності часу для розв'язання традиційних соціально-побутових проблем — обзаведення сім'єю, виховання дітей, допомоги старим батькам, облаштування сімейного вогнища та ін. У доповнення до сказаного, у суспільстві сталась зміна та спотворення ієрархії системи цінностей. Так, якщо у радянські часи атомна галузь була овіяна ореолом таємничості, романтичності та соціального значення, то у теперішній час відношення до неї скоріше напружено-негативне. Відповідно, соціальна роль осіб, які перенесли ГПХ, включаючи пожежників, які приймали участь у гасінні пожежі на ЧАЕС, та взагалі УЛНА зсувається з площини героїзму та мужності до області жертовності. Настає так звана "віктимізація" (від англ. victim — жертва) постраждалих. Підсумком цих та інших соціальних зсувів є формування комплексу соціальної вразливості та безкорисності, що веде до прогресуючої соціальної дезадаптації.

Очевидно, що порушення соціального, особистісного та сомато-церебрального рівнів у постраждалих у віддалений період після аварії представляє собою нерозривне ціле — "замкнене психосоматичне коло". Патофізіологічною особливістю цього кола є виняткова складність установлення причинно-слідчих взаємовідносин, оскільки в ньому постійно причина та наслідок міняються місцями, а наслідок набуває характеру патогенного чинника.

Розгляд нервово-психічних розладів у постраждалих на підставі біопсихосоціальної моделі з паритетним представленням біологічної (нейропсихіатричної) та особистісно-орієнтованої складових має важливе значення — такий підхід обґрунтовує принцип нероз-

ривності, "триєдиної цілісності" при проведенні лікувальних та реабілітаційних заходів. Іншими словами, приречені на невдачу спроби одного тільки медикаментозного лікування без рішення соціальних питань постраждалих, також як і ізольовані соціальні пільги не збережуть та не відновлять їх психічне та фізичне здоров'я.

Першим та головним підходом до оптимізації лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів є організаційний — створення державної системи охорони психічного здоров'я постраждалих. Реабілітація постраждалих має передбачати комплексне, цілеспрямоване використання медичних, соціальних, освітянських, трудових та матеріальних ресурсів з метою пристосування пацієнта до діяльності на максимально можливому для нього рівні.

У той же час, коли система охорони психічного здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами у державі відсутня, скасовувати існуючий державний соціальний захист постраждалим неможливо. Для них у теперішній час — це єдина можливість досягнення адаптації до обставин, що склалися.

Основними принципами реабілітації постраждалих з нервово-психічними розладами є такі:

а) єдність біологічних та психосоціальних втручань;

б) багатовекторність зусиль з урахуванням різних сторін життєдіяльності пацієнта та різних сфер реабілітації (психологічна, суспільна, родинна, професійна);

в) апеляція до особистості пацієнта та принцип "партнерства" — особистість пацієнта має бути залученої до лікувально-відновлюючого процесу, активно приймати участь у поновленні порушень функцій організму та соціальних зв'язків;

д) ступінчастість (перехідність втручань у лікувальних закладах, денних та нічних стаціонарах, санаторіях та профілакторіях).

Етапи реабілітації постраждалих з нервово-психічними розладами є такі:

І етап — відновлююче лікування, метою якого є попередження формування психічного дефекту, інвалідізації та госпіталізму. Провідна роль на цьому етапі належить біологічній терапії, включаючи психофармакологічні засоби.

ІІ етап — реадаптація, яка полягає у розвитку можливостей пристосування пацієнтів до умов довкілля. На цьому етапі реабілітації переважають психосоціальні методи втручання, стимуляція соціальної активності хворих (трудова терапія, професіональне навчання або перенавчання, спеціальна педагогічна робота з психотерапевтичною спрямованістю, що проводиться з пацієнтами та їх родичами. Біологічні засоби виконують роль підтримуючої терапії.

ІІІ етап — суто реабілітація, коли відновлюються відношення пацієнта з оточуючим середовищем. Провідна роль належить соціальним втручанням з раціональним працевлаштуванням.

У теперішній час, мабуть, єдиною більш-менш надійною соціальною гарантією є інвалідизація. Здебільшого прагнення пацієнтів перейти на інвалідність визначається необхідністю отримання соціальної захищеності та, перш за все, у матеріальному її аспекті. У ситуації, що склалася, більш вигідно бути визнаним хворим, ніж здоровим. Шкода даної ситуації (зумовленої недосконалістю законодавчої бази) несумнівна: поруч зі зростаючим соціальним тягарем для держави відбувається зростання психосоматичної патології, формується пасивна позиція особистості, посилюється "комплекс жертви". Разом з тим не можна погодитися з точкою зору про "зрівнялівку" відносно соціальних пільг для всіх категорій постраждалих. З всією впевненістю можна стверджувати, що роль медичних працівників залишиться провідною у індивідуалізованої соціальної реабілітації постраждалих. Дане положення має підставою більше ніж 50-літній досвід надзвичайно гнучкої та ефективної соціальної роботи з особами, які пережили атомні бомбардування у Хіросімі та Нагасакі, а також наш власний досвід медично-соціальної роботи з постраждалими внаслідок Чорнобильської катастрофи. Система соціальних заходів повинна охоплювати такі принципові напрямки:

а) державний протекціонізм працевлаштування на підставі пільгового оподаткування працюючого постраждалого у підприємствах будь-якої форми власності з можливою перепідготовкою та перекваліфікацією;

б) медичне забезпечення:

- безкоштовне;
- патронаж на дому;
- диспансеризація на амбулаторно-поліклінічному рівні 1 раз на рік;
- стаціонарне обстеження та лікування у спеціалізованих клініках за потребою;
- медично-соціальна експертиза;
- санаторно-курортне лікування;
- стоматологічна, зуботехнічна та протезна допомога;
- забезпечення необхідними медикаментами.

в) соціальні пільги та привілеї;

д) матеріальне забезпечення (підтримка);

ж) залучення до суспільно-політичної активності;

Працевлаштування з можливою перепідготовкою та перекваліфікацією повинне займати ключове місце у системі соціальної реабілітації постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Порушення стану здоров'я, а також соціальне замовлення, що змінилося, на представників різних професій може потребувати перехід на іншу професійну діяльність. Найбільш сприятливою для таких пацієнтів є форма зайнятості з гнучким графіком роботи як протягом доби, так і протягом тижня, з можливістю роботи на дому. Протипоказана робота в умовах екстремальних емоційно-психічних та фізичних навантажень, у несприятливих клімато-метеорологічних умовах, управління транспортними засобами, робота на висоті та ін. Оптимальним, з точки зору соціально-особистісної реадаптації, є наявність творчого початку у нової професії, що дозволить пацієнтові максимально самореалізуватися та самоактуалізуватися. Одним з варіантів трудової реадаптації цих хворих є опанування або удосконалення у областях комп'ютерних технологій для роботи на підприємствах різних форм власності. Успішна соціальна адаптація ряду постраждалих, які обрали описану вище життєву стратегію, підтверджує її доцільність.

Слід підкреслити, що оптимальне використання резервів особистості при раціональному працевлаштуванні є відправним пунктом як у соціальної реабілітації постраждалих, так і у збереженні їх психічного здоров'я у цілому. Важливим моментом, який стимулював б обрання трудової (а не орієнтованої на інвалідність) життєвої стратегії цими пацієнтами працездатного віку, могло б з'явитись пільгове оподаткування та додаткове фінансування працюючих (а не інвалідів) у вигляді, наприклад, визначеного коефіцієнта до заробітної платні. Джерелом цього фінансування могло б бути як державне соціальне страхування, так і недержавні фонди та організації. Медично-соціальний ефект такого протекціонізму відносно працевлаштування даних хворих з боку державних та суспільних інститутів матиме велике значення: у всякому разі, "умовна вигідність" життєвої стратегії, орієнтованої на інвалідність, втратила б сенс, а залучення даного контингенту осіб у трудову активність сприяли б успішної соціальної реадаптації та збереженню їх психічного здоров'я.

Соціальні пільги та привілеї постраждалим закріплені у діючому законодавстві України. Не викликає сумнівів, що розмір цих пільг та привілеїв прямо пропорційний рівню економічного розвитку країни. Принциповим має бути державний протекціонізм відносно працевлаштування та безкоштовне медичне забезпечення.

Матеріальне забезпечення також знаходиться у прямої залежності від економіки країни, але вона має бути індивідуалізованою. Вірогідно, що медикам належатиме і далі провідна роль у вирішенні цього складного та вкрай делікатного питання. Проте, обов'язковим повинне бути

безвідносне до трудової активності пацієнта, який переніс ГПХ, гарантоване довічне пенсійне забезпечення. Прикладом рішення цієї проблеми для постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи може служити японський досвід, де існує декілька десятків різних дотацій, що індивідуалізовано надаються особам, які пережили атомні бомбардування, від державних та суспільних інститутів. Ефективність такої продуманої соціальної політики у Японії відображає хоча б такий факт, що тривалість життя людей, які перенесли атомні бомбардування, перевищила таку у японської популяції (де вона одна з найбільш високих у світі).

Залучення до суспільно-політичної активності має метою протистояти формуванню пасивної соціально-особистісної позиції та "комплексу жертви" у постраждалих. Найбільш оптимальними формами такої активності може бути їх участь у розробці законодавчих проектів про потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи, робота у різноманітних фондах, суспільних організаціях та ін. Принциповим тут є необхідність надати постраждалим можливість відчути власне соціальне значення та корисність; усвідомити, що він — не жертва трагічних обставин, але людина, яка звершила мужній та героїчний вчинок, та яка здатна до нього у майбутньому. Причому найбільш цінним тут є формування позиції, де усвідомлюється, що не тільки оточуючий світ впливає на людину, а також вона сама, нехай у невеликій мірі, але може впливати на цей світ та змінювати його.

Викладений підхід до оптимізації соціальної роботи з постраждалими внаслідок Чорнобильської катастрофи може забезпечити ефективну соціальну реадаптацію та, таким чином, поліпшити стан їх психічного і фізичного здоров'я. У теперішній час саме соціальні аспекти реабілітації даних хворих грають провідну роль у збереженні їх здоров'я та психічного, зокрема [25].

Розлади особистісного рівня знаходяться у тісному зв'язку зі станом соціального та церебрального (сомато-церебрального) рівнів. При виражених порушеннях цих двох рівнів корекція розладів особистості вкрай складна. У будь-якому разі, одним з головних методом корекції цих розладів залишається психотерапія. Тільки при декомпенсації психопатоподібних розладів доцільна медикаментозна корекція. Критеріями вибору психофармакотерапії постраждалих є ефективність та безпечність препарату при мінімумі міжлікової взаємодії, що зумовлено високою коморбідністю психічної і соматичної патології. Слід відзначити, що навіть при призначенні психофармакологічних засобів психотерапія зберігає своє вирішальне значення у корекції особистісних розладів [26]. Як показав наш досвід, найбільш доцільно проведення особистісно-орієнтованої індивідуалізованої психотерапії, основною задачею якої є за допомогою здорового глузду сформувати адекватну внутрішню картину хвороби та установку на активну (трудову) життєву стратегію у пацієнта. Безумовно, істотне місце у психотерапевтичній роботі відіграє корекція сімейних дисгармоній [27].

Одним з варіантів психотерапевтичного впливу, що виправдане для цього контингенту хворих, є так зване "лікування подорожами". Цей метод відомий давно та допустимий для постраждалих у зв'язку з тим, що, по-перше, нові враження та зміна обстановки під час подорожей сприяє корекції апатичних розладів (та, як писали у давнину, "іпохондрії"), які є стержневими у соціальної дезадаптації. По-друге, відпочинок під час подорожей містить у себе елементи санаторно-курортного лікування (таласотерапія, кліматотерапія, бальнеотерапія та ін.), хоч необхідно відзначити, що для даних хворих поїздки у країни з жарким та вологим кліматом не рекомендовані у літній час, але можливі у осінній період. По-третє, вживання продуктів моря, фруктів, овочів, натуральних червоних та білих вин також надає безсумнівний лікувальний ефект, що сприяє збереженню та зміцненню психічного здоров'я. При проведенні "терапії подорожами" найбільш слушними є індивідуальні сімейні тури у порівнянні з груповими, де до складу групи входять постраждалі внаслідок Чорнобильської катастрофи. У випадку останнього психотерапевтичний ефект поїздки може опинитись навіть негативним

з-за спілкування з постраждалими, що буде сприяти повторним переживанням того, що трапилося, відновлювати у пам'яті драматичні події, пов'язані з катастрофою, іншими словами — підтримувати та посилювати особистісні розлади внаслідок переживання катастрофи.

Важливим компонентом особистісної реадаптації постраждалих є оволодіння комплексом вправ по психічної саморегуляції [28]. У цей комплекс включені досягнення як західної, так і східної психотерапії та фізичної культури (автогенне тренування, медитація, дихальна гімнастика, асани йоги та ін.). Заняття комплексом психічної саморегуляції для цього контингенту хворих поруч з власне терапевтичним ефектом самих фізичних вправ має метою самокоригувати особистісні порушення шляхом самопізнання, саморозвитку та самовдосконалення.

Виходячи з наших даних про те, що нервово-психічні розлади в постраждалих мають підставою порушення на усіх трьох рівнях організації психічної діяльності (церебральному, рівні особистості та соціальному), патогенетично обґрунтована терапія таких розладів має передбачати втручання на цих рівнях.

Другим підходом до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами є проведення ефективної і вчасної профілактики — сукупності заходів та втручань, спрямованих на попередження розвитку захворювання та його рецидиву.

Первинна профілактика (запобігання дії на організм хворобоутворюючих причин) у постраждалих полягає у:

а) забезпеченні радіаційної безпеки згідно діючим міжнародним та державним гігієнічним нормативам (для працюючих в зоні відчуження та з джерелами іонізуючих випромінювань);

б) забезпеченні екологічної безпеки згідно діючим міжнародним та державним гігієнічним нормативам;

в) удосконаленні принципів соціального захисту постраждалих (профілактика так званих соціально-стресових розладів) з забезпеченням "гарантованого майбутнього" не шляхом інвалідізації та "віктимізації", а стимуляції трудової активності та поліпшення соціального функціонування.

Вторинна профілактика (запобігання розвитку захворювання шляхом ранньої діагностики та лікування) у постраждалих полягає у:

а) щорічній нейропсихіатричній диспансеризації;

б) використанні сучасних інформативних діагностичних технологій для ранньої діагностики нервово-психічних розладів (комп'ютерна електроенцефалографія, методи нейровизуалізації та ін.);

в) своєчасному та ефективному терапевтичному втручанні на початкових етапах нервово-психічного захворювання.

Третинна профілактика (превентивне лікування та втручання, спрямовані на запобігання рецидивів, різних форм дефекту та соціальної дезадаптації) у постраждалих полягає у створенні та ефективній роботі системи реабілітації постраждалих з нервово-психічними розладами.

Третій підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає у використанні біопсихосоціальної моделі лікування, яка передбачає застосування усього арсеналу терапевтичних засобів та стратегій:

а) фармакологічні засоби;

б) фізіотерапія (бальнеотерапія, таласотерапія, лікувальна фізкультура, масаж, рефлексотерапія та ін);

в) психологічна терапія, орієнтована на досягнення більш високого рівня інтеграції особистості та розкриття внутрішніх можливостей людини з метою як терапії, так і соціальної

адаптації. Психологічна терапія постраждалих має бути індивідуалізованою, переважно — когнітивною та/або поведінковою;

г) соціальна терапія, спрямована на підвищення соціальної та трудової активності пацієнтів, запобігання госпіталізму і "віктимізації", а також руйнування патологічної адаптації через інвалідізацію.

Четвертий підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає у використанні сучасних принципів психофармакотерапії, за допомогою чого здійснюється корекція порушень церебрального рівня (суто нервово-психічної патології) [26–30]:

а) основний принцип — процес постійного уточнення клініко-діагностичної оцінки;

б) однієї психофармакотерапії недостатньо для повного одужання;

в) тривалість лікування і час його початку визначається стадією захворювання (гостра фаза, загострення, рецидив та ін.);

г) оцінка співвідношення очікуваної користі та ступеня ризику негативних наслідків терапії;

д) первинний вибір препарату для даного хворого визначається анамнестичними даними щодо толерантності певних лікарських засобів цим хворим;

ж) спрямованість терапії на ключові для даного патологічного стану симптоми та оцінка їх динаміки протягом всього курсу лікування;

з) постійний контроль за можливою появою побічної дії лікарських засобів, що забезпечує як безпечність, так і оптимальну ефективність лікування.

П'ятий підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає в раціональному обмеженні лікування соматичних патологічних станів. Це особливо актуально з точки зору формування психосоматичних розладів (лікування яких слід проводити психофармакологічними засобами та психотерапією). Не слід вважати що біопсихосоціальна модель терапії передбачає одночасне медикаментозне втручання, спрямоване на всі органи та системи — вона спрямована на використання трьох втручань: біологічного, психологічного та соціального. Раціональною є корекція соматичних розладів, які безпосередньо визначають тяжкість хворого або є етіологічними чинниками нервово-психічних розладів (наприклад, цукровий діабет, гіпо- або гіпертиреоз та ін.). Традиційно для лікуванні постраждалих з нервово-психічними розладами застосовується так звана комплексна терапія, яка містить ноотропні і вазоактивні засоби, церебро- та ангіопротектори, вітаміни, а також засоби, які спрямовані на корекцію основних соматичних порушень. У той же час її ефективність як терапевтична, так і економічна не завжди достатня.

Шостий підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає в прагненні до монотерапії, більш специфічного та локалізованого лікування. Такий підхід сприятиме підвищенню ефективності лікування і запобіганню міжлікової взаємодії, побічних ефектів та терапевтичної резистентності. На підставі проведених обмежених клінічних досліджень у відділі радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології НЦРМ АМН України були визначені ефективність і переносимість монотерапії деякими нейро-і психотропними препаратами.

Монотерапія серміоном (ніцерголіном) у високих дозах (30 мг на добу протягом 2 міс та 60 мг на добу протягом 21 дня) спричинює вазоактивну, ноотропну, вегетостабілізуючу, нейропротективну та психотропну дію. Нейрофізіологічна дія серміону містить дві фази: спочатку помірне пригнічення ЦНС, а потім — активація, причому активація головного мозку латералізована переважно до лобних відділів правої, не домінуючої, півкулі. Монотерапія серміоном вірогідно покращує стан церебральної гемодинаміки, Нейропсихіатрична

ефективність монотерапії серміоном перевищує таку традиційного комплексного судинно-ноотропного лікування. Серміон у високих дозах добре переноситься пацієнтами, його застосування безпечне. Серміон у дозах 30–60 мг на добу може бути рекомендованим для лікування хворих, що зазнали впливу іонізуючих випромінювань, з органічними психічними розладами (енцефалопатією) [14, 15].

Клінічні дослідження показали, що в постраждалих з цереброваскулярною патологією — церебральним атеросклерозом з артеріальною гіпертензією та хронічною недостатністю мозкового кровообігу переважно в судинах вертебробазілярного басейну (дисциркуляторною енцефалопатією) — монотерапія пролонгованим вазоактивним препаратом "Цинарізин-КМП форте" в дозі 150 мг на добу (75 мг 2 рази на добу протягом 21 дня) ефективна та безпечна. Препарат спричинює вірогідну позитивну динаміку суб'єктивної і об'єктивної клінічної симптоматики, позитивно впливає на мозковий кровообіг. "Циннарізин-КМП форте" в дозі 150 мг на добу в постраждалих з дисциркуляторною енцефалопатією позитивно впливає на стан кардіоваскулярної системи, помірно знижуючи артеріальний тиск, поліпшуючи метаболічні процеси в міокарді, а також шляхом оптимізації вегетативної регуляції кардіоваскулярної системи. Монотерапія великими дозами (150 мг на добу) "Цинарізином-КМП форте" може бути рекомендована для курсового лікування постраждалих з дисциркуляторною енцефалопатією [31].

Олатропіл спричинює ноотропний, вегетостабілізуючий і анксіолітичний ефект, а також виражений активуючий вплив на біоелектричну активність головного мозку. Рекомендується моніторинг ЕЕГ під час прийому препарату. Простежені регуляторні тенденції впливу препарату на церебральну гемодинаміку. Олатропіл є безпечним препаратом з добрим профілем переносимості, що не відрізняється від профілю переносності базисного лікування. Рекомендується для терапевтичних цілей призначати до 3 капсул по 0,375 г препарату на добу, поступово збільшуючи дозу від 1 капсули на добу до 3 капсул. Визначені ефективність Олатропілу як ноотропного препарату і сприятливий профіль безпечності і переносимості дозволяють рекомендувати даний препарат для лікування пацієнтів з органічними ураженнями головного мозку (енцефалопатіями) [32].

Сьомий підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає у використанні фармакологічних засобів, тропних до нейромедіаторних систем, що локалізуються в кортико-лімбічній системі, порушення якої характерні для опромінених осіб. Слід застосовувати препарати з відомим механізмом дії.

Використання серотонінергічних антидепресантів є найбільш патогенетично обґрунтованою терапією депресивних розладів з точки зору впливу на серотонінергічну систему головного мозку, недостатність якої призводить до депресії. У постраждалих з нервово-психічними розладами з депресивними та тривожно-депресивними проявами за наявності неврологічної та соматичної патології застосування саме антидепресантів класу SSRI (селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну) є найбільш науково обґрунтованим, ефективним та безпечним.

Феварін (флувоксамін), антидепресант класу SSRI, найбільш ефективний при депресивних та тривожно-депресивних розладах, панічних атаках, а також проявах синдрому хронічної втоми. Феварін (100–200 мг на добу, в залежності від тяжкості депресивних проявів, у структурі стандартного комплексного лікування протягом 21 дня у стаціонарі та 21 дня амбулаторно) спричинює анксіолітичну, антидепресивну, антиастенічну та вегетостабілізуючу дію, а також нормалізовує сон. Феварін спричинює виражений нейрофізіологічний ефект з латералізацією впливу до лобно-скроневих ділянок правої гемісфери, що може свідчити про нейрофізіологічну підставу антидепресивної дії, зростання β-діапазону — анксіолітичної дії препарату. Препарат добре переноситься хворими, суттєвих побічних ефектів не

відмічається. Феварін рекомендується для застосування у постраждалих з депресивними та тривожними розладами, у тому числі органічними.

"Флуоксетін-КМП", антидепресант класу SSRI, найбільш ефективний при анергічних та апатичних депресіях. "Флуоксетін-КМП" (20 мг на добу у структурі стандартного комплексного лікування протягом 21 дня у стаціонарі та 21 дня амбулаторно) чинить антидепресивну, антиастенічну та вегетостабілізуючу дію, поліпшує самопочуття пацієнтів та зменшує прояви соматизації, нормалізує сон, а також спричинює деяку активуючу дію на нейрофізіологічні параметри головного мозку. Препарат у цілому добре переноситься хворими, суттєвих побічних ефектів, що призводять до припинення прийому "Флуоксетін-КМП", не відмічається. Але слід відзначити скарги деяких пацієнтів на печію, нудоту та збільшення тривоги після прийому препарату. "Флуоксетін-КМП" рекомендується для лікування постраждалих з депресивними розладами астенічного полюсу та соматоформними розладами.

Атиповий антипсихотик рісперідон (рісполепт) в дозі 2 мг на добу протягом 21 дня у складі комплексної терапії в УЛНА з органічним розладом особистості (МКХ-10: F07.0) спричинює вірогідний вплив на негативну та продуктивну психопатологічну симптоматику, а також на електричну активність головного мозку. Застосування рісполепту найбільш ефективне при апатичному варіанті органічного розладу особистості. Ефективне застосування препарату також при параноїчному та лабільному варіантах органічного розладу особистості. Побічної дії препарату майже не спостерігається. При експлозивному варіанті органічного розладу особистості рісполепт може спричинити експлозивні реакції тому його застосування в постраждалих з експлозивним варіантом органічних психічних розладів не слід рекомендувати. Рісполепт спричинює виключно специфічний вплив на електричну активність головного мозку та його топографічний розподіл. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування рісперідону при лікуванні ендоформних органічних психічних розладів у постраждалих.

Використання похідного бензодіазепіну снодійного хальціон (триазолам) протягом 21 дня по 250 мкг на ніч у структурі стандартного комплексного лікування ефективно для корекції розладів сну, зменшуючи труднощі при засинанні, ранні пробудження та часті пробудження вночі. Приймаючи до уваги, що порушення сну є переважно проявами депресивних та тривожних розладів при енцефалопатії у постраждалих, то патогенетично обгрунтованим є перш за все корекція саме цих розладів. Використання хальціону можна рекомендувати для лікування постраждалих з розладами сну, коли вони є провідними у клінічній картині. Термін лікування рекомендовано обмежити 3 тижнями або менше для запобігання розвитку залежності від препарату.

Використання препарату системної ензимотерапії вобензим (3 драже 3 рази в день за 30 хв. до їжі у складі комплексного лікування протягом 21 дня) сприяє корекції проявів синдрому хронічної втоми — втоми, артралгії, міалгії, депресії, розладів концентрації уваги, порушень сну, змін настрою, спазмів м'язів, пароксизмальних станів, м'язової слабкості, — причому відносно цих симптомів традиційне комплексне лікування майже неефективне. Вобензим чинить помірний психотропний ефект — коригує деякі прояви негативної психопатологічної симптоматики, а також редукує іпохондричну та тривожно-депресивну симптоматику. Вобензим зменшує спектральну потужність θ-діапазону ЕЕГ в лівій скроневій ділянці, що є нейрофізіологічною основою ефективності препарату при лікуванні проявів синдрому хронічної втоми. Вплив вобензиму на церебральну гемодинаміку пов'язан зі змінами, насамперед, реологічних властивостей крові і, вторинне, — зі зниженням мозкового судинного опору [33].

Відмічена ефективність природних лікарських речовин біполану (по 1 чайній ложці тричі в день протягом 21 дня) та фламікару (по 2 капсули (1 г) тричі в день за 30 хв до їжі

протягом 21 дня) стосовно корекції деяких проявів синдрому хронічної втоми — головного болю, втоми, розладів концентрації уваги, порушень пам'яті та сну, тривоги. Біполан збільшує спектральну потужність θ-діапазону в лівій лобно-скроневій ділянці; фламікар обумовлює деяку інгібуючу дію на центральну нервову систему.

Восьмий підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає у використанні фармакологічного профілю комп'ютерної електроенцефалограми (фармакологічного "кЕЕГ-профілю"), тобто у співвіднесенні індивідуального патерну кЕЕГ у хворого з даними про вплив препарату, який передбачають застосовувати, на електричну активність головного мозку, що детально вивчали у проведеному дослідженні. Найбільш об'єктивною оцінкою ефективності психотропних препаратів є аналіз змін спектрального складу електричної активності головного мозку за даними кЕЕГ, внаслідок чого отримується патерн характерних змін електричної активності головного мозку — "фармакологічний кЕЕГ-профіль". Застосування цієї діагностичної технології рекомендується у постраждалих з нервово-психічними розладами, що забезпечить індивідуальний підбір найбільш ефективного препарату. Найбільш виражену та специфічну дію на електричну активність головного мозку спричинює атиповий антипсихотик ріспелепт що пояснюється церебральною "мішенню" цього препарату — кортико-лімбічною системою. Виражений вплив на кЕЕГ спричинили також серміон, олатропіл та феварін.

Дев'ятий підхід до оптимізації охорони здоров'я постраждалих з нервово-психічними розладами полягає врахування наявної міжпівкульної асиметрії для вибору психопрофілактичних і психореабілітаційних заходів. У залежності від "латералізації" нейропсихіатричного синдрому (домінантно-кортикального, недомінантно-лімбічного і білатерального), що відокремлюються на підставі діагностики порушень нейрофункціональної міжпівкульної асиметрії головного мозку, розроблені такі диференційовані моделі психопрофілактики і психореабілітаціїї для постраждалих [34].

Домінантно-кортикальний синдром:

Психотерапія: першочерговий метод — психостимулотерапія; другорядні — каузометрія, поведінкова терапія; допоміжні — терапія оточенням, терапія зайнятістю, трудова терапія, раціональна психотерапія і сугестивна терапія (як додаткові методи на пізніх етапах лікування).

Психофармакотерапія: антидепресанти — селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну — препарати вибору з переважно активуючою дією (флуоксетин, циталопрам, есциталопрам, сертралін); селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну, зворотні інгібітори моноамінооксидази А, трициклічні антидепресанти — у меншому ступеню, переважно активуючої дії; бензодіазепіни; атипічні антипсихотики (деякі із активуючим впливом — сульпірід, ріспердон); антиконвульсанти (при пароксизмальних станах) — карбамазепін, вальпроати, ламотріджін.

Фізіотерапія і інші методи: латеральна фізіотерапія (ФІЛАТ), біологічний зворотний зв'язок, кінезотерапія, транскраніальна магнітна стимуляція.

Білатеральний синдром:

Психотерапія: першочергові методи — когнітивно-поведінкова терапія, каузометрія, сугестивна психотерапія; другорядний метод — психостимулотерапія; допоміжні — терапія оточенням, терапія зайнятістю, трудова терапія.

Психофармакотерапія: в залежності від провідного психопатологічного синдрому.

Фізіотерапія і інші методи: біологічний зворотний зв'язок, кінезотерапія, латеральна фізіотерапія (ФІЛАТ), транскраніальна магнітна стимуляція.

Недомінантно-лімбічний синдром:

Психотерапія: першочергові методи — психостимулотерапія, раціональна психотерапія і сугестивна терапія; другорядні — каузометрія, поведінкова терапія; допоміжні — терапія оточенням, терапія зайнятістю, трудова терапія.

Психофармакотерапія: антидепресанти — трициклічні і тетрациклічні — препарати вибору з седативним ефектом; бензодіазепіни; селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну з переважно седативною дією (флувоксамін, пароксетин); нейролептики (деякі з седативним ефектом); антиконвульсанти (при пароксизмальних станах) — карбамазепін, вальпроати, ламотріджін.

Фізіотерапія і інші методи: біологічний зворотний зв'язок, кінезотерапія, латеральна фізіотерапія (ФІЛАТ), транскраниальна магнітна стимуляція.

Застосування розроблених моделей психопрофілактики і психореабілітації для постраждалих забезпечує ефективну охорону їх психічного здоров'я і соціальну адаптацію [34].

Виходячи з нашого післяаварійного досвіду, виключно важливим є обов'язкове проведення невідкладних лікувально-профілактичних заходів стосовно органічного ураження головного мозку для осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання у дозах більших за 0,3 Зв, а також психореабілітаційних заходів для працюючих в умовах зони відчуження протягом 3–5 і більше років.

Загальний і диференційовані протоколи лікування постраждалих с найбільш характерними нервово-психічними розладами наведені у публікаціях і методичних рекомендаціях. УЛНА на ЧАЕС з дисциркуляторною енцефалопатією та депресивними і тривожними розладами наведено у додатках 3 і 4 відповідно. Вони розроблені з урахуванням сучасних структурно-функціональних методів дослідження головного мозку та пропозицій на фармакологічному ринку нових медичних препаратів [35, 36].

Таким чином, розроблені підходи до оптимізації лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів для постраждалих з нервово-психічними розладами: 1) створення ефективної державної системи охорони психічного здоров'я постраждалих, яка має передбачати комплексне, цілеспрямоване використання медичних, соціальних, освітянських та трудових ресурсів з метою пристосування пацієнта до діяльності на максимально можливому для нього рівні; 2) проведення ефективної профілактики — сукупності заходів та втручань, спрямованих на попередження розвитку захворювання та його рецидиву; 3) використання біопсихосоціальної моделі лікування, яка передбачає застосування усього арсеналу терапевтичних засобів та стратегій (фармакологічні засоби, фізіо-, психо- та соціотерапію); 4) використання сучасних принципів психофармакотерапії; 5) раціональне обмеження лікування соматичних патологічних станів — корекція лише тих соматичних розладів, які безпосередньо визначають тяжкість хворого або є етіологічними чинниками нервово-психічних розладів; 6) прагнення до монотерапії, більш специфічного та локалізованого лікування; 7) використання фармакологічних засобів, тропних до нейромедіаторних систем, що локалізуються в кортико-лімбічній системі. 8) використання "фармакологічного кЕЕГ-профілю", тобто співвіднесення індивідуального патерну кЕЕГ у хворого з даними про вплив препарату, який передбачають застосовувати, на електричну активність головного мозку; 9) врахування для вибору психопрофілактичних і психореабілітаційних заходів "латералізації" нейропсихіатричного синдрому (домінантно-кортикального, недомінантно-лімбічного і білатерального), що відокремлюються на підставі діагностики порушень нейрофункціональної міжпівкульної асиметрії головного мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Москаленко В.Ф., Горбань Є.М., Табачников С.І., Волошин П.В.* Психічне здоров'я як складова подальшого розвитку нації (підсумки за 10 років незалежності України) // Архів психіатр. — 2001. — Т. 4, № 27. — С. 5–10.
2. Актуальні проблеми психолого-психіатричної та психотерапевтичної допомоги постраждалим внаслідок техногенних аварій та катастроф / *С.І. Табачніков, Є.Г. Гриневич, В.В. Домбровська та ін.* // Архів психіатр. — 2002. — Т. 1, № 28. — С. 5–11.

3. *Москаленко В.Ф.* Медико-социальные аспекты ликвидации последствий экологической катастрофы в мегаполисе. — К.: Здоров'я, 2000. — 396 с.
4. *Табачников С.И.* Общие подходы к профилактике, психотерапии и коррекции состояний психической дезадаптации лиц, работающих в экстремальных условиях // Вісн. псих. здоров'я. — 1999. — № 1. — С. 42–51.
5. Оценка состояния здоровья персонала Чернобыльской АЭС и "Объекта "Укрытие". Медицинские проблемы при выводе Чернобыльской АЭС из эксплуатации / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базыка, А.И. Нягу и др.* // Наукові та технічні аспекти міжнародного співробітництва в Чорнобилі / Міжнародний Чорнобильський центр, Славутицька лабораторія міжнародних досліджень і технологій / *За ред. В.М. Глигала, А.В. Носовського.* — К.: Вища школа. — 2001. — Вип. 3. — С. 570–586.
6. Состояние нервной системы и психическое здоровье персонала зоны отчуждения / *А.И. Нягу, К.Н. Логановский, К.Л. Юрьев и др.* // В XXI століття з безпечними ядерниим технологіями: Матеріали наук.-практ. конф., Славутич, 12–14 вересня 2001. — Славутич, 2001. — С. 156–157.
7. Program of medical and biophysical control of personnel, which take part in works for transformation of Object Shelter of ChNPP to safe system / *V. Bebeshko, V. Sushko, I. Likhtarev et al.* // Contributed papers to The International Conference Twenty years after Chornobyl accident future outlook, Kyiv, April 24-26, 2006. — Kyiv: HOLTEH, 2006. — P. 19–24.
8. *Нягу А.И., Логановский К.Н.* Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. — 368 с.
9. *Напреенко А.К., Логановский К.Н.* Экологическая психиатрия. — К.: Поліграфкнига, 1997. — 96 с.
10. *Напрєєнко О.К., Логановський К.М.* Екологічна психіатрія // Психіатрія / *За ред. О.К. Напрєєнка.* — К.: Здоров'я, 2001. — С. 417–461.
11. Нейропсихиатрические последствия / *А.И. Нягу, К.Н. Логановский, Н.Ю. Чупровская и др.* // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции: В 3 кн. / МЧС Украины, АМН Украины, Научный центр радиационной медицины. — К.: "МЕДЭКОЛ" МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — Кн. 2: Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы / *Под ред. В.Г. Бебешко, А.Н. Коваленко.* — С. 154–194.
12. *Napreyenko A.K., Loganovsky K.N.* Current problems of emergency psychiatry at the radioecological disaster // Emergency psychiatry in a changing world / *Eds. M. De Clercq, A. Andreoli, S. Lamarre, P. Forster.* — Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1999. — P. 199–202.
13. *Напреенко А.К., Логановский К.Н.* Система психиатрической помощи при радиоэкологических катастрофах и локальных войнах // Ж. психиатр. мед. психол. — 2000. — Т. 1, № 7. — С. 14–18.
14. Нейропсихиатрическая эффективность монотерапии сермионом в высоких дозах (30–60 мг в сутки) у облученных пациентов с энцефалопатией / *А.И. Нягу, К.Н. Логановский, К.Л. Юрьев и др.* // Укр. мед. часопис. — 1999. — Т. 5, № 13. — С. 6–17.
15. *Логановский К.Н., Юрьев К.Л.* Нейропсихиатрические показания к применению сермиона // Нейропсихиатрические эффекты сермиона / *Под ред. К.Н. Логановский, К.Л. Юрьев.* — К.: Морион, 2001. — С. 153–185.
16. *Napreyenko A., Loganovsky K.* Psychiatric management of radioecological disaster victims and local wars veterans // New Trends in Exp. and Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 17, № 1–4. — P. 43–48.
17. Диагностика и лечение психоневрологических расстройств у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / *А.И. Нягу, А.К. Напреенко, А.П. Харченко и др.*: Методические рекомендации. — К., 1995. — 45 с.
18. Диагностика и профилактика нарушений здоровья работников зоны отчуждения / *А.И. Нягу, Н.Ю. Чупровская, К.Н. Логановский и др.*: Методические рекомендации. — К., 1999. — 56 с.
19. *Логановський К.М.* Охорона психічного здоров'я // Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи) / *За ред. О.М. Коваленка.* — К.: Іван Федорів, 1998. — С. 225–234.
20. *Логановський К.М.* Психічні розлади при дії іонізуючого випромінювання внаслідок Чорнобильської катастрофи: нейрофізіологічні механізми, уніфікована клінічна діагностика, лікування. - Дис... д-ра мед. наук. — К., 2002. — 462 с.
21. *Anthony W., Cohen M., Farkas M.* Psychiatric rehabilitation. — Boston: Center for Psychiatric Rehabilitation, 1994. — 283 p.
22. *Напрєєнко О.К., Логановський К.М.* Сучасні психіатричні класифікації: спроба об'єднання // Укр. мед. часопис. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 5–12.
23. Психологические проблемы адаптации к условиям зоны отчуждения ЧАЭС / *В.А. Саламатов, И.А. Володина, К.К. Душутин и др.* // Социально-психологические и психоневрологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Материалы междунар. науч. конф., Киев, 1992 / *Под ред. А.И. Нягу.* — К.: Ассоциация "Врачи Чернобыля", Украинский научный центр радиационной медицины МЗ и АН Украины, 1993. — С. 85–88.
24. *Саламатов В.А.* Психологическая напряженность при работах в зоне устранения последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Авария на Чернобыльской АЭС: Радиационный мониторинг,

клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информационный бюллетень Украинского научного центра радиационной медицины МЗ и АН Украины / *Под ред. А.Е. Романенко.* — К., 1992. — Вып. 2, Т. 1. — С. 26–37.
25. World Health Organization. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health" (EGH) / *Eds. B. Bennet, M. Repacholi, Zh. Carr.* — Geneva, WHO, 2006. — 160 p.
26. *Александровский Ю.А., Барденштейн Л.М., Аведисова А.С.* Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 250 с.
27. *Беро М.П.* Нарушение и коррекция здоровья семьи ликвидаторов Чернобыльской аварии. — Харків: Основа, 1999. — 234 с.
28. *Напреенко А.К., Петров К.А.* Психическая саморегуляция. — К.: Здоров'я, 1995. — 240 с.
29. Принципы и практика психофармакотерапии / *Ф.Дж. Яничак, Дж.М. Дэвис, Ш.Х. Прескорн, Ф.Дж. Айд мл.* / Пер. с англ. *С.А. Малярова* под ред. *Г.К. Дзюба.* — К.: Ника-Центр, 1999. — 728 с.
30. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств // *Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича.* — М., 2000. — 223 с.
31. *Чупровська Н.Ю.* Корекція церебральних гемодинамічних порушень за допомогою препарату "Цинаризин-КМП-форте" у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, які зазнали впливу іонізуючих випромінювань внаслідок аварії на ЧАЕС // Проблеми радіаційної медицини. — 2000. — № 7. — С. 26–33.
32. Ефективність і переносимість Олатропілу в лікуванні органічного ураження головного мозку / *К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, Н.В. Денисюк та ін.* // Ж. практ. лікаря. — 2007. — № 2. — С. 46–52.
33. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / *Под ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко.* — К.: Морион, 2000. — 320 с.
34. *Чумак С.А., Логановский К.Н.* Модели психопрофилактики и психореабилитации пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС с учетом межполушарной асимметрии головного мозга // Возрастная нейропсихология и нейропсихиатрия: Материалы междунар. науч.-практ. конф., Киев, 19 февраля 2007 г.,. — К., 2007. — С. 27–28.
35. Діагностика і лікування пацієнтів з органічними психічними розладами внаслідок радіаційного впливу після аварії на Чорнобильській АЕС / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, К.Ю. Антипчук та ін.* // Укр. мед. часопис. — 2005. — Т. 47, № 3. — С. 69–75.
36. Діагностика і лікування нервово-психічних розладів в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / *К.М. Логановський, Н.Ю. Чупровська, Л.Л. Здоренко та ін.* — Методичні рекомендації. — К., 2005. — 39 с.

(К.М. Логановський, О.К. Напрєєнко, Н.Ю. Чупровська, М.О. Бомко, К.Ю. Антипчук, Л.Л. Здоренко, Т.К. Логановська, С.А. Чумак, Н.В. Денисюк)

26.4. РОЛЬ ФОТОДИНАМІЧНОГО (ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО) ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ТА КОНТРОЛІ ЛІКУВАННЯ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА В УЛНА НА ЧАЕС І НАСЕЛЕННЯ КОНТАМІНОВАНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

З метою вирішення проблеми раннього виявлення раку сечового міхура (РСМ) в Інституті урології АМН України вперше в країні впроваджено метод фотодинамічної (ФД), або флюоресцентної діагностики з використанням 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛА).

Після введення до сечового міхура 1,5 г 5-АЛА, розчиненої у 50 мл 1,5% $NaHCO_3$, та дво-тригодинної експозиції проводиться опромінення слизової оболонки сечового міхура світлом з довжиною хвилі 400 нм, що сприймається оком як синій фон, а в зоні накопичення протопорфіріну IX в пухлині з'являються зони червоного кольору.

Обстежені пацієнти були розподілені на 4 групи:

I група – традиційна та ФД виконувались у 57 хворих на рак сечового міхура з установленим за допомогою інших методів діагнозом;

II група – 28 контрольних обстежень в термін 1–3 місяці після виконаних відкритих оперативних втручань або традиційних трансуретральних резекцій (ТУР) у хворих на РСМ;

III група – 21 контрольне обстеження у хворих на РСМ, яким в термін від 3 міс. до 3 років виконувалась ТУР під ФД контролем;

IV група – 25 проведених ФД у хворих, під час цистоскопії, не пов'язаної з пошуками раку (катетеризація сечоводу, видалення конкрементів з сечоводу або сечового міхура, тощо).

Всі пацієнти були з м. Києва та прилеглих областей, які зазнали радіактивного забруднення в 1986 році.

Результати дослідження

I група. В усіх 57 хворих традиційна цистоскопія дозволила підтвердити наявність пухлин сечового міхура в раніш виявленому місці (всього 73 пухлини). Розмір пухлин становив 2–4,5 см. В той же час додатково виявлено ще 39 пухлин розміром від 0,8 до 2 см (рис. 26.2, 26.3).

Лише в одному випадку ФД не виявила характерної для раку флюоресценції, хоча саму пухлину було знайдено. При гістологічному дослідженні було діагностовано уротеліальну папілому без ознак клітинної атипії.

Всі інші пухлини були виявлені за характерним кольором флюоресценції.

ФД продемонструвала наявність, крім вищезазначених 73+39=112, ще 64 зон аномальної флюоресценції розміром 2–5 мм, з яких 23 вже після виконання ФД могли бути побачені під час традиційної цистоскопії (знаючи, де треба шукати), а решта – 41 пухлина - навіть не були повторно знайдені тим самим дослідником після переходу з режиму ФД в звичайний та зміни положення цистоскопа (рис. 26.4, 26.5).

При гістологічному дослідженні новоутворень сечового міхура, знайдених тільки завдяки ФД, у хворих виявлено: Tis – 21, Ta –11, T1 – 9.

Цікаві результати отримані при фотодинамічному контролі радикальності зони резекції. Проаналізовані 73 пухлини, виявлені в I групі при проведенні традиційної цистоскопії. Після виконання трансуретральної резекції за стандартною методикою в 17 випадках ФД демонструвала збереження зони патологічної флюоресценції, яка межувала з зоною втручання. Аналіз тканин із цих видалених під ФД контролем зон підтвердив наявність карциноми уротелію в 14 випадках, а в 3-х – його дослідження було неможливе внаслідок некрозу тканин під час електрорезекції та вапоризації (рис. 26.6, 26.7).

II група. Проведені традиційні цистоскопічні дослідження (28 хворих) дозволили у 5 з них виявити рецидив раку в зоні проведеного втручання та в 2 випадках – на відстані. В той же час ФД виявила, крім цього, додатково 4 місцеві рецидиви та 5 нових зон ракового ураження.

При традиційній цистоскопії у хворих III групи в двох випадках виявлені пухлини сечового міхура 1,2 та 1,6 см, розташовані на відстані від зони попереднього втручання, яке виконувалось під ФД контролем відповідно 2,5 та 3 роки тому. Крім цього, ФД показала наявність ще 7 зон патологічної флюоресценції розміром від 3 до 6 мм, 5 із яких при гістологічному дослідженні виявились раком.

Тільки проведення "профілактичного "ФД у 25 хворих групи IV дозволило в 1 випадку виявити Tis та ще в одному – T1.

Таким чином, застосування фотодинамічної діагностики в групі з 131 хворого дозволило додатково виявити при первинному огляді 82 пухлини сечового міхура, що дорівнює покращенню результатів діагностики на 67%, а також виявити та запобігти розвитку місцевих рецидивів як наслідку нерадикального попереднього втручання – в 26 випадках.

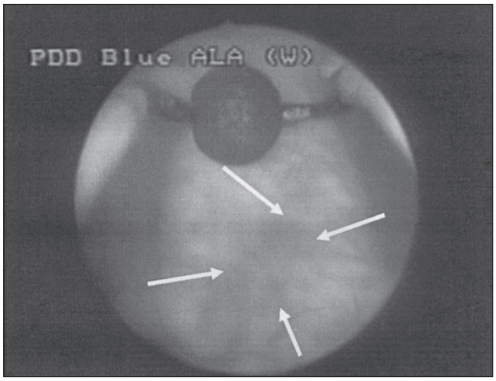


Рисунок 26.2 — Рак сечового міхура (традиційна цистоскопія). Хвора Н, 68 років

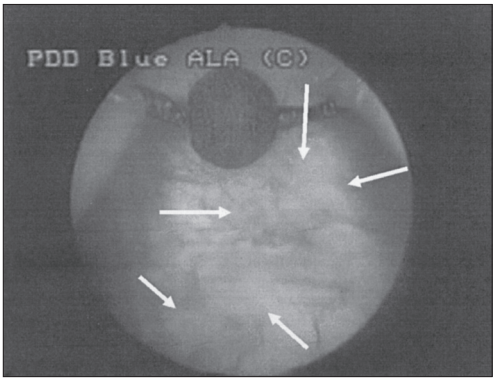


Рисунок 26.3 — Флюоресцентна цистоскопія у тієї ж хворої. Розміри та форма пухлини при звичайному та ФД дослідженнях співпадають

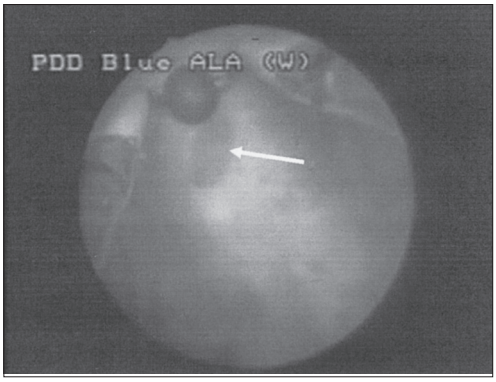


Рисунок 26.4 — Пухлина сечового міхура при звичайній цистоскопії. Хворий А, 37 років

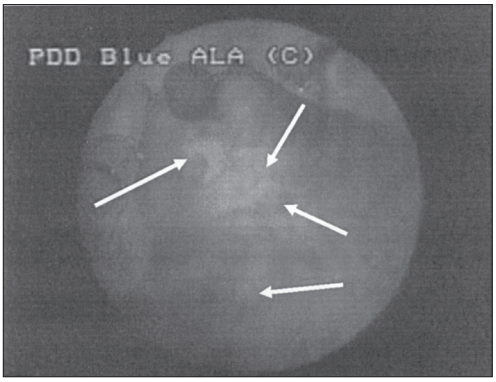


Рисунок 26.5 — Фотодинамічна цистоскопія у того ж хворого. Додатково виявлені ще три пухлини сечового міхура

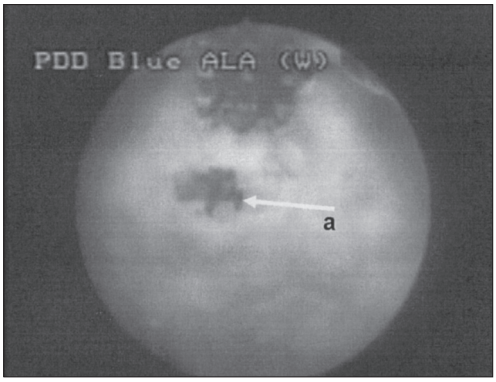


Рисунок 26.6 — Цистоскопічна картина після вапоризації пухлини сечового міхура під контролем звичайної цистоскопії (а — зона, де знаходилась пухлина). Хворий М, 55 років

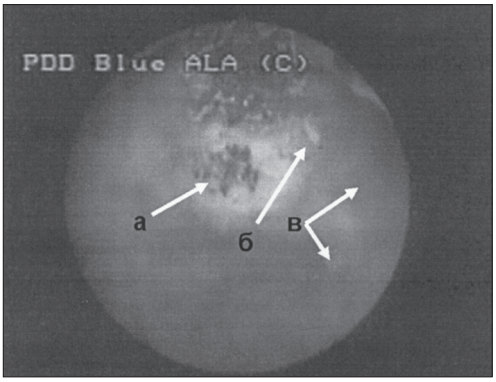


Рисунок 26.7 — ФД у того ж хворого, *а* — зона, де розташовувалась знищена під традиційним контролем пухлина, *б* — залишок тканини основної пухлини, не видалений, в — окремі не діагностовані пухлини сечового міхура 23 мм диаметром

(С.О. Возіанов)

26.5. ЧОРНОБИЛЬ-АСОЦІЙОВАНИЙ ІМУНОНЕЙРОЕНДОКРИННИЙ СИНДРОМ

Імунонейроендокриний синдром (ІНЕС) — робоче визначення вегетативних дисфункцій, що мають імунне походження [1–3]. Уявлення про Чорнобиль-асоційований ІНЕС сформувалися на основі статистичних даних про дуже високу частоту вегетативних дисфункцій серед чорнобильського контингенту [4], прогресуючі порушення в імунній системі потерпілих з вираженою цитокіновою дисгармонією, класичних робіт про нейроендокринно-імунну мережу з урахуванням даних останніх років про цитокіни як аферентну ланку цього ланцюга, а також досить високу лікувальну ефективність імунотерапії гормонами тимусу та індукторами синтезу цитокінів. В роботі представлені нові дані, що свідчать про теоретичну значимість і практичну користь концепції про ІНЕС.

Незважаючи на інтенсивне і вже доволі тривале вивчення ушкоджень імунної системи, спричинених аварією на ЧАЕС, залишаються мало висвітленими багато питань, тим більше, що в міру віддалення від аварії склад і ступінь виразності проявів змінюються, і оцінка нових одержаних даних вимагає внесення певних коректив на час.

Особливо слабо вивчений стан регуляторної ланки імунної системи, діяльність якої забезпечується гормонами тимусу і контрольованими ними Т-лімфоцитарними цитокінами, а також цитокінами іншого походження. Тим часом, з огляду на високу радіочутливість тимусу і його ендокринної функції [5], порушення в цій ланці можна припустити з великою імовірністю. Це тим більш важливо, що з висоти знань про гормони тимусу стає можливим розгляд імунного походження тієї патології, що у потерпілих від аварії стає домінуючою і виявляється Чорнобиль-асоційованим ІНЕС з неврологічною, серцево-судинною, іншою симптоматикою і так званими "неспецифічними реакціями". Схожий симптомокомплекс характерний для вегетативних дисфункцій (ВД). ІНЕС відрізняє від ВД наявність виражених імунних порушень, що й відповідальні за його виникнення. Однак, поки ІНЕС і ВД не диференціюють, лікування обох видів патології носить переважно симптоматичний характер. Імуномодулятори не застосовуються, їх рекомендують використовувати тільки для власне імунокорекції за наявності клінічно вираженого імунодефіциту, а вегетативні дисфункції до проявів імунологічної недостатності поки що не відносять.

Проте перспективність імунологічного підходу, в тому числі й лікувального, до означеної проблеми ясно вимальовується з класичних уявлень про нейроендокринно-імунну взаємодію [6–7], в якій регуляторні впливи поширюються в обох напрямках, а від імунної системи до нейроендокринної передаються за допомогою цитокінів [8–9]. У випадку порушень у репертуарі цих цитокінів, тобто, ураження аферентної дуги, може порушуватися нейроендокринно-імунна гармонія з розвитком нейроендокринних розладів, що й обумовлюють патологію у вигляді ІНЕС. Зрозуміло, патогенетично обґрунтованими в даній ситуації методами лікування ІНЕС будуть ті, котрі ведуть до відновлення нейроендокринно-імунної гармонії. Застосування імуномодуляторів, що ефективно впливають на функціонування цитокінів, які забезпечують взаємодію з нейроендокринною системою, з цією метою можна розглядати як принципово новий підхід у лікуванні ІНЕС, який можна сформулювати як імунну нейроендокринокорекцію.

Матеріал і методи

Пацієнти. В 1994 році обстежено 40 ліквідаторів Чорнобильської аварії — військовослужбовців МВС, чоловіків віком 26–48 років — до і після лікування іскадором® (препарат Viscum album). Усі пацієнти працювали як ліквідатори в Чорнобильській зоні по 2 тижні від 2 до 8 разів на рік у 1986–1990 р. У 1998 році обстежено також 46 людей віком 14–20 років,

чоловіків та жінок, які були відселені з м. Прип'ять. Клініко-імунологічне вивчення пацієнтів було проведено безпосередньо до та через 10 днів після лікування, а також через 3–4 місяці. У всіх пацієнтів до лікування спостерігався асоційований з Чорнобилем ІНЕС, що включає наступну симптоматику: загальна слабість, підвищена стомлюваність, розлад сну — від безсоння до підвищеної потреби в сні (сон по 12 годин на добу), постійний головний біль, що не знімався звичайними аналгетиками, запаморочення, непритомні стани, болі в області серця, іноді гіпотонічні та гіпертонічні кризи, болі в суглобах і кістках, постійна втома (відразу після сну), болі в області стоп, знижений сексуальний потяг. Під час лікування іскадором хворі не одержували інших препаратів.

Контрольна група включала 20 практично здорових чоловіків-киян віком 22–56 років.

Схема лікування іскадором. Пацієнтів лікували іскадором — клінічно апробованим протипухлинним препаратом з добре вивченими імуномодулюючими властивостями, що ефективно впливає як на ефекторні, так і на регуляторні клітини імунної системи, в тому числі і на нелімфоїдні [10], і поліпшує in vitro репарацію ДНК в лімфоцитах онкологічних хворих, яких лікували [11]. Застосування іскадору для лікування саме ІНЕС визначається його гарною придатністю для імунної нейроендокринокорекції через те, що він має виражену здатність індукувати синтез таких високоефективних цитокінів, як фактор некрозу пухлин-альфа (ФНО-α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), гамма-інтерферон (γ-ІНФ) [12] і, як тут буде показано, речовин з тимозіноподібною активністю (РТПА).

Іскадор був наданий Інститутом HISCIA (Arlesheim, Швейцарія). Препарат вводили підшкірно на зовнішній поверхні стегна 2 рази на тиждень за наступною схемою, що була адаптована для стандартних лікувальних процедур в онкологічних хворих та імуносупресованих дітей з Чорнобиля [13], модифікована для дорослих:

1 тиждень: 2×0,01 мг,

2 тиждень: 2×0,1 мг,

3 тиждень: 2×1,0 мг,

4 тиждень: 2×5,0 мг,

5 тиждень: 2×10,0 мг. (Ампула по 10 мг стандартизована як 65нг лектину омели, Іскадор McArg як зазначено в [13].)

Гематологічні й імунологічні дослідження проводилися загальноприйнятими методами.

Результати досліджень

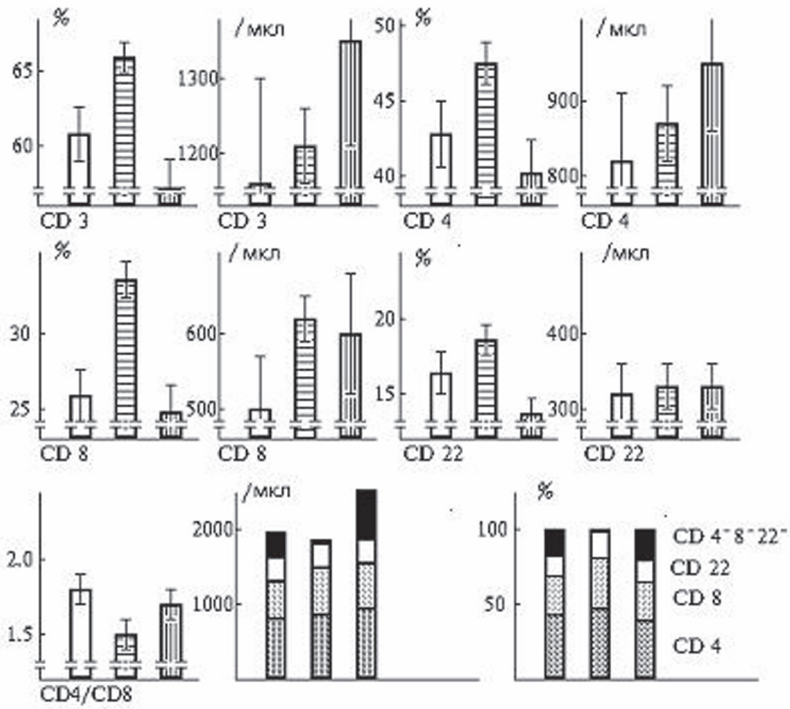
У ліквідаторів спостерігається суттєве зниження кількості еритроцитів (з 4,7±0,1 до 4,4±0,1×10^6/мкл, $p<0,05$) і гемоглобіну (з 159±2 до 152±3 г/л, $p<0,01$), підвищення кількості тромбоцитів (з 170±20 до 220±10×10^3/мкл, $p<0,05$), еозинофілів (з 1,7±0,3 до 2,6±0,3%, $p<0,05$), базофілів (з 0,1±0,1 до 0,6±0,1%, $p<0,05$) і моноцитів (з 4,7±0,5 до 5,7±0,1%, $p<0,05$). Гематологічні показники у юнаків, відселених з м.Прип'ять, суттєво змінені: кількість гемоглобіну знижена з 159±2 до 134±5 (г/л), $p<0,001$; еритроцитів — з 4,7±0,1 до 4,2±0,1 (×10^6 / мкл), $p< 0,001$, а базофілів і еозінофілів — збільшена: базофілів — з 0,1±0,1 до 0,9±0,2 (%), $p<0,001$, а еозінофілів - з 1,7±0,3% до 3,1±0,7%, $p<0,001$.

В результаті лікування іскадором відбувається нормалізація кількості гемоглобіну (до 157±4 г/л, $p<0,05$), еритроцитів (до 4,5±0,1×10^6/мкл, $p<0,05$), тромбоцитів (до 190±10×10^3/мкл, $p<0,05$) і моноцитів (до 4,4±0,4%, $p<0,01$). Одночасно спостерігається підвищення відносної й абсолютної кількості лімфоцитів (з 34,2 (1,7 до 42,8 (2,7%, $p<0,02$; с 1850(100 до 2520(240/мкл, $p<0,05$) із зменшенням відносної кількості нейтрофілів (з 56,8(2,3 до 48,6 (2,4%, $p<0,01$). Абсолютна кількість нейтрофілів не змінюється, а кількість еозинофілів залишається на підвищеному рівні (2,5(0,4%). Кількість базофілів має тенденцію до збільшення (до 1,2(0,3%).

Найбільш суттєво, більш, ніж у 2 рази, збільшується кількість БГЛ (з 1,8 (0,3 до 4,0(0,5%, p<0,01; з 110 (20 до 220(30/мкл, p<0,001).

Відсоток і абсолютна кількість Е-РУК, Ем-РУК та ауто-РУК суттєво не відрізняються в контрольній групі здорових людей і у пацієнтів до лікування. Однак абсолютна кількість цих клітин у результаті лікування збільшувалась істотно (тотальні Е-РУК: з 1210±60 до 1620±120/мкл, p<0,05; Ем-РУК: з 100±10 до 150±30/мкл, p<0,05; ауто-РУК: з 120±20 до 200±30/мкл, p<0,05), що, звичайно, є наслідком збільшення кількості лімфоцитів під впливом лікування іскадором.

Як можна побачити з рис. 26.8, у ліквідаторів спостерігається підвищення кількості CD3-лімфоцитів (з 60,8±1,8 до 65,9±1,05%, p<0,02) за рахунок деякого збільшення кількості CD4-клітин (з 42,8±1,9 до 47,5±1,4%, p>0,05) і більш суттєвого збільшення CD8-лімфоцитів (з 25,9±1,7 до 33,6±1,2%, p<0,001) з істотним зниженням коефіцієнту CD4/CD8 (з 1,79±0,13 до 1,47±0,07, p<0,05). Значно знижується кількість CD4–, CD8– і CD22-негативних клітин (з 14,9±0,9 до 0,6(0,3, p<0,01).



□ — *у практично здорових;* ▤ — *у хворих до лікування;* ▥ — *у хворих після лікування іскадором*

Рисунок 26.8 — Субпопуляційний склад лімфоцитів

В результаті лікування іскадором відбувається нормалізація субпопуляційного складу Т-лімфоцитів (CD3: до 57,2±2,0%, p<0,02; CD4: до 40,2±2,2%, p<0,02; CD8: до 24,8±1,7%, p<0,001) із збільшенням співвідношення CD4/CD8 (до 1,72±0,10, p<0,05) і певним зменшенням кількості CD22-клітин (з 18,3±1,0 до 13,7±1,0%, p<0,05). В результаті цього, а також збільшення під впливом іскадору кількості лімфоцитів, істотно зростає кількість CD4–, CD8– і CD22-негативних клітин (з 0,6±0,3 до 21,3±1,5%, p<0,01).

У ліквідаторів значно зростає вміст Ig G (з 12,0±0,7 до 16,8±0,6 г/л, p<0,001), Ig A (з 1,95±0,14 до 2,42±0,10 г/л, p<0,01) і ЦІК (з 31±4 до 49±11 одиниць оптичної щільності, p<0,05).

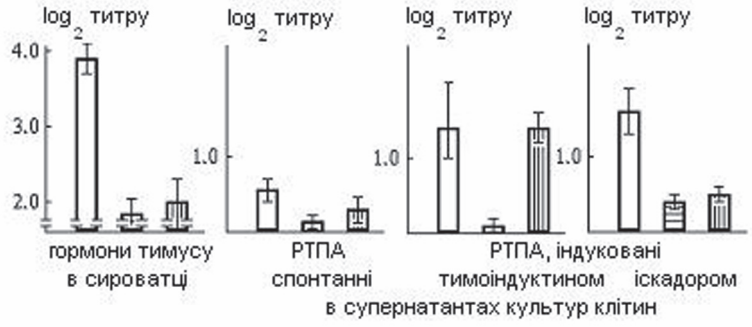
У результаті лікування іскадором відбувається нормалізація цих показників (Ig G: до 12,5±0,4 г/л, p<0,001; Ig A: до 1,57±0,14 г/л, p<0,001; ЦІК: до 29±3 од. опт. щіл., p<0,05) та істотне підвищення концентрації Ig M (з 1,52±0,12 до 2,28±0, 5 г/л, p<0,001).

З імунологічних знахідок у юнаків, що були відселені з м. Прип'ять, слід відзначити збільшення відносної кількості лімфоцитів (з 34,5±1,0% у контролі до 41,9±2,0% у хворих, p<0,05), збільшення відносної кількості плазматичних клітин (з 0 до 0,4%, p< 0,02), збільшення відносної (з 6,2±0,8% до14,4±1,2%, p<0,01) та абсолютної (з 120/мкл до 390/мкл, p<0,001) кількості ауто-РУК. Відзначено також зниження рецепторних індексів: тотальні Е-РУК/ активні Е-РУК + гормони тимусу (з 1,15+0,04 у донорів до 0,91±0,02 у хворих, p<0,05) і тотальні Е-РУК/ активні Е-РУК (з 1,14±0,04 до 0,97±0,02, p<0,05). Також отримані дані про збільшення концентрації ЦІК (з 31,0±4,1 до 65,4±4,6 од.опт.щіл., p<0,001) і вмісту Ig M (з 1,39±0,11 г/л у контролі до 2,15±0,12 г/л у хворих, p<0,001).

Також було відзначено, що рівень сироваткового інтерферону значно збільшений, у порівнянні з нормою, а рівень індукованого всіх типів, навпаки, зменшений. Аналогічні дані отримані і щодо ФНП.

Таким чином, навіть через 12 років після дії чинників аварії у відселених з Прип'яті осіб спостерігаються стійкі зміни в імунній системі.

Як видно з рис. 26.9, вміст гормонів тимусу в крові ліквідаторів значно знижений (з 3,89±0,19 до 1,84±0,19 $\log_2$ титру, p<0,001). Істотно страждає і здатність клітин крові відповідати синтезом РТПА на індукцію тимоіндуктином (з 1,38±0,42 до 0,13±0,12, p<0,001) чи іскадором (з 1,56±0,32 до 0,39±0,14, p<0,001). Спонтанна продукція РТПА лімфоцитами ліквідаторів також значно знижена (з 0,56±0,13 до 0,14±0,08, p<0,02).



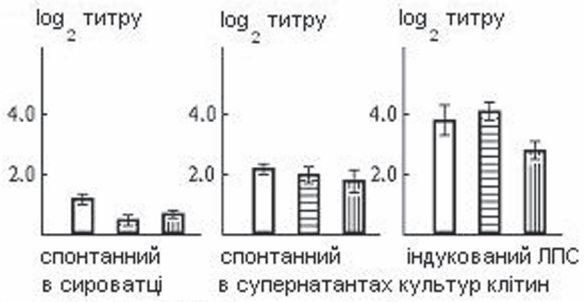
□ — *у практично здорових;* ▤ — *у хворих до лікування;*
▥ — *у хворих після лікування іскадором*

Рисунок 26.9 — Вміст гормонів тимусув сироватці та РТПА у супернантних культур клітин лейкоцитів

У результаті лікування іскадором не змінюється вміст РТПА в сироватці крові, але відновлюється здатність клітин крові продукувати РТПА у відповідь на індукцію тимоіндуктином (до 1,39±0,23, p<0,001).

Результати вивчення індукції РТПА іскадором та тимоіндуктином у мишей СВА показали, що у нормальних і тимектомованих тварин іскадор викликав значну продукцію РТПА, порівнянну по інтенсивності з дією тимоіндуктину.

З даних, представлених на рис. 26.10, видно, что в сироватці крові практично здорових людей і ліквідаторів у невеликій кількості (1,00±0,22 і 0,53±0,16 $\log_2$ титру відповідно) визначається спонтанний ФНОα. Видно також, що він, приблизно рівною мірою, накопичується в культуральному середовищі клітин крові (2,16±0,38 і 2,03±0,30, відповідно).



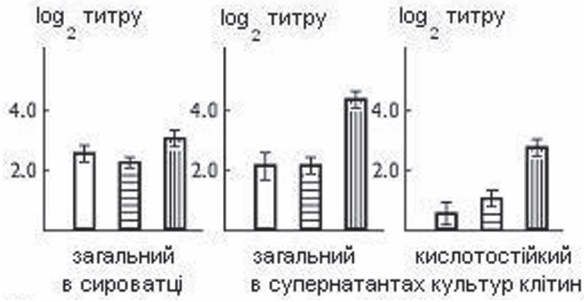
□ — *у практично здорових;* ▤ — *у хворих до лікування;* ▥ — *у хворих після лікування іскадором*

Рисунок 26.10 — Вміст ФНП в сироватці та супернантах культур клітин лейкоцитів

Після лікування ФНОα в сироватці визначається у більшої кількості больных (у 66,7%), чим до лікування (у 33,7%, p<0,02), что можна розглядати як результат індукторної дії іскадору.

Індукований ФНОα рівною мірою утворюється клітинами крові здорових людей і ліквідаторів (3,78±0,50 і 4,05±0,31, відповідно).

Після лікування клітини крові ліквідаторів виробляють менше ФНПα (2,84±0,31, p<0,05) і з меншою частотою (95,8% проб клітин хворих до лікування, 79,2% — після лікування, p<0,05), що свідчить про істотний внесок ФНП в зміну цитокінового статусу в результаті лікування.



□ — *у практично здорових;* ▤ — *у хворих до лікування;* ▥ — *у хворих після лікування іскадором*

Рисунок 26.11 — Вміст ІФН в сироватці та супернантах культур клітин лейкоцитів

Результати вивчення спонтанного ІФН представлені на рис. 26.11. У сироватці здорових людей і ліквідаторів визначається спонтанний ІФН (2,6±0,3 і 2,3±0,2 $\log_2$ титри, відповідно), а їх клітини крові спонтанно продукують інтерферон у культурі (загальний: 2,2±0,4 і 2,2±0,3; кислотостійкий: 0,6±0,4 і 1,1±0,3, відповідно). Після лікування інтерферон визначається в більшій кількості й у сироватці крові (3,1(0,3, p<0,01), і в культурі клітин крові (загальний: 4,4±0,3, p<0,001; кислотостійкий: 2,8±0,3, p<0,001), що безумовно є наслідком індукції ІФН іскадором. Таким чином, зростання кількості ІФН відбувається, головним чином, за рахунок нормального кислотостійкого ІФН.

В цілому, ці результати так само, як і такі по ФНП, свідчать про істотну зміну цитокінового статусу під впливом іскадору.

У результаті лікування цим препаратом спостерігалося значне клінічне поліпшення, що продовжувалося більш 3 місяців з поступовим ослабленням лікувального ефекту протягом цього періоду.

Обговорення результатів

Перше, що потрібно відзначити, це те, що ІНЕС спостерігався у всіх ліквідаторів, незважаючи на те, що в 30-кілометровій зоні вони були нетривалий час, з великими перервами і працювали здебільшого по периметру зони. Усі пацієнти прямо зв'язували початок захворювання з роботою в зоні. Друге, ніхто з ліквідаторів гострою променевою хворобою не хворів. Але ознаки ІНЕС у більшості з'явилися протягом перших місяців. А потім ІНЕС розвивався поволі, протягом усіх 8 років так, що деякі пацієнти відчули себе хворими тільки через 8 років, що може свідчити про самопідтримку і прогресування процесу, індукованого

факторами аварії. Третє, сполучення симптомів було найрізноманітніше і являло собою дуже поліморфну клінічну картину, як видно з табл. 26.26. Останнє, у всіх хворих через 8 і 12 років (!) виявлені ознаки дисфункції і дискомпозиції імунної системи, що виявляються на тлі виражених реактивних змін з боку системи крові. Клітинна дискомпозиція характеризується збільшенням у крові кількості тромбоцитів, еозинофілів, базофілів, моноцитів, CD3- і CD8–лімфоцитів, зменшенням змісту CD4-, CD8- і CD22- негативних лімфоцитів, а також істотним зменшенням співвідношення CD4/CD8. Дисфункція імунної системи характеризується пригніченням ендокринної функції тимусу і здібності лімфоцитів до синтезу РТПА у відповідь на індукцію тимоіндуктином та іскадором, "спонтанним" синтезом ФНП і ІФН, а також дисімуноглобулінемією зі зростанням кількості ЦІК. У цілому зміни можна охарактеризувати як виражені і багатогранні.

Таблиця 26.26 — Частота прояву клінічних симптомів ІНЕС у 40 ліквідаторів до і після 5-тижневого курсу імунної нейроендокринокорекції препаратом Viscum album (Іскадор)

Симптоми	До лікування	Після лікування	
		Поліпшення	Без змін
Загальна слабість	40	40	–
Підвищена стомлюваність	40	40	–
Порушення сну	36	36	–
Дратівливість	25	22	3
Порушення пам'яті	15	15	–
Знижене лібідо	40	37	3
Головний біль	40	37	3
Запаморочення	31	22	9
Лабільність артеріального тиску	26	20	6
Непритомності	14	10	4
Біль в грудях	12	10	2
Погіршення зору	14	2	12
Підвищена пітливість	22	20	2
Задишка при фізичному навантаженні	36	30	6
Біль в суглобах і кістах	36	30	6
Диспепсія	12	12	–
Збільшення числа інфекційних захворювань	2	–	2
Лімфоаденопатія	2	–	2
Уповільнене загоєння ран	20	15	5
Крихкість зубів	2	–	2

Подібні результати по субпопуляціям лімфоцитів і імуноглобулінам були отримані іншими авторами при дослідженнях, проведених, щоправда, через значно більш короткий проміжок часу після аварії [14–16]. Важлива, на наш погляд, обставина полягає в тім, що в більшій чи меншій мірі відбувається збільшення кількості майже всіх досліджених типів клітин. Кількість CD8-клітин зростає більш суттєво, чим CD4-клітин, і співвідношення CD4/CD8 зменшується. Зменшується одночасно і частка лімфоцитів, не ідентифікованих за допомогою досліджених маркерів, що, очевидно, можна оцінити як виснаження резерву клітин-попередників серед лімфоцитів периферичної крові, і що припускає наявність в організмі ліквідаторів активних факторів, що направляють диференцировку незрілих клітин не тільки у бік $CD8^+$-клітин, але і визначеної субпопуляции Т-хелперов, що синтезують прозапальні цитокіни. У відношенні субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3, CD5, CD4, CD8) зі зменшенням співвідношення CD4/CD8 аналогічні дані отримані через 2–3-річний період спостереження

і через 5 років [16, 17]. Активація проліферації Т-клітин переконливо продемонстрована й в експерименті при експозиції мишей у 10-кілометровій зоні. Причому, при сумарних дозах опромінення по гамма-компоненту 0,024 і 0,168 Гр переважала проліферація клітин-хелперів, а при дозі 0,336 Гр — клітин із супресорною активністю [18]. Функціональна активність Т-лімфоцитів у зазначених умовах у ліквідаторів виявлялася тільки зниженою [16, 17], а у тварин відповідала переважаючому типу регуляторних клітин [18].

Спрямованість кількісних змін субпопуляційного складу може залежати від отриманої ліквідаторами дози опромінення і часу дослідження. Так, при дослідженні ліквідаторів, що мали ознаки променевих ушкоджень, через 6 місяців після аварії відмічено не збільшення, а зменшення кількості Т-лімфоцитів (Е-РУК, CD2-, CD3-, CD4- і CD8-клітин). Функціональна активність клітин і в цьому випадку була пригнічена [19–21]. Ослаблення функціональної активності Т-лімфоцитів, ймовірно, відбувається не тільки внаслідок порушення співвідношення клітинних регуляторних субпопуляцій, але й у результаті змін у системі цитокінової регуляції.

Глибоке пригнічення ендокринної функції тимусу ми зареєстрували в 1986 р. при обстеженні і лікуванні ліквідаторів з гострою променевою хворобою (ГПХ) I–II ступеня, відразу після аварії. Важливо відзначити, що через 2 місяці лікування (дезінтоксикація, гемодилюція, посилений діурез, вітамінотерапія, метаболічні препарати і симптоматичне лікування) рівень гормонів тимусу у пацієнтів майже цілком нормалізувався [21]. В експериментальних умовах ми встановили, що сублетальне опромінення тварин призводить до різкого пригнічення тимічної секреції, але вона все-таки цілком відновлюється через 14 днів [5].

З іншої сторони показано, що при дослідженні через 5 років після променевого впливу рівень тимуліну в сироватці ліквідаторів, що перенесли ГПХ, виявляється зниженим, причому, значительно більш виражено у пацієнтів, що перенесли ГПХ III-IV ступеня, чим у тих, хто переніс її в I–II ступені [21]. У цих же хворих формується дефіцит CD4-клітин, а також відзначається високий рівень антитіл до антигенів цитоплазми клітин епітеліального ретикулума тимуса. Результати нашої роботи узгоджуються з приведеними даними. Ми також знайшли глибоке зниження ендокринної функції тимусу, але у ліквідаторів, що не перенесли ГПХ, і вже через 8 років після аварії. Причому, воно супроводжувалось вираженим ушкодженням залежної від гормонів тимусу здатності периферичних Т-лімфоцитів до індукованого тимоіндуктином і іскадором синтезу таких цитокінів, як РТПА. Раніше нами показано, що гормони тимусу, будучи індукторами синтезу РТПА, одночасно відіграють роль потенціюючих (стимулюючих, але не індукуючих) факторів, перманентний вплив яких на Т-лімфоцити є обов'язковою умовою розвитку у клітин повноцінної здатності до синтезу РТПА та ІФН [22]. Тому, пригнічення здатності до синтезу РТПА свідчить про те, що і через 8 років процес формування тимусзалежних порушень продовжується. Очевидно, фактори аварії можуть індукувати аутоімунний процес, що обумовлює перманентне пригнічення ендокринної функції тимусу і процес формування тимусзалежних порушень із прогредієнтним розвитком захворювання. На користь наявності аутоімунного механізму може свідчити виявлена в наших дослідженнях виражена дисімуноглобулінемія і, особливо, підвищений рівень ЦІК. Цілком ймовірно пряме ушкодження тимусу іонізуючим випромінюванням. Не виключено також, що при цьому пригнічення тимічної секреції спочатку відбувається в результаті прямої дії опромінення, що ушкоджує, а потім на тлі відновлення ендокринної функції тимусу вступають у дію індуковані механізми (аутоімунний процес, цитокінова дисгармонія) і активність тимусної секреції знову знижується. Можна припустити, що у ліквідаторів, не хворівших ГПХ, до пригнічення ендокринної функції тимусу призводить поступова реалізація названих механізмів.

У сироватці більшості (76,3%) ліквідаторів виявлено "спонтанний" ІФН, тобто ІФН, що синтезується як би у відсутності наявного індуктора. Часто його супроводжував ФНПα. Кліти-

ни периферичної крові цих людей синтезували ІФН і ФНПα у культурі. Судячи з стійкості до кислот, цей ІФН кислотолабільний, а відомо, що аномальний "спонтанний" інтерферон являє собою кислотолабільний альфа-ІФН [23] і є своєрідним маркером, з'являючись у крові при імунозалежних захворюваннях: аутоімунних, алергічних, онкологічних і в деяких ситуаціях при інфекційних процесах [22–24]. При цьому здатність до індукованого синтезу ІФН, як правило, падає, що свідчить про серйозне порушення функціональної активності клітин [24]. Ми звертаємо увагу на "спонтанний" ІФН, незважаючи на те, що він також часто виявляється й у групі практично здорових киян. Необхідно прийняти до уваги, що ця група складається з осіб, що проживають у м. Києві, тобто в 4-й зоні контрольованої території, і під деяким впливом факторів аварії на ЧАЕС. Враховуючи те, що є дані літератури про подібний вплив на імунну систему малих доз радіації в дуже широких межах [25], можна припустити, що незважаючи на старанність добору, у цю групу потрапили люди зі зміненою в результаті дії малих доз імунною системою, і в результаті чого імунологічні показники в контрольній групі не цілком відповідають тим, що спостерігаються у здорових людей, а змінюються подібно до групи осіб, що страждають ІНЕС, що в деякій мірі може нівелювати розходження між групами. Так, показано, що "спонтанний" ІФН з однаковою частотою і у подібній кількості зустрічається в групах людей, які проживають на забруднених територіях Білорусії, що сильно розрізняються по ступеню забруднення радіонуклідами [25]. У наших дослідженнях, виконаних до аварії на ЧАЕС, ми регулярно протягом декількох років знаходили "спонтанний" інтерферон у онкологічних хворих і не знаходили у практично здорових киян [26]. Враховуючи викладене, а також дані літератури про появу "спонтанного" ІФН при імунозалежній патології, можна думати, що "спонтанний" ІФН, або бере участь у розвитку імунопатології, або є її свідком і тому може розглядатися як прогностично несприятливий фактор.

Зв'язку між наявністю "спонтанного" ІФН і ФНПα ми не знайшли. Тим часом, відомо, що синтез індукованого ІФН звичайно йде паралельно із синтезом ФНПα. Ймовірно, ця закономірність не відноситься до ситуації з аномальним "спонтанним" ІФН, і можна припустити, що синтез ФНПα, як гострофазного прозапального білку, індукується бактеріальними субстанціями незалежно від спонтанного ІФН при наявності у обстежених людей неспецифічних інфекційних процесів, що клінічно не виявляються.

Таким чином, цілком очевидно, що в результаті дії факторів аварії на ЧАЕС в організмі постраждалих людей виникає складний і тривалий прогресуючий патологічний процес, що виявляється з боку імунної системи клітинною дискомпозицією і глибокою її дисфункцією. Виявлені зміни стосуються головним чином механізмів регуляції: пригнічення ендокринної функції тимуса і синтезу цитокінів, зміна співвідношення регуляторних клітин на користь клітин-супресорів, поява в крові "спонтанних" цитокінів — ІФН і ФНП, виражена дисімуноглобулінемія і підвищення рівня ЦІК. До цього необхідно додати, що збільшення кількості тромбоцитів, моноцитів, базофілів і еозинофілів, які містять велику кількість речовин з високою біологічною активністю, що виділяються за певних умов, безумовно припускає участь у згаданій імунній дисфункції і безліч інших регуляторних молекул.

В розглянутій ситуації у наших пацієнтів зазначених регуляторних порушень недостатньо для глибокого ушкодження ефекторних функцій імунної системи, і тому прояви ослабленої антиінфекційної резистентності у ліквідаторів не носять драматичного характеру. Однак, у дітей, що постраждали від аварії, поряд з імунними порушеннями і вегетативними розладами спостерігається значне зростання захворюваності респіраторними інфекціями [13]. Очевидно, у дітей із ще нестійкими адаптаційними механізмами регуляторних порушень, що з'явилися, досить для розбалансування нейроендокрино-іммунних відносин з порушенням гармонії факторів імунної і нейроендокринної систем і виникненням у зв'язку з цим і ІНЕС, і інфекційного синдрому імунологічної недостатності.

Основне значення в індукції всього процесу має, як найбільше радіочутливий орган, ймовірно, тимус. Слідом за пригніченням його ендокринної функції порушується диференціювання Т-лімфоцитів і послабляються залежні від гормонів тимусу їх функції, в тому числі синтез цитокінів, нейротропна дія яких [27], як і участь в регуляції активності ендокринної системи добре відомі. Цілком зрозуміло, що в умовах дисгармонії регуляторних факторів змінюється афферентний алгоритм сигналізації і відповідно йому змінюється алгоритм відповіді в ефферентній ланці імунонейроендокринної мережі. Можна припустити, що в результаті цитокінової дисгармонії виникають і прогресуючі процеси, що самопідтримуються, наприклад, пригнічення ендокринної функції тимусу. Зрозуміло, ідеальним способом лікування такої патології є усунення порушень з відновленням імунонейроендокринної гармонії. Найбільш раціональним вбачається застосування імуномодуляторів, що усувають першопричину дисгармонії - порушення в системі ендогенних імуномодуляторів з відновленням утрачених зв'язків, що коротко можна назвати імунною нейроендокринокорекцією.

Викладені дані аргументували побудову схеми лікування ІНЕС за допомогою імуномодулюючого препарату, призваного усунути імунорегуляторні порушення, як першопричину розвиненої патології, з наступним доброчинним ефектом на інші структури і функції організму, що приймають участь у формуванні вегетативних розладів.

В цілому, результати можна оцінити як гарні і по клініці, і по імунокорекції. Лікування іскадором призводило до значного клінічного ефекту з повним чи частковим зникненням симптомів захворювання. Це супроводжувалось поліпшенням багатьох показників активності імунної системи, але насамперед потрібно відзначити нормалізацію кількості гемоглобіну й еритроцитів, що уперше свідчить про позитивний вплив іскадора на червону кров. Це дуже важлива властивість іскадора, а ефект відповідає раніше отриманим даним про позитивний вплив іскадора на лінію клітин червоної крові, із прискоренням відновлення кісткового мозку в експериментах з опроміненими гризунами.

Спостерігається також нормалізація рівня тромбоцитів і моноцитів. Відносна кількість нейтрофілів теж знизилася, однак кількість еозинофілів і базофілів залишилася на високому рівні.

Дуже чітким і позитивним моментом виглядає стимуляція іскадором ВГЛ. Це показано раніше в інших ситуаціях [10]. Істотно також збільшення під впливом іскадора і кількості лімфоцитів, причому головним чином за рахунок незрілих клітин.

Дуже важливим аспектом дії іскадора є нормалізація співвідношення CD4/CD8. Його збільшення представляється необхідним для доброчинної взаємодії в регуляторній мережі. Крім того, у роботі з дослідження евакуйованих з 30-кілометрової Чорнобильської зони дітей, виявлене відновлення числа CD3-клітин [13], а в закінченій і схваленої US FDA I-II фазі вивчення Віл-пацієнтів показано, що іскадор збільшував кількість CD4-клітин і підтримував його на високому рівні протягом місяців.

Проведена терапія позначається також на синтезі імуноглобулінів, так що підвищений рівень Ig G і Ig A нормалізується, а рівень Ig M підвищується. Це доповнює результати вже згадуваного дослідження потерпілих від Чорнобильської аварії дітей, у яких субнормальний рівень Ig M,Ig A і секреторного Ig A у слині можна було значно підвищити при лікуванні іскадором [13]. Нормалізація рівня ЦІК у нашій роботі може бути інтерпретована як сприятлива ознака в аспекті ризику можливого виникнення аутоімунних процесів у таких пацієнтів.

Під впливом іскадору не відбулося нормалізації ендокринної функції тимусу, яка визначається за вмістом гормонів тимусу в сироватці пацієнтів та РТПА в супернатантах клітинних культур. Однак, в експериментах з нормальними і тимектомованими мишами, що не одержували попередньо іскадор, показано тимоіндуктин-подібний ефект іскадору, що виявляється в продукції РТПА. Це може бути пов'язано з вже відомою здатністю іскадору індукувати синтез інших цитокінів: ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6 та ІФН [28]. В раніше проведених дослідженнях з виживання

гризунів після гострого сублетального загального опромінення іскадор стимулював гіперплазію коркового шару тимусу і здатність Т-лімфоцитів відповідати на мітогенну стимуляцію. Стимулюючий вплив на тимус було показано і в інших експериментах на тваринах.

На відміну від раніше отриманих результатів у онкологічних хворих, під впливом іскадору не відбулося значного збільшення синтезу ФНП, але збільшилась кількість пацієнтів, у яких в сироватці виявляється спонтанний ФНП. Після лікування істотно знизилася індукована ЛПС продукція ФНП в культурі клітин. При цьому, однак, суттєво збільшився синтез ІФН, що відбулося в основному за рахунок кислотостійкого, нормального ІФН. Це погоджується з раніше отриманими даними у онкологічних хворих [28].

5-тижневий курс лікування іскадором привів до вираженого клінічного ефекту з повним чи частковим зникненням симптомів ІНЕС (табл. 26.26). Крім короткочасної слабкої місцевої реакції в місці введення, лікування переносилося добре. Несприятливих побічних ефектів не спостерігалося. Однак, клінічний ефект продовжувався тільки 3–4 місяця, тобто повного видужання не відбулося, і на це мають бути свої підстави. Звернімо увагу на наступні обставини. Так, під впливом іскадору не нормалізується кількість еозифофілів і збільшується кількість базофілів. Якщо іскадор не впливає особливим чином на базофіли, то наявність еозильно-базофільной асоціації може розглядатися як ознака запального процесу. Цілком імовірно, що у деякої частини обстежених ліквідаторів мають місце, хронічні запальні процеси неспецифічного характеру, що не виявляють себе клінічно, а також персистуючі вірусні інфекції. Медіатори запалення, що утворяться при цьому, сприяють порушенню цитокінової гармонії. Для одержання кращого клінічного ефекту цей фактор повинен бути усунутий.

Не ясно також, як позначається в плані порушення гармонії підвищення під впливом іскадору абсолютної кількості лімфоцитів і, зокрема, підвищення кількості незрілих лімфоцитів. Потрібно також звернути увагу на те, що хоча співвідношення CD4/CD8 нормалізувалося, але на кількісно новому рівні і, можливо, це теж має значення в мережній медиаторній взаємодії.

Вбачається ймовірним припущення про інгібування ендокринної функції тимусу антитілами, спрямованими проти епітеліального ретикулуму тимусу [29], тому що у випадку ведучої ролі цитокінової дисгармонії без включення аутоиммунного процесу можна було б очікувати під впливом іскадору позитивних зрушень в тимусній секреції, як це відбулося у відношенні здатності лімфоцитів до синтезу РТПА у відповідь на тимоіндуктин. Але, так як є дані про гіперплазію кори тимусу, у опромінених мишей під впливом іскадору, можна припустити, що може бути розроблена і така схема застосування іскадору, при якій ендокринна функція тимусу буде стимулюватися.

Синтез ІФН у людей, що лікувалися помітно підсилився і це, безумовно, свідчить про те, що у використаних дозах іскадор індукує синтез ІФН і впливає і таким шляхом.

Таким чином, загалом клініко-імунологічні результати, отримані з використанням іскадору для імунної нейроендокринокорекції, цілком позитивні, але, вочевидь, існують чималі можливості розробки більш ефективних схем лікування іскадором та іншими імуномодуляторами при орієнтуванні на взаємодії в нейроендокрино-імунній мережі, які піддаються контролю. Відповідно до наших уявлень про імунну нейроендокринокорекцію, вважається реальним припущення про те, що навіть просте повторення курсів лікування приведе до підвищення ефективності лікування.

Висновки

1. Через 8 і 12 років після Чорнобильської аварії у потерпілих спостерігається виражений ІНЕС, основними проявами якого є: загальна слабість, підвищена стомлюваність, постійний, не знімаємий звичайними аналгетиками, головний біль, порушення сну, знижений

тиск із частими непритомностями, симпато-адреналові кризи по гіпертонічному типу, ряд неспецифічних реакцій з боку суглобів, шкіри, слизуватих і ін. Для ІНЕС характерне порушення гематологічних і імунологічних параметрів без помітного збільшення чутливості до інфекції.

2. Гематологічний статус ліквідаторів характеризується зниженням кількості еритроцитів і гемоглобіну, а також збільшенням кількості тромбоцитів, моноцитів, еозинофілів і базофілів.

3. Імунологічний статус ліквідаторів характеризується підвищенням вмісту CD3-, CD4-, CD8- і CD22-лімфоцитів зі зниженням коефіцієнта CD4/CD8, зниженням кількості CD4-, CD8- і CD22-негативних клітин, дисімуноглобулінемією і підвищенням рівня ЦІК, значним пригніченням ендокринної функції тимуса і зменшенням здатності клітин крові до синтезу РТПА у відповідь на індукцію тимоіндуктином і іскадором, що є свідченням повного розладу функціонування імунної системи.

4. Після 5-тижневого курсу лікування іскадором, препаратом з Viscum album з імуномодулюючими властивостями, у пацієнтів нормалізувалася кількість еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, моноцитів, IgG, IgA і ЦІК, зросло до нормального співвідношення CD4/CD8, зменшилася кількість нейтрофілів і CD22-клітин, у той час як зросла загальна кількість лімфоцитів, головним чином за рахунок зростання числа ВГЛ і незрілих клітин (CD4-, CD8-, CD22-негативних клітин, Ем-РУК й ауто-РУК), підвищився рівень ІФН і ФНП(у крові, значно підсилилася продукція ІФН лейкоцитами в культурі клітин і підвищилася до нормального рівня здатність Т-лімфоцитів до індукованого препаратом гормонів тимуса — тимоіндуктином — синтезу РТПА, що в цілому свідчить про істотну імунокорекцію.

5. Іскадор, однак, не привів до збільшення вмісту гормонів тимуса в сироватці, не відновив здатність лейкоцитів до продукції РТПА в культурі клітин у відповідь на Viscum album, не змінив середнього рівня продукції спонтанного ФНП (у сироватці і культурі клітин), а рівень еозинофілів і базофілів залишився високим, що обумовлює пошук резервів для підвищення ефективності імунокорекції. У випадку підтвердження даних про аутоімунне ушкодження тимусної секреції ця обставина буде аргументувати перманентну імунокорекцію.

6. Часткова нормалізація імунного статусу під впливом іскадору супроводжувалася вираженим клінічним ефектом зі зникненням чи згладжуванням симптомів ІНЕС протягом 3–4 місяців, що дозволяє зробити висновок про перспективність такого лікування, як імунна нейроендокринокорекція.

7. Отримані результати підтверджують наше припущення про те, що імунна нейроендокринокорекція може являти собою раціональний і ефективний метод лікування ІНЕС. Іскадор для цієї мети є ефективним і добре переносимим препаратом.

Основні положення

1. На відміну від первинних імунодефіцитів, в основі яких лежить дефіцит компонентів імунної системи, вторинна імунологічна недостатність формується на тлі відносно мало змінених статичних показників імунної системи в результаті порушення здатності організму до інтегральної пристосувальної реакції на антиген за допомогою збурювання нейроендокрино-імунної мережі.

2. Зміна активності нейроендокринної системи завжди приводить до зміни активності імунної системи, а зміна активності імунної системи завжди приводить до зміни активності нейроендокринної системи.

3. Завдяки функціональному сполученню нейроендокринної і імунної систем, остання є аналізатором не тільки якості, але і кількості антигену.

4. Визначений різновид вторинної імунологічної недостатності клінічно виявляється вегетативними дисфункціями, в основі імунного походження яких лежать порушення в

аферентній цитокіновій ланці нейроендокрино-імунної мережі. Патогенетично адекватною назвою цієї патології може бути "імунонейроендокринний синдром" (ІНЕС). ІНЕС варто внести в перелік синдромів імунологічної недостатності.

5. В умовах норми коститутивний і індукційний синтез гормонів і цитокінів здійснюється імунною системою в обсязі, що підтримує режим тренування з нормальною активністю нейроендокринної системи в цілому. У результаті підвищення рівня синтезу цитокінів, зміни їхнього спектра і появи аномальних цитокінів внаслідок антигенної стимуляції стадія тренованості може переходити в реакцію активації зі збільшенням секреції гормонів щитоподібної і статевих залоз, а також мінералкортикоїдів. Могутні (по силі чи часу) цитокінові сигнали приводять до стресових реакцій з їхньою фіксацією в стадії виснаження, тобто цитокініндукованій дезадаптації. ІНЕС може виникати в результаті антигензалежної і антигеннезалежної цитокініндукованої дезадаптації.

6. Діагностика ІНЕС комплексна. Вона ґрунтується на клінічних і обов'язково імунологічних даних. Клінічну картину можна описати як синдром вегетативних дисфункцій у сполученні з деякими "неспецифічними реакціями" у суглобах, шкірі і слизуватих. Однак відносити захворювання до ІНЕС з визначенням відповідної лікувальної тактики можна тільки в тому випадку, якщо виявляються істотні стійкі зміни в імунній системі і цитокіновій регуляції, не зв'язані прямо з інфекційним, алергійним, аутоімунним і лімфопроліферативним синдромами і, що не мають характеру первинного імунодефіциту.

7. Лікування ІНЕС також комплексне: етіотропне, спрямоване на усунення дії етіологічного фактора (фізичного чи хімічного, вихідного, наприклад, з вогнищ хронічної інфекції), і патогенетичне, мета якого полягає в усуненні імунних порушень і цитокінової дисгармонії з нормалізацією цитокінової аферентації і гіпоталамічної регуляції. На відміну від імунокорекції, зазначений характер впливу можна позначити як імунну нейроендокринокорекцію (ІНЕК).

Основні принципи терапії ІНЕК

1. Для ІНЕК більше підходять імунокоректори, що нормалізують продукцію цитокінів, власне цитокіни й індуктори їхнього синтезу.

2. Ефект імуномодулятора in vitro і in vivo може не збігатися, тому що in vitro діє індуктор, а in vivo - цитокіни, що ним індукуються.

3. Оскільки більшість імунокоректорів і цитокінів мають індукторний механізм дії, а індукційний синтез — це елемент адаптаційної реакції, необхідно мати у на увазі, що препарати варто вводити в режимі тренування чи невисокої активації з закріпленням адаптаційного шляху реакції періодичним введенням препарату, з достатнім для проходження повного циклу реакції часом.

4. Для ІНЕК необхідне введення поняття "потужності дози". Під цим варто мати на увазі визначене сполучення разової дози препарату, частоти його введення і кількості ін'єкцій.

5. Враховуючи невеликі дози препаратів, великі проміжки між їхнім введенням (тренувальний режим), лікування повинне бути тривалим (місяці, роки, проводитися перманентно). Зростання потужності дози обмежене рамками режиму тренування.

6. Орієнтуючись на різні препарати, можна на вибір у більшому чи меншому ступені впливати на процеси або антигеннезалежної, або антигензалежної диференцировки.

7. Необхідний імунологічний моніторинг. З урахуванням тривалості лікування ІНЕК, його можна віднести і до способів імунореабілітації. Однак, оскільки імунологічними дослідженнями реально не вбачається можливим проконтролювати всі істотні ланки, вибір імунокоректора і визначення ступені його ефективності в остаточному підсумку можуть бути зроблені з орієнтуванням на клінічний перебіг ІНЕС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Нікольський І.С.* Чорнобиль-асоційований нейроендокрино-імуннй синдром та його імунна нейроендокринна корекція //Актуальні проблеми клінічної імунології та алергології. — Львів, 1996. — Вип. 1, № 1. — С. 141.
2. Эндокринная функция тимуса и иммунный статус ликвидаторов аварии на ЧАЭС 8 лет спустя / *И.С. Никольский, И.Р. Бариляк, В.В. Никольская и др.* // Пробл. мед. та екол. генетики. — 1996. — С. 122–124.
3. *Никольский И.С.* Болезни иммунной системы и синдромы иммунологической недостаточности // Ж. практич. врача. — 1997. — № 5. — С. 42–44.
4. Чернобыльская трагедия и здоровье киевлян через десять лет: Сб. науч.-практ. работ. — К., 1996. — 88 с.
5. Угнетение эндокринной функции вилочковой железы у крыс рентгеновским облучением / *С.В. Мартыненко, Ю.А. Гриневич, В.А. Баробой и др.* // Радиобиол. — 1986. — Т. 26, № 2. — С. 276–278.
6. *Besedovsky H.O., Del Rey A.E., Sorkin E.* Immune neuroendocrine interactions // Immunology. — 1985. — Vol. 135. — P. 750–754.
7. Действие кортикостероидов на секрецию тимусного сывороточного фактора и содержание мастоцитаффинных лимфоцитов у крыс / *И.С. Никольский, Ю.А. Гриневич, Г.Д. Бендюг и др.* // Пробл. эндокринологии. — 1985. — Т. 31, № 3. — С. 82–85.
8. *Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B.* Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // Science. — 1988. — Vol. 240, № 4850. — P. 321–324.
9. *Rebar R.W.* Effects of thymic peptides on hypothalamic-pituitary function // Basic Chemistry and Clinical Applications: GWUMC Dep. Biochem. 3rd Annual Spring Symposion. Washington, D.C. / Ed. A.L. Goldstein. — New York-London: Plenum Press. — 1984. — P. 325–334.
10. *Hajto T., Hostanska K.* Immunomodulirende Effekte der Misteltherapie // Therapeuticon.-1989. — Vol. 3, № 6. — P. 361–368.
11. *Kovacs E.* Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients with Viscum album extract (Iscador) // Europ. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27, № 12. — P. 1672–1676.
12. *Hajto T., Hostanska K.* Stimulierung der naturlichen Tumorresistenz durch die Lektinoptimierung eines in der Klinic angewandten Mistelextraktes (Iscador) // Erfahrungsheilkunde. — 1991. — B. 3a. — P. 242–245.
13. Viscum album (Iscador) Treatment of Immunocompromised Children after the Chernobul Accident / *E.M. Lukyanova, V.P. Chernyshov, L.I. Omelchenko et al.* // Clinical and Immunological Investigations, Forschende Komplementarmedizin. — 1994. — B. 1. — P. 58–70.
14. Иммунологические показатели у работников 30-км зоны Чернобыльской АЭС / *А.А. Чумак, Д.А. Базыка, В.В. Талько, В.Н. Минченко* // Вестн. АМН СССР. — 1991. — №. 11. — С. 46–47.
15. Иммунологические аспекты изучения контингентов населения, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в результате аварии на ЧЭАС / *А.А. Чумак, Д.А. Базыка, В.В. Талько, В.Н. Минченко* // Вестн. АМН СССР. - 1991. — №. 8. — С. 16–20.
16. *Сахно Т.А.* Иммунный статус больных нейроциркуляторной дистонией, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения при ликвидации на Чернобыльской АЭС // Врач. дело. — 1992. — № 5. — С. 20–23.
17. *Смирнов В.С., Ващенко В.И., Морозов В.Г.* Состояние иммунной системы у людей через 2 года после воздействия факторов радиационной аварии // Иммунология. — 1990. — № 6. — С. 63–65
18. Состояние иммунной системы при воздействиии малых уровней ионизирующей радиации: исследования в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС / *В.А. Малыжев, И.И. Пелевина, Г.Г. Афанасьев и др.* //Радиац. биол. Радиоэкол. — 1993. — Т. 33, № 14. — С. 470–478
19. *Смирнов В.С., Морозов В.Г.* Применение тималина для коррекции системы у пострадавших при промышленной радиационной аварии // Иммунология. — 1991. — № 4. — С. 53–56.
20. *Любченко П.Н., Юрина Т.М., Креславская Е.Е., Дубинина Е.Б.* Состояние иммунной системы у людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Иммунология. — 1990. — № 6. — С. 60–63
21. Динамика показателей активности системы иммунитета у больных острой лучевой болезнью в процессе лечения / *И.С. Никольский, Л.П. Киндзельский, Н.М. Бондарь и др.* // Пробл. радиац. мед.: Респ. межвед. сб. — 1989. — Вып.2. — С. 173–178
22. Угнетение интерферонообразования и эндокринной функции тимуса при канцерогенезе, индуцированном метилхолантреном, а также их стимуляция гуморальными факторами тимуса / *И.С. Никольский, О.Д. Черненко, В.В. Овсиенко и др.* // Эксп. онкология. — 1983. — Т. 56, № 5. — С. 49–52
23. *Новохатский А.С., Корнеева М.Н.* Обнаружение аномального кислотолабильного альфа-интерферона человека и изучение его свойств // Итоги и перспективы теоретических и практических (кли-

нических) исследований по проблемам интерферона: Тез. докл. Всесоюзн. конф. — Тбилиси, 1985. — С. 94

24. *Ершов Ф.И., Белоногова Т.С., Готовцева Е.П., Лаврушина Л.А.* Интерфероновый статус у людей в норме и при аллергических заболеваниях // Итоги и перспективы теоретических и практических (клинических) исследований по проблемам интерферона: Тез. докл. Всесоюзн. конф. — Тбилиси, 1985. — С. 84
25. *Коробко И.В., Блетько Т.В., Титов Л.П.* Некоторые особенности функциионирования системы интерферона у детей, проживающих в условиях воздействия малых доз радиации // Иммунология.- 1995. — №2. — С. 43–45
26. Индукция и потенцирование синтеза интерферона зимозаном у больных саркомой мягких тканей / *И.С. Никольский, Ю.А. Гриневич, О.Д. Черненко и др.* //Клиническая онкология. — 1986. — Вып.6. — С. 109–111
27. *Rey D.A., Besedovsky H., Sorkin E., Dinarello Ch.A.* Interleukin - 1 and glucocorticoid hormones integrate an immunoregulatory feed-back circuit //Annals of the New York Academy of Science. — 1987. — Vol. 496. — P. 85–90
28. *Hajto T.* Immunomodulatory effects of Iscador: a Viscum album preparation // Oncology. — 1986. — Vol. 43, №1. — P. 51–65
29. *Беляков И.М., Ярилин А.А., Архинов В.Ю.* Уровень сывороточного а1-тимозина и состав популяции Т-лимфоцитов у облученных лиц в отдаленный срок после воздействия факторов радиационной аварии // Иммунология. — 1992. — № 2. — С. 30–33.

(І.С. Нікольський, В.В. Нікольська, С.Г. Бондаренко, Л.І. Тарануха, С.М. Галицька, А.І. Титомір, Н.О. Петренко)

Розділ 27

ПРОВІДНІ ВЧЕНІ НЦРМ: ПУБЛІКАЦІЙНА ТА ІННОВАЦІЙНА ДІЯЛЬНІСТЬ, ЦИТОВАНІСТЬ НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ

З метою оцінки дослідницької продуктивності в найбільшій мірі використовуються наукознавчі методи — бібліометрія і дані цитування, за допомогою яких маємо сукупність кількісних і якісних показників аналізу. Засновані на передових бібліометричних методах показники публікуємості, цитування та інші забезпечують картину розподілу вчених з урахуванням їх впливу і спеціалізації [1]. Аналіз бібліометричних показників дає можливість виявити авторів з найбільш високою публікаційною продуктивністю, визначити ранг автора в науковому колективі і науковій галузі, а частота цитування набору статей розцінюється як міра впливу автора на наукове співтовариство, його корисність для інших вчених [2]. У науковій продукції відбиваються уявлення, зв'язки вчених, їх реакція на інші концепції. Передбачається, що документ повинен мати певний якісний рівень, щоб чинити вплив на наукове співтовариство [3].

За даними наших досліджень, дані цитування наукових праць вченого — один з показників, які дають можливість провести оцінку наукової продукції та впливу на міжнародне товариство [4, 5].

Разом з тим конкретно масив наукових праць необхідно розглядати як інформаційний потік досліджень, кінцевою метою є матеріалізація розробок у практичній діяльності лікувально-профілактичних установ охорони здоров'я [6, 7].

Оцінка ефективності праці, в першу чергу інноваційної діяльності окремих вчених і групи провідних вчених творчого колективу в галузі радіаційної медицини — складна і актуальна проблема з урахуванням медичних, екологічних і соціально-гігієнічних наслідків у зв'язку з радіонуклідним забрудненням територій Чорнобильського походження і водночас дією комплексу нерадіаційних чинників.

Мета дослідження — оцінити роль провідних вчених в управлінні охороною здоров'я населення України, що постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи, дослідити тенденції розвитку вказаної групи в реальних соціально-економічних умовах сьогодення.

Об'єкт дослідження. Досліджували: Базу Даних "Наукові праці НЦРМ АМН України 1986–2003 рр. — 5424 публікації; покажчик цитування в науці Science Citation Index (SCI) Інституту інформації США (ISI) — видання РЖ за 1986–1994 рр. на паперових носіях і в формі Бази Даних SCI за 1995–1999 рр. (дані SCI за подальші роки не надійшли). Вказана інформація одержана в Національній бібліотеці України ім. В.І. Вернадського. Кількість посилань з покажчику SCI — 401; показники цитування публікацій НЦРМ АМНУ 1986–2002 рр. за даними журналів з радіаційної медицини України і Росії [Українського радіологічного журналу (Україна); Медицинская радиология и радиационная безопасность (РФ); Радиационная биология. Радиоэкология (РФ)]. Кількість посилань, які було виявлено з літератури до статей трьох журналів, становила 508. Загальна кількість посилань з покажчику SCI і з вказаних вище журналів 909.

Методи дослідження: семантичний і контент-аналіз, бібліометрія, історико-логічний аналіз, цитат-аналіз, методи математичної статистики, математичне моделювання.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі Бази Даних "Наукові праці НЦРМ", персонального обліку публікацій наукових співробітників проведено їх ранжування і подальше співставлення цих результатів з даними цитат-посилань на публікації. Таким чином ми мали можливість проаналізувати публікаційну активність наукових співробітників на сторінках провідних періодичних видань водночас з цитованістю їх публікацій.

Виявлено авторів з найбільш високою публікаційною продуктивністю, визначено їх ранг в науковому колективі і науковій галузі. В результаті за сукупністю наукознавчих показників виділено групу провідних вчених установи, досліджено динаміку і тенденції розвитку цієї когорти.

Група провідних вчених становила в 1986–1994 рр. 23 особи, які займали посади завідувачів наукових підрозділів, в тому числі докторів наук 17 (73,9%), кандидатів наук 6 (26,1%). Відповідні дані 1995–2003 рр.: 27 завідувачів наукових підрозділів, докторів наук 26 (96,3%), кандидатів наук 1 (3,7%). Вказана група в 1986–1994 рр. дорівнювала 11,2% від загальної кількості наукових співробітників НЦРМ, в 1995–2003 рр. відповідно 12,0%, а за весь період дослідження (1986–2003 рр.) — 11,6% (табл. 27.1). Але цій когорті вчених належить 60,2% загальної кількості публікацій; 72,2% монографій; 71,4% — журнальних статей; 59,4% зарубіжних англомовних публікацій (табл. 27.1).

Таблиця 27.1 — Показники публікаційної активності наукових співробітників НЦРМ АМН України в 1986-2003 рр.

Види публікацій. Показники	Групи науковців	Кількість публікацій, роки					
		1986–1994		1995–2003		1986–2003	
		абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Середньорічна кількість наукових співробітників	всі наукові співробітники	206	100,0	225	100,0	215	100,0
	провідні вчені	23	11,2	27	12,0	25	11,6
Загальна кількість публікацій	всі наукові співробітники	1615	100,0	3239	100,0	4822	100,0
	провідні вчені	939	58,1	1963	60,6	2902	60,2
Монографії	всі наукові співробітники	16	100,0	38	100,0	54	100,0
	провідні вчені	11	68,7	28	76,6	39	72,2
Статті в журналах	всі наукові співробітники	166	100,0	617	100,0	783	100,0
	провідні вчені	113	68,1	446	72,3	559	71,4
Зарубіжні публікації англомовні	всі наукові співробітники	147	100,0	734	100,0	881	100,0
	провідні вчені	113	76,8	410	55,9	523	59,4
Регламентаційні і методичні документи	всі наукові співробітники	114	100,0	142	100,0	256	100,0
	провідні вчені	83	72,8	106	74,6	189	73,8

Важливе завдання дослідження — оцінити рівень інноваційної діяльності науковців установи і зокрема провідних вчених.

В 1986–2003 рр. науковцями НЦРМ опубліковано 256 регламентаційних і методичних документів, в тому числі провідні вчені розробили і подали до впровадження в практич-

ній діяльності медичних установ охорони здоров'я України 189 (73,8%) вказаних документів: відомчих і міжвідомчих інструкцій, методичних рекомендацій, інформаційних листів тощо.

Окремо слід вказати таку категорію інноваційної діяльності як винаходи і патенти, що являють наукову продукцію світової новизни. Доцільно зауважити, що за останні роки (2001–2004) порівняно з першими роками функціонування НЦРМ (1987–1990) питома вага винаходів і патентів, розроблених провідними вченими, знизилася з 87,2% до 58,3%. Але ми розцінюємо цей факт як позитивний, такий, що свідчить про зростання активності дисертантів (в першу чергу докторантів) і таким чином, на користь належної організації виховання кадрів вищої кваліфікації.

Друге завдання дослідження — на основі показників цитування наукових праць вчених оцінити міру їх впливу на наукове товариство, корисність для інших вчених. Показники цитування — в табл. 27.2.

Таблиця 27.2 — Показники цитування публікацій НЦРМ АМН України в 1986-2002 рр. за даними реферативного журналу "Science Citation Index" (РЖ SCI, США), "Українського радіологічного журналу (Україна), журналів "Медицинская радиология и радиационная безопасность" (РФ), "Радиационная биология. Радиоэкология" (РФ)

Показники	Групи науковців	Кількість посилань, роки					
		1986–1994		1995–2002		1986–2002	
		абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Середньорічна кількість наукових співробітників	всі науковці	206	100,0	225	100,0	215	100,0
	провідні вчені	23	11,2	27	12,0	25	11,6
Кількість посилань на праці НЦРМ	всі науковці	167	100,0	742	100,0	909	100,0
	провідні вчені	112	67,1	452	60,9	564	62,0

З таблиці 27.2 виходить, що кількість провідних вчених в 1986-1994 рр. становила 11,2%, а кількість посилань на праці провідних вчених 67,1%. В 1995-2002 рр. цей показник дещо знизився до 60,9%. Причина така ж, як і відносно питомої ваги патентів. В даному разі це результат збільшення кількості зарубіжних публікацій (в першу чергу англомовних) вчених середньої ланки, дисертантів і зростання якісного рівня вказаних публікацій. Висновок цілком логічний, оскільки передбачається, що документ повинен мати певний якісний рівень, щоб чинити вплив на наукове товариство.

В рамках дослідження значний науковий інтерес являє динаміка кваліфікаційного ресурсу кадрового наукового потенціалу. За даними літератури [8], співвідношення внутрішньоієрархічних показників наукової кваліфікації фахівців наукової установи — докторів наук, кандидатів наук і наукових співробітників без вченого ступіня відповідає пропорції 1:2:3. Якщо загальну кількість наукових співробітників прийняти за 100,0%, співвідношення фахівців в штаті установи можна виразити показниками: 1:2:3 = 16,7%:33,3%:50,0%.

Проведено порівняльний аналіз показників кадрового наукового потенціалу НЦРМ двох періодів: 1986–1994 рр. і 1995–2002 рр. Оскільки Центр почав функціонувати в жовтні 1986 р., цей рік в даному разі можна враховувати лише умовно, тож проводимо порівняльний аналіз динаміки показників двох восьмирічних періодів: 1987–1994 рр. та 1995–2002 рр. і конкретних показників наукових кадрів в штаті НЦРМ за 1994 р. і 2002 р. — табл. 27.3.

Таблиця 27.3 — Порівняльний аналіз показників кадрового наукового потенціалу 1994 р. і 2002 р.

Показники	1994 р.		2002 р.		Динаміка 1994–2002 рр.	
	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
загальна кількість наукових співробітників	227	100,0	177	100,0	–50	–22,0
докторів наук	29	12,8	42	23,7	+13	↑ в 1,9 раза
кандидатів наук	105	46,3	71	40,1	–34	–6,2
наукових співробітників без наукового ступіня	93	40,9	64	36,2	–29	–4,7

Як видно із даних табл. 27.3, кількість докторів наук серед наукових співробітників в 1994 р. становила 12,8%. В 2002 р. цей показник збільшився в 1,9 раза. Відповідно кількість кандидатів наук дещо зменшилась (на 6,2%). Разом з тим показник кількості фахівців вищої кваліфікації в штаті наукових співробітників установи в 2002 р. дорівнював 63,8% (замість звичайних 50,0%), а фахівців без наукового ступіня — лише 36,2%. Таким чином, ми маємо зменшення чисельності фахівців без наукового ступіня відносно кількості докторів і кандидатів наук з 50,0% до 36,2%, а також зменшення кількості кандидатів наук: замість звичайного співвідношення 2:1 маємо 71:42 = 1,7:1,0. Такі зміни, за даними літератури [8], слід розглядати як позитивну тенденцію формування кваліфікаційного ресурсу кадрового наукового потенціалу установи в перехідному періоді.

Висновки

1. Дослідження комплексу наукознавчих показників дає можливість визначити групу провідних вчених наукової установи, чисельність якої становила 11,2–12,0% від загальної кількості науковців.

2. В процесі розвитку наукової установи кількість докторів наук в групі провідних вчених збільшилась з 17 (73,9%) до 26 (96,3%). В той же час спостерігалось зниження деяких показників видавничої та інноваційної діяльності вказаної групи вчених: питома вага винаходів і патентів, розроблених провідними вченими, знизилася з 87,2% до 58,3%; зарубіжних англомовних публікацій — з 76,8% до 55,9%.

3. Така динаміка обумовлена зростанням творчої активності вчених середньої ланки, зокрема дисертантів, в першу чергу авторів докторських дисертацій, що дає підставу вважати вказані зміни позитивними з точки зору тактики виховання кадрів вищої кваліфікації і прогресивного розвитку наукової установи.

4. За вказаний період дослідження виявлено зменшення кількості фахівців без наукового ступіня відносно кількості докторів і кандидатів наук, а також зменшення кількості кандидатів наук відносно кількості докторів наук. Такі зміни в штаті наукової установи можна з деякою обережністю розцінювати як позитивну тенденцію концентрації кваліфікаційного ресурсу кадрового наукового потенціалу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Van Raan A.F.J.* Advanced bibliomertic methods quantitative core of pee review based evalution and foresight exersises // Scientometrics. — 1996. — Vol. 36, № 3. — P. 397–420.
2. *Маршакова И.В.* Система цитирования научной литературы как средство слежения за развитием науки. — М.: Наука, 1988. — 288 с.
3. *Саліхова О.Б.* Бібліометричні показники та аналіз дослідницьких систем // Наука та наукознавство. — 2001. — № 1, — С. 76–80.

4. Видавнича діяльність — вагомий показник наукової продуктивності (наукознавчий аналіз публікацій 15-річного періоду після Чорнобильської катастрофи) / *В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, А.А. Чумак, О.З. Запісочний* // Лікарська справа. — 2003. — № 7. — С. 19–27.
5. *Запесочный А.З., Чумак А.А.* Оценка значимости научных разработок на основе показателей цитирования публикаций и приоритетности направлений научных исследований // Сучасні підходи до оцінки якості наукової продукції у медичній галузі: Матеріали наук.-практ. конф., Київ, травень 2003 / *Під заг. ред. А.Р. Уваренка.* — Київ, травень 2003. — К.: Укрмедпатентінформ. С. 45–49.
6. *Медко О.Б.* Информетрические методы оценки инновационной деятельности // Наука та наукознавство. — 1998. - № 1. — С. 61–65.
7. *Горбань Є.М., Уваренко А.Р., Петрашенко П.Р.* Інноваційні технології та інноваційна політика в системі охорони здоров'я України // Лікарська справа. — 2001. — № 5-6. — С. 3–10.
8. *Антонов В.Ф.* Об измерении квалификационного ресурса кадрового научного потенциала // Наука та наукознавство. — 2001. — № 1. — С. 51–57.

(В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, А.А. Чумак, О.З. Запісочний)

ПІСЛЯМОВА.
ЗАВДАННЯ НА МАЙБУТНЄ

Аварія на Чорнобильської АЕС стала чинником широкого спектру медичних наслідків для різних груп населення, що зазнало дії іонізуючого випромінювання. На сьогоднішній день можна з упевненістю відзначити, що за 20 років після аварії медичною наукою зроблено наступний крок в розумінні ефектів опромінення у людини. Вагомим був внесок установ Академії медичних наук України.

На момент найбільшої в світі техногенної катастрофи на ядерному об'єкті — Чорнобильській АЕС, в Україні були відсутні спеціалізовані наукові установи в галузі радіаційної медицини, радіобіології та радіоекології. Враховуючи масштаби аварії, було прийняте рішення про створення в Києві Всесоюзного наукового центру радіаційної медицини (НЦРМ). Наукове обгрунтування, розробка і проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів з захисту і збереження здоров'я населення виконувалися в 1986–1990 рр. в межах галузевої науково-технічної програми С.27 "Комплексна екологічна програма досліджень наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (медичні аспекти)".

Результатом виконання програми стали: радіаційно-гігієнічна та радіо-екологічна характеристика зон забруднення, початок дозиметричної паспортизації населених пунктів, формування всесоюзного розподіленого реєстру постраждалих осіб, тирео-дозиметричного та інших реєстрів, організація медичного моніторингу осіб, що належать до різних категорій постраждалих, дослідження ранніх і середньовіддалених ефектів радіаційного впливу. Вперше за часів радянської влади результати дослідження стану здоров'я опроміненого населення українськими вченими було відкрито репрезентовано світовій науковій громадськості та пресі на організований НЦРМ міжнародній конференції "Медичні наслідки аварії на ЧАЕС" (1988 р.).

В результаті досліджень, виконаних в рамках програми С.27:

- досліджені закономірності формування доз опромінення, розроблено прогноз радіаційної обстановки та дозового навантаження на населення;
- розроблені критерії прийняття рішень, норми та основні санітарні правила, які сприяли створенню безпечних умов життєдіяльності, медичного обстеження населення, учбові програми, уніфікована система санітарно-освітньої пропаганди;
- створено Державний реєстр на 530 тис. осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. В цілому було завершено його організаційно-медичне, програмно-математичне та дозиметричне забезпечення;
- сформовані підреєстри опромінених дітей, вагітних, новонароджених, осіб, що зазнали гострої променевої хвороби;
- дана оцінка медико-демографічній та епідеміологічній ситуації на територіях, що постраждали, та надані рекомендації по її корекції;
- оцінені клініко-епідеміологічні, медико-генетичні аспекти стану здоров'я, функціональний стан найважливіших органів і систем населення забруднених радіонуклідами територій,
- розроблені чутливі методи оцінки і високоефективної корекції гемато-імунологічного, ендокринологічного та психоневрологічного статусу;

- створено 26 високоефективних лікувально-профілактичних препаратів;
- складені рецептури понад 30 нових харчових продуктів, що пройшли дегустаційні комісії СРСР та УРСР, які сприяли зниженню всмоктування і нагромадження в організмі радіонуклідів цезію (в кілька десятків разів) і стронцію (в 2–3 рази), корекції якісного складу раціонів харчування (вітамінного, білкового, мікроелементного);
- розроблено прогноз онкологічної патології до 2000 р. для населення контрольованих територій;
- оцінено стан і розроблені пропозиції по вдосконаленню організації лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних заходів по ліквідації медичних наслідків аварії, трансфузійному і медикаментозному забезпеченню населення, яке зазнало радіаційного впливу.

Минув 21 рік з дня аварії на Чорнобильській АЕС. Аварія реактора стала екологічною, соціальною та медичною катастрофою для України, зажадала від держави величезних економічних витрат. З часом проблеми, викликані Чорнобильською катастрофою, не зникли, гострота їх не зменшилась. За станом на 1 січня 2006 року в Україні проживало 2 млн. 646 тис. 106 постраждалих. Серед них ті, що належать до категорії 1 — 105 тис. 251; категорії 2 — 276 тис. 72; категорії 3 — 537 тис. 504; категорії 4 — 1 млн. 81 тис. 469; категорії Г — 2 тис. 780; діти — 643 тис. 30 осіб, у тому числі 4520 — дітей-сиріт і 2869 — дітей-інвалідів. На територіях, що зазнали радіоактивного забруднення, проживає 2 млн. 54 тис. 685 постраждалих, у тому числі 472 тис. 191 дитина віком до 14 років. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я, під час медичного обстеження осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, виявлено 83 відсотки хворих. Найбільша кількість хворих серед учасників ліквідації — 91,5% евакуйованих із зони відчуження — 87,7% осіб, які постійно проживають на територіях, що зазнали радіоактивного забруднення, — 83,7%. Серед дітей, потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи, віком до 14 років хворих — 76,1%. Серед дітей, евакуйованих із зони відчуження, хворих — 83,7%, серед дітей, які проживають на територіях, що зазнали радіоактивного забруднення, — 76,6%.

Узагальнені в НЦРМ дані статистичної звітності та публікацій щодо основних радіаційно-екологічних наслідків Чорнобильської катастрофи в Україні свідчать, що вона завдала, завдає і ще упродовж багатьох років буде завдавати шкоди природі, людині, тваринам та рослинам. Крім цезію в навколишньому середовищі є ще такі небезпечні для здоров'я радіонукліди як стронцій та плутоній. Евакуація та переселення жителів з найбільш забруднених місцевостей з метою захисту від переопромінення привели до територіального перерозподілу, зменшення чисельності, деформацію статевого й вікового складу населення на забруднених місцевостях.

За післяаварійний період вже реалізовано близько 80% дози за все життя для населення, що проживає в забруднених зонах. Зараз і впродовж наступних 10–20 років основним дозоутворюючим радіонуклідом буде ^{137}Cs, що формує близько 90% сумарної дози опромінення. Дози внутрішнього опромінення, створювані, в основному, за рахунок споживання продуктів харчування, складають 90–95% сумарних доз. Реалізація контрзаходів в сільському господарстві показала наявність критичних зон, де навіть відносно невелике забруднення грунту приводить до істотного забруднення продукції за рахунок високих коефіцієнтів переходу. Недостатній облік цього феномену приводить до зниження ефективності контрзаходів в сільському господарстві і нераціонального витрачання матеріальних ресурсів.

Катастрофа спричинила опромінення багатьох мільйонів людей, з яких тільки в Україні майже 3,4 млн. віднесено до постраждалих (кожний п'ятнадцятий житель країни). У числі постраждалих було більше 1,2 мільйонів дітей у віці до 14 років. Серед них ті, чия щитоподібна залоза зазнала йодного удару в 1986 р., і народжені від опромінених батьків, і ті, хто зазнає

хронічного опромінення малими дозами радіації від моменту зачаття і потім упродовж усього дитинства. Із зони безумовного (обов'язкового) відселення ще потребують переселення в екологічно чисті місцевості понад 9 тис. чоловік. 44842 сімей (біля 150 тис. чоловік) постраждалих потребують поліпшення житлових умов і при нинішньому економічному стані країни ця проблема вирішується недостатньо.

У зв'язку зі зменшенням рівня радіоактивного забруднення та доз опромінення населення за рахунок природного розпаду активності та проведених контрзаходів за роки, що минули, виникла потреба у перегляді діючої з 1991 р. Концепції проживання населення на територіях України з підвищеними рівнями радіоактивного забруднення. Відсутня класифікація радіаційно забруднених територій (РЗТ) за характером природних, екологічних та соціально-економічних факторів, які діють в комплексі з радіаційним чинником. Це вимагає відпрацювання та реалізації широкого кола заходів захисту постраждалих. При аналізі звітності МОЗ України за формами 15 і 16 виявляється різниця в показниках здоров'я постраждалих за регіонами. Проте в наукових працях відсутні відомості з цього питання. Тому дослідження з цієї проблеми лишаються актуальними і на майбутнє.

Аналіз ситуації, що склалася навколо питання щодо переселення жителів в чисті місцевості, дає підстави фахівцям НЦРМ вважати, що з урахуванням радіаційної обстановки в цій зоні та негативних показників у стані здоров'я, переселення мешканців повинно бути подовжене до його повного завершення в стислі терміни. Підставами для цього є те, що відповідно до ст. 3 Законів України "Про правовий режим території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи" та "Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи", землі зони безумовного (обов'язкового) відселення є радіаційно небезпечними, на них неможливе подальше проживання населення, одержання сільськогосподарської та іншої продукції, продуктів харчування, що відповідають національним допустимим рівням вмісту радіоактивних речовин, або які недоцільно використовувати за екологічними умовами. Проживання в зоні безумовного (обов'язкового) відселення є порушенням вимог вказаних Законів, норм, правил та рівнів доз опромінення, встановлених національним законодавством.

Особи, що перенесли в 1986 р. гостру променеву хворобу, і на сьогодні залишаються живими, одночасно страждають на кілька хронічних захворювань внутрішніх органів і систем (від 5–7 до 10–12 діагнозів), що виникли від сумісної дії різних негативних чинників Чорнобильської аварії, насамперед радіаційного. Соматична патологія в цій групі постраждалих характеризується початково високим і стабільним рівнем захворюваності нервової системи, значною питомою вагою запальних та ерозивно-виразкових процесів в шлунково-кишковому тракті, поступовим зростанням частоти хвороб гепато-біліарної, серцево-судинної і дихальної систем.

У значної частини з них типово радіаційними проблемами залишаються розвиток променевих катаракт, частота виникнення яких залежить від поглинутої дози опромінення, і наслідки променевих опіків шкіри різного ступеня тяжкості (у $^1/_3$ постраждалих) — від невеликих за площиною і глибиною уражень променевих дерматитів і аж до ампутації кінцівок в зв'язку з опіками 4 ступеня на всю глибину м'яких тканин. Поява пізніх радіаційних виразок, гнійних ускладнень, остеопорозу кісток унеможливлює протезування кінцівок.

Практично всі особи, які перенесли гостру променеву хворобу, незалежно від ступеня її тяжкості отримали 2 групу інвалідності у зв'язку зі стійкою втратою працездатності. Це пов'язано не тільки з низькими показниками їх здоров'я, а й з неможливістю працювати за фахом, тому що більшість з них були професіоналами-атомниками або пожежниками. Основна кількість цих людей проходить стаціонарне обстеження і лікування в клініці Наукового центру радіаційної медицини АМН України щорічно, а за показаннями стану здоров'я — і

частіше, іншими словами, стільки, скільки необхідно. Як свідчать результати тривалого спостереження та інтегральної оцінки стану здоров'я цієї когорти людей, їх прогноз щодо ефективності підтримуючої терапії, реабілітаційних заходів, спрямованих на запобігання ускладнень перебігу хвороб та збільшення тривалості життя є несприятливим.

Оцінка медичних наслідків у постраждалих з дозами опромінення вище за 1 Гр (тих, що перенесли гостру променеву хворобу) відносно не складна. Вони трактуються, головним чином, як радіоіндуковані, а найближчі зміни в критичних системах (перш за все кровотворній) ще і як дозозалежні. Стохастичні (онкологічні) захворювання також прямо зв'язуються з впливом іонізуючої радіації. Значно складніше оцінити патогенетичну роль так званих малих доз — до 1 Гр. Проте, серед основної маси УЛНА на ЧАЕС 1986–1987 рр. захворюваність на рак щитоподібної залози перевищує показники для відповідних вікових груп населення в 4–5 разів. В останні 10–15 років у них постійно зростає захворюваність на злоякісні новоутворення інших локалізацій і, починаючи з 1995 р., перевищує показники для відповідних вікових груп населення України. У цього контингенту виявлена висока частота так званого мієлодиспластичного синдрому, що належить до системних онкогематологічних захворювань, виділена окрема клінічна форма цієї хвороби, яка не вписується в міжнародну класифікацію. Післяаварійне походження деяких відомих клінічних варіантів лейкемій, захворюваність на які у ліквідаторів збільшується, поки що уточнюється.

Питання щодо ролі радіаційної компоненти в розвитку патологічних станів непухлинної та пухлинної природи у постраждалих з поглинутими дозами до 25 сГр є досить складним і дискусійним. З одного боку, існують чіткі порогові ефекти в межах доз опромінення 10–25 сГр, закріплені відповідними документами НКДАР при ООН, а, з другого, — при дозах такого рівня істотно зростає патогенна роль інших шкідливих чинників довкілля і психогенних факторів, що заважає можливостям об'єктивізувати суто радіаційні ушкодження. Проте сумарний вплив негативних чинників аварії, незалежно від особливостей їх комбінації, може бути настільки потужним, що призводить до раннього розвитку стійких патологічних станів.

В когорті евакуйованих, які проживають після евакуації на радіоактивно забруднених територіях, в динаміці виявлено вірогідно вищий загальний рівень захворюваності і поширеності хвороб порівняно з евакуйованими — мешканцями умовно чистих територій. Встановлено, що формування окремих класів і нозологічних форм непухлинних хвороб серед евакуйованих достовірно залежить від дози зовнішнього гамма-опромінення всього тіла та дози опромінення щитоподібної залози.

В подальші поаварійні роки розвивається поліорганна патологія, тобто погіршення стану здоров'я обумовлено підвищенням захворюваності по більшості класів хвороб, особливо органів травлення, кровообігу, дихання, нервової, ендокринної та сечостатевої систем. Жіноча нейросоматична захворюваність у всіх вікових періодах головним чином переважає і частіше супроводжується психічними розладами.

Населення зон радіоактивного забруднення зазнає, окрім радіаційного, дії низки негативних чинників, серед яких можна виділити пролонговане психоемоційне напруження (стрес), порушення нормального режиму харчування, обмеження, пов'язані з радіаційною обстановкою тощо. Отримані дані вказують на відсутність ефектів, появу яких однозначно зв'язують з впливом іонізуючого випромінювання. Разом з тим, за результатами щорічної диспансеризації, вже в перші 10 післяаварійних років число осіб, яких було визнано здоровими серед дорослого населення забруднених радіонуклідами територій, зменшилось удвічі, а 87% осіб працездатного віку оцінили своє здоров'я як незадовільне.

Вивчення стану здоров'я дорослого населення радіаційно забруднених територій у віддалені післяаварійні терміни свідчить про зв'язок його змін з впливом комплексу чинників, в тому числі тих, що супроводжували аварію. Певне збільшення захворюваності обумовлене

покращенням виявлення хвороб у зв'язку з підвищенням ефективності диспансеризації, а також зміною вікової структури населення (збільшення частки старших вікових груп внаслідок міграції осіб молодшого віку). В окремих регіонах простежується чіткий вплив на стан здоров'я та формування захворюваності населення чинників еколого-демографічного, соціально-гігієнічного та іншого характеру, що склались до аварії.

Умови проживання людей на територіях, забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС, сприяли зміні структури раціону харчування за рахунок збільшення квоти продуктів, що ввозилися в перші післяаварійні роки, і, з часом, росту споживання продуктів місцевого виробництва. Як відомо останнє сприяло підвищенню дози внутрішнього опромінення.

Аналіз хімічного складу раціонів харчування жителів Українського Полісся свідчить, що за період з 1987 р. до 2002 р. стан харчування суттєво змінився. Енергетична цінність раціонів в 1987 р. була вище рекомендованих величин: серед чоловіків на 26,2%, серед жінок на 56,1%. Результати вивчення стану фактичного харчування населення радіаційно небезпечних регіонів свідчать про невідповідність харчового раціону вимогам раціонального харчування. Використання м'яса, м'ясопродуктів жінками в 1987 р., а чоловіками протягом 1987–1989 рр. спостереження наближалося до норми. Найбільший дефіцит зазначеного продукту був у раціонах чоловіків Народицького району. Нестача зростала з роками. В 1988 р. жінки одержували 82,2% м'яса від необхідної кількості. В 1989 р. недостатність цього продукту дорівнювала 22,7%. Після 1992 р. величина споживання м'яса обстеженим контингентом населення катастрофічно знизилася. Молоком жителі регіонів забезпечувалися незадовільно протягом всього періоду спостереження. Вміст яєць в раціонах харчування не відповідав величинам, запрограмованим на період до 2000 р. Вживання риби чоловіками задовольняло потреби лише на 5–10%, за винятком 1987 р. та 1995 р. в Поліському районі; жінки вживали в середньому 50,4% від добової потреби. Надлишок вживання хліба та хлібобулочних виробів з високосортного борошна спостерігався протягом всього періоду досліджень. Так, в 1987 р. його кількість перевищувала норму в 2,5 рази в харчуванні чоловіків і в 2,1 рази в раціонах жінок. В середньому з 1988 р. до 2002 р. жінки споживали на 135% більше хліба та хлібобулочних виробів, ніж рекомендується. Для чоловіків ця величина складала 157%. Вживання овочів, фруктів, ягід було недостатнім протягом всього періоду досліджень. Вивчення фактичного харчування показало, що раціони населення радіаційно небезпечних регіонів деформовані за вмістом пластичних, енергетичних і каталітичних нутрієнтів. Таке харчування не має модифікуючого впливу на прояви екзогенних чинників хімічної, фізичної та біологічної природи. Контролю за станом харчування не проводиться.

Невідкладного і ефективного втручання потребують наступні основні медичні наслідки.

1) Зростання в десятки разів захворюваності на рак щитоподібної залози дітей, учасників ЛНА та евакуйованих осіб, чинником якого визнано генероване катастрофою опромінення радіонуклідами йоду.

2) Зростання захворюваності на онкологічні та онкогематологічні радіогенні захворювання: лейкемії, рак легень в учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА); рак молочної залози у жінок, які брали участь у ЛНА, рак сечового міхура у населення забруднених радіонуклідами територій.

3) Стійкі негативні зміни в стані здоров'я дитячого населення, головним чином за рахунок значного збільшення соматичної патології, порушень процесів росту та розвитку. За післяаварійні роки захворюваність дітей зросла з 455,4‰ в 1987 році до 1367‰ на нинішній час. Спостерігається зниження питомої ваги практично здорових дітей, збільшення числа дітей з хронічними захворюваннями.

4) Порушення стану здоров'я всіх категорій постраждалих, пов'язані з соматичними та психосоматичними захворюваннями. За 1988–2002 рр. частка здорових серед УЛНА на ЧАЕС

1986-1987 рр. зменшилась з 69,2% до 7,4%. Захворюваність ліквідаторів 1986–1987 рр. на хвороби нервової системи у 2 рази вища, ніж у ліквідаторів 1988–1990 рр. (110,8 та 51,9 на 1000 осіб відповідно), а частота психічних розладів — у 5 разів вища (30,2 и 6,2 на 1000 осіб відповідно).

5) Зростання показників інвалідності УЛНА. Показник первинно визнаних інвалідами в 2004 році становив 26,14 на 10 тис. постраждалих (у 2003 році — 30,2). Серед дітей у 2004 році вперше інвалідність встановлено 252 дітям. Основні причини інвалідизації дітей — аномалії розвитку (160), новоутворення (47), хвороби органів дихання (10).

6) Зростання випереджуючими темпами смертності учасників ліквідації наслідків аварії. За період 1988–2002 рр. цей показник збільшився в 6 разів. Смертність ліквідаторів аварії стала перевищувати смертність осіб працездатного віку з населення з 1995 року, а з 1998 року — смертність працездатних осіб чоловічої статі з населення. За період 1999–2004 рр. зареєстроване вірогідне перевищення загальної смертності ліквідаторів аварії, смертності від злоякісних новоутворень та захворювань системи кровообігу над смертністю населення. За прогнозними розрахунками, до 2010 року очікується зростання смертності ліквідаторів аварії. Порівняно з попередніми роками особливістю є подальше зростання смертності від хвороб системи кровообігу (у 2000–2004 рр. 116,5–131,3 на 10000 постраждалих при смертності всього населення 68,0–71,0) і їх частка в структурі причин смерті вже досягла 67,9%. Смертність від хвороб системи кровообігу постраждалих майже вдвоє перевищує смертність від цього класу захворювань населення країни.

7) Неухильне скорочення чисельності населення. Повні демографічні втрати у найбільш радіоактивно забруднених районах (Народицький, Лугинський та Овруцький райони Житомирської області та Іванківський і Поліський райони Київської області) за 1986–2001 рр. склали 40,6 тис. чоловік. У формуванні чистих втрат головну роль відіграли втрати сільських жителів.

8) Незадовільна якість щорічних профілактичних оглядів: наприклад, поглиблені дослідження виконуються лише у 1,1% з 1 100 115 дітей Чорнобильської зони, що свідчить про дуже малу вірогідність своєчасної діагностики раку щитоподібної залози серед цієї категорії постраждалих.

9) Динаміка змін стану здоров'я дітей, що входять до пріоритетних груп нагляду, в післяаварійний період характеризується стійкими негативними тенденціями: зростає захворюваність, зниженим є число практично здорових дітей, підвищуються показники інвалідності.

Медичні дані, що стали відомими після Чорнобильської катастрофи, викликали велику стурбованість її наслідками на здоров'я людей. В той же час стало зрозумілим, що громадськість, науковці та населення, не маючи достатніх знань в галузі радіаційної медицини, пояснювали практично усі медичні відхилення дією радіації. Це не тільки сприяло зростанню психологічної напруги, але й спричинювало значний додатковий негативний вплив на здоров'я постраждалих людей.

Вирішення завдань подолання наслідків Чорнобилю може грунтуватися на достатній, на наш погляд, законодавчій та регламентній базі:

1. Постанова Верховної Ради України "Про Рекомендації учасників парламентських слухань "17 річниця Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання"" (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2003, № 33–34, ст. 268)

2. Закон України "Про забезпечення санітарного і епідеміологічного благополуччя населення" за № 4004-XII від 24.02.94 р.

3. Закон України "Про використання ядерної енергії і радіаційну безпеку" за № 39/95-ВР від 8.02.95 р.

4. Закон України "Про захист людини від дії іонізуючого випромінювання" за № 15/98-ВР від 14.01.98 р.

5. Наказ МОЗ України "Про створення центрів медико-психологічної реабілітації для рятувальників аварійно-рятувальних служб та населення, постраждалого внаслідок надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру" № 284 від 12 липня 2001 р.

6. Наказ МОЗ України, Міністерства України з питань надзвичайних ситуацій та у справах захисту населення від наслідків Чорнобильської катастрофи "Про затвердження Положення про медико-психологічну реабілітацію рятувальників аварійно-рятувальних служб та осіб, що постраждали внаслідок надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру, і Положення про центри медико-психологічної реабілітації" за № 180/115 від 14 травня 2001 р.

7. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97).

8. Норми радіаційної безпеки України, доповнення: Радіаційний захист від джерел потенційного опромінення (НРБУ-97/Д2000 ГГН 6.6.1-6.5.061.-2000).

9. Закон України "Про загальні засади подальшої експлуатації і зняття з експлуатації Чорнобильської АЕС та перетворення зруйнованого четвертого енергоблоку цієї АЕС на екологічно безпечну систему" за №309-XIY від 11.12.98 р.

10. Проект Наказу МОЗ України, АМН України "Про затвердження "Правил медичного контролю стану здоров'я і працездатності персоналу при перетворенні об'єкта "Укриття" в екологічно безпечну систему"

11. Закон України про Національну програму мінімізації наслідків Чорнобильської катастрофи на 2002–2005 роки та на період до 2010 року, прийнятий Верховною Радою України (2006 р.).

Однак для здійснення реального захисту постраждалих необхідним є забезпечення виконання вимог діючого законодавства центральними та місцевими органами влади.

Результати зусиль з мінімізації медичних наслідків аварії могли б бути більшими. Останні роки існування Радянського Союзу стали роками неоголошеного згортання чорнобильських наукових програм з мінімізації медичних наслідків аварії. З 1986 по 1991 р. кількість наукових установ по програмі скоротилася з 158 більш як наполовину. Найбільшого удару зазнали фундаментальні дослідження дії іонізуючої радіації. В умовах формування незалежної Української державності дослідження з мінімізації медичних наслідків аварії було продовжено науковими установами Міністерства охорони здоров'я та Академії наук України (1991 р.), Академії медичних наук України (1993 р.). Функції головної по проблемі наукової установи МОЗ та МінЧорнобилю України виконував НЦРМ. По завершенню програми С.27 наукові дослідження продовжувались у трьох послідовно виконуваних великомасштабних Програмах ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи на період до 1995 р. В 1996–1998 рр. виконувалася комплексна НДР "Розробка системи заходів щодо профілактики та лікування осіб, які постраждали внаслідок аварії". До складу теми увійшла 61 підтема, 29 з них виконувалися фахівцями сторонніх наукових установ. Досвід роботи з організації та координації проведення досліджень з комплексної тематики свідчить про те, що для успішного виконання поставлених завдань виникає необхідність в участі не тільки медиків, а й фахівців інших галузей народного господарства, зокрема, таких як фізики, кібернетики, інженери, які розробляють інформаційні і кібернетичні моделі та програми, нові пристрої та апаратуру.

Аналіз і узагальнення основних результатів таких досліджень за перші 10 років після аварії показали, що медичні наслідки Чорнобильської аварії суттєво відрізнялися від прогнозованих ефектів. Основний внесок в порушення стану здоров'я всіх категорій постраждалих вносили нестохастичні ефекти у вигляді широкого спектру непухлинних форм соматичних та психосоматичних захворювань. Вони в більшості випадків виступали, як чинники втрати працездатності та смертності.

За результатами 15-річного спостереження за різними групами постраждалих в 2001 р. українськими вченими спільно з фахівцями ВООЗ, НКДАР ООН, МАГАТЕ та інших організацій було розроблено прогноз та рекомендації з мінімізації медичних наслідків аварії на найближчі роки. Вказувалося, що в наступні 10 років (до 2010 року) можна чекати збереження тенденцій збільшення захворюваності по багатьох класах хвороб і, можливо, злоякісних новоутворень, з урахуванням природного старіння постраждалих контингентів.

У найближче десятиліття пріоритетними групами дослідження частоти раку щитоподібної залози будуть дорослі, які були опромінені в дитячому віці, а також УЛНА 1986 року. Необхідне проведення досліджень ризику лейкемії та інших пухлинних захворювань по стандартизованих епідеміологічних програмах з обов'язковою міжнародною експертизою усіх випадків у трьох державах. Необхідно підсилити дослідження стану здоров'я дітей, звернувши особливу увагу на дітей, народжених від ліквідаторів, і дітей з найбільш забруднених територій, що одержали опромінення в період внутрішньоутробного розвитку. Необхідно продовжити дослідження з оцінки значимості внеску дози опромінення й інших факторів у показники смертності і непухлинної соматичної захворюваності УЛНА і жителів забруднених радіонуклідами територій. Необхідне розширення молекулярно-генетичних досліджень розвитку радіаційно обумовлених захворювань. На національних і міжнародному рівнях існує необхідність розвитку і поглиблення програм наукових досліджень з урахуванням довгострокових завдань. Доцільно продовжити удосконалювання системи медико-санітарного забезпечення і соціального захисту населення, що постраждало в результаті Чорнобильської аварії, приділяючи особливу увагу контингентам пріоритетного медичного спостереження.

Контингентами пріоритетного спостереження повинні бути особи, що потерпіли від гострої променевої хвороби, учасники ЛНА з дозами опромінення більшими за 250 мЗв, евакуйовані з 30-кілометрової зони, особи з високими дозами опромінення щитоподібної залози, вагітні жінки і діти, що проживають на забруднених територіях і народилися від батьків, що одержали високі дози опромінення. Для мінімізації наслідків захворювань на рак щитоподібної залози в опроміненого населення та учасників ЛНА варто щорічно здійснювати заходи, спрямовані на своєчасне виявлення і лікування цих випадків. Потерпілі від гострої променевої хвороби для мінімізації віддалених стохастичних ефектів повинні бути цілком забезпечені всіма медикаментозними засобами, діагностичними і лікувальними послугами протягом усього періоду життя.

Пріоритетами для збереження і поліпшення здоров'я дітей повинні бути:

- забезпечення адресної висококваліфікованої і спеціалізованої допомоги дітям;
- проведення цілеспрямованих профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів для зниження рівня захворюваності, інвалідності і смертності дітей.

По соціально-психологічних і радіологічних показниках у даний час існує потреба перегляду стратегії обов'язкового відселення людей із зон радіоактивного забруднення. Державним органам, що приймають рішення, доцільно будувати свою політику стосовно забруднених територій з метою створення умов для реального економічного відродження і соціальної реабілітації.

З метою поліпшення якості життя людей на забруднених радіонуклідами територіях необхідно:

- забезпечити підвищення рівня медичного обслуговування, соціальної і психологічної реабілітації населення, евакуйованого з зони відчуження і зони безумовного (обов'язкового) відселення;
- забезпечити проведення оптимальних системних контрзаходів, спрямованих на зниження доз внутрішнього і зовнішнього опромінення населення, на всіх забруднених Чорнобильськими випаданнями територіях, на яких це виправдано;

- розвинути мережу соціально-психологічних установ, орієнтованих на подолання дестабілізуючих факторів психологічного стану всіх груп потерпілих, насамперед, синдрому "жертви Чорнобильської катастрофи", що перешкоджають активному залученню постраждалого населення в соціально-економічну діяльність;
- створити системи оперативного й об'єктивного інформування населення про радіологічну ситуацію в регіоні, ефективність контрзаходів, рекомендації науки і медицини в області захисту від дії іонізуючого випромінювання і нового досвіду подолання негативних наслідків аварії.

На жаль, рекомендації фахівців за роки, що пройшли, не були враховані.

Двадцять років по аварії, в зв'язку з відсутністю фінансування, не проводяться на належному рівні дослідження з найважливіших напрямків оцінки та мінімізації медичних наслідків аварії на ЧАЕС:

- науковий супровід системи радіаційно-гігієнічного моніторингу на радіаційно забруднених територіях України;
- реконструкція і відновлення доз опромінення різних категорій постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС;
- епідеміологія тератогенних і генетичних наслідків серед дитячого населення підвищеного радіаційного ризику;
- епідеміологічні дослідження факторів ризику непухлинних захворювань населення, яке проживає (або відселене) на радіаційно забруднених територіях України;
- розробка гігієнічних основ трудової діяльності на територіях радіаційного забруднення;
- розробка гігієнічних принципів, критеріїв повернення громадян в зони радіаційного забруднення;
- розробка продуктів харчування з радіопротекторними властивостями.

На даному етапі необхідна об'єктивна медична оцінка наслідків впливу радіаційної аварії на населення, ризику виникнення канцерогенних, тератогенних, генетичних, психосоматичних, загальносоматичних ефектів. Без цього неможливо надати соціальну і медичну допомогу у відповідності з реалізованим і потенціальним ризиком втрати здоров'я постраждалих. Необхідні радіаційно-гігієнічні, епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження.

Залишається не вирішеною проблема обліку постраждалих, що приводить до недооцінки ситуації та відсутності об'єктивних показників, негативно впливає на прийняття управлінських рішень і не сприяє охороні здоров'я постраждалих. Дані трьох існуючих систем обліку — Державного реєстру України (ДРУ) осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, офіційної статистики щорічної диспансеризації та спеціалізованих відомчих підреєстрів істотно відрізняються. В ДРУ на обліку перебуває тільки 1 855 060 осіб, незважаючи на те, що відповідно до ст. 16 Закону України "Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи", до ДРУ повинні бути включені усі постраждалі. Смертність постраждалих, за даними ДРУ, також менша, ніж за результатами диспансеризації. Варто зазначити, що дані ДРУ та офіційні статистичні дані не повною мірою відображають дійсний стан речей щодо стану здоров'я постраждалих. За результатами коректних епідеміологічних досліджень встановлено факт гіпердіагностики онкогематологічної патології, але гіподіагностики — непухлинної патології, зокрема, пульмонологічної, психічної та ін.

Однією з особливостей Чорнобильської катастрофи є тривалі соціально-психологічні наслідки. Наукові соціологічні дослідження, проведені на радіоактивно забруднених територіях в динаміці за роками, засвідчують, що рівень соціально-психологічної напруженості

серед постраждалого населення залишається високим. Небезпека впливу іонізуючої радіації як нині, так і в майбутньому, залишається основним і найбільш важливим стресором для населення, яке мешкає на забруднених радіонуклідами територіях, незалежно від віку, статі та професії. Погіршення соціально-економічної ситуації в країні не сприяє психоемоційній стабільності, особистій комфортності, стану задоволення. Поєднання дії цих факторів обумовлює соціальну і психологічну неадаптованість постраждалого населення.

У формуванні соціально-психологічної напруженості, в умовах сьогодення, особливо значимими виступають такі фактори як соціальна захищеність, юридична допомога в захисті прав та інтересів, можливість отримання необхідної медичної допомоги, забезпечення ліками, можливість оздоровлення, інформаційне забезпечення з проблем здоров'я. Ситуація в країні не дає можливості в достатній мірі реалізовувати соціальний захист постраждалих. Необхідної фінансової допомоги та лікування потребує сьогодні велика кількість постраждалих, особливо сільське населення. На сьогоднішній день відсутні комплексні програми медичної, соціально та психологічної реабілітації. Зниження рівня соціально-психологічної напруги серед населення, яке зазнало дії іонізуючого опромінення, можливо тільки за умови оптимізації на державному рівні соціальної політики ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, основними складовими якої є:

1. Перегляд та оптимізація нормативно-правових актів, регламентуючих питання ліквідації наслідків аварії;

2. Створення єдиної системи соціальної, психологічної та медичної реабілітації постраждалих;

3. Реалізація повноцінного інформаційного забезпечення як фахівців, що вирішують проблеми ліквідації наслідків аварії, так і постраждалого населення;

4. Розробка та реалізація програм, що реально стимулюючть розвиток соціальних та виробничих сфер як на РЗТ, так і в місцях вселення.

Чорнобильська аварія виявилася абсолютно унікальним джерелом масового опромінювання населення Білорусі, Росії, України. За складністю своєї структури: просторової, тимчасової, професійно-вікової, нарешті, по химерному поєднанню зовнішнього і внутрішнього опромінення, вона не має аналогів у всій історії технологічних катастроф. Досвід ліквідації Чорнобильської аварії є унікальним для вироблення методології оцінки і ухвалення рішення у разі ядерної аварії. Це єдина аварія, де і через 20 років величезні засоби йдуть на довгострокові захисні заходи: контроль продуктів харчування, обмеження доступу в забруднені території, реалізацію контрзаходів в сільськогосподарському виробництві і т.п.

Створена зусиллями багатьох країн і міжнародних організацій практика міжнародної наукової кооперації привела до отримання важливих наукових результатів, що мають у багатьох випадках істотне практичне значення. Разом з цим, практика зменшення фінансування національних наукових досліджень і недостатня їх узгодженість, що склалася, з міжнародними дослідницькими проектами так і не привела до створення обгрунтованої комплексної стратегії наукових досліджень. Тому на національних рівнях (Білорусь, Росія, Україна) залишається необхідність розвитку і поглиблення програм наукових досліджень з урахуванням нових задач. А на міжнародному рівні необхідні додаткові зусилля по поліпшенню їх координації з національними програмами і їх поглибленню.

Проблема поводження з радіоактивними відходами (РАВ), що виникли в результаті аварії, з часом набуває все більшої гостроти і актуальності. Не дивлячись на наявність національних програм і міжнародних проектів по поводженню з РАВ, дотепер відсутня реалістично зважена, обгрунтована єдина концепція поводження з РАВ, що включає всі елементи дій від збору і обробки РАВ до їх поховання. Реалізація існуючих програм також має несистемний, розрізнений характер.

Залишаються без розгляду клопотання про затвердження проекту Постанови Кабінету Міністрів України щодо забезпечення функціонування системи медичного реагування на радіаційні аварії зі створенням в структурі НЦРМ АМН України Центру медичної готовності з критичних радіаційних ситуацій.

Аналіз досвіду реагування на Чорнобильську аварію є унікальним для вдосконалення системи аварійного реагування, що повинна включати чіткі процедури дій, підготовлений персонал, необхідні прилади і устаткування, наперед розроблені критерії прийняття рішень, систему підготовки кадрів рятувальників.

В умовах зростаючої геополітичної нестабільності надзвичайної актуальності набуває готовність медицини України до вирішення складних проблем збереження здоров'я та працездатності населення держави та забезпечення боєздатності її збройних сил. За оцінками експертів ВООЗ, американсько-іракський конфлікт може призвести до появи близько 500 000 постраждалих, їх нелегальної міграції у сусідні країни. Світовий тероризм може призвести до використання елементів зброї масового знищення, зокрема, так званої "брудної бомби" з забрудненням довкілля радіоактивними матеріалами. Очікуваним є збільшення ймовірності несанкціонованого надходження до і через Україну зброї масового знищення та її елементів, в т.ч. радіоактивних, токсичних та біологічно небезпечних матеріалів, підвищення ризиків ураження населення.

Наявні можливості реагування України включають до себе санітарно-епідеміологічну службу МОЗ України, медичні служби збройних сил та інших силових відомств, можливість мобілізації медичної мережі за планами МОЗ та МНС України. В світову мережу медичної готовності включено тільки Науковий центр радіаційної медицини АМН України, як центр співробітництва з ВООЗ з медичної готовності та невідкладної допомоги при радіаційних аваріях (REMPAN). Провідні інститути АМН України з стратегічним науковим потенціалом та багаторічним досвідом в галузі радіаційного захисту, захисту від хімічної і бактеріологічної зброї, включені до планів реагування в надзвичайних ситуаціях (колишня система цивільної оборони) за районно-територіальним принципом, з проведенням евакозаходів. Це утруднює координацію та унеможливлює залучення наявного унікального приладного парку, лабораторного та кадрового потенціалу проведення контрзаходів на державному рівні.

Стратегічно необхідною є консолідація та координація сил та засобів медичної науки та практики. Про це свідчить досвід подолання наслідків аварії на ЧАЕС, коли координаційну роль для Державної комісії виконували Інститут біофізики 3 Головного управління МОЗ СРСР, а потім — Науковий центр радіаційної медицини АМН України. На відміну від України в Росії систему координації було збережено з утворенням федеральних медичних науково-дослідних центрів.

Головними завданнями мережі медичних закладів стратегічного значення стало б створення системи контрзаходів в умовах радіаційної, хімічної та біологічної загрози; використання інтелектуального та науково-технічного потенціалу держави для забезпечення її медико-біологічної безпеки; постійна медична готовність і спроможність до оперативного реагування забезпечення медико-біологічної безпеки.

Досвід і інформація, які одержані при реагуванні на Чорнобильську аварію, повинні бути інтегровані в міжнародні рекомендації і методики оцінки, моніторингу і реагування на ядерні аварії.

Залишаються актуальними пропозиції з підвищення ефективності контрзаходів та наукових досліджень, визначені до парламентських слухань в зв'язку з 18 роковинами Чорнобильської катастрофи:

1. Необхідно продовжити дослідження кількості ядерного палива, що було викинуте в оточуюче середовище в результаті аварії і більш достовірної оцінки його кількості, що міститься в об'єкті "Укриття".

2. Необхідно удосконалити систему радіоекологічного моніторингу Чорнобильської зони відчуження на основі національних і міжнародного внесків, посиливши її параметричну і прогностичну функції, необхідні для прийняття ефективних управлінських рішень.

3. Складність, важливість і різноманітність проблем, що виникли в результаті аварії і існуючих протягом довгого часу, викликають необхідність підтримки інтенсивності і ефективності наукових досліджень в даний час і в перспективі на національних і міжнародному рівнях. Доцільне поглиблення міжнародної і національних координацій таких досліджень.

4. Необхідно при плануванні заходів щодо реабілітації забруднених сільськогосподарських територій перш за все виділяти критичні зони і враховувати роль їх реабілітації в загальній оцінці ефективності контрзаходів на сільськогосподарських територіях.

5. Дослідження радіологічних ефектів малих доз на біооб'єкти доцільно активізувати із забезпеченням ретельного дозового контролю і супроводу.

6. З огляду на те, що якість життя населення прямо залежить від ступеня ефективності превентивної діяльності держави, життєво необхідно:

- створити механізм реалізації на практиці громадської відповідальності операторів ядерних установок за завдані збитки;
- розробити єдину методику оцінки збитку, як прямого так і непрямого, наслідків ядерних аварій.

7. В галузі наукових досліджень з радіаційної гігієни та епідеміології у віддаленому періоді аварії на ЧАЕС:

- дослідження закономірностей змін радіаційно-гігієнічної ситуації на РЗТ;
- реконструкція, відновлення доз опромінення груп населення підвищеного радіаційного ризику;
- наукове обґрунтування і розробка методичної основи радіаційно-гігієнічного моніторингу на РЗТ;
- наукове обґрунтування і розробка способів і засобів профілактики внутрішнього опромінення населення РЗТ;
- розробка гігієнічних основ трудової діяльності на територіях з підвищеним радіаційним ризиком для здоров'я;
- розробка гігієнічних основ повернення населення в пункти проживання РЗТ.
- епідеміологія злоякісних новоутворень;
- епідеміологія можливих радіаційно-індукованих тератогенних, спадкових ефектів;
- епідеміологія непухлинних форм хронічних захворювань;
- медико-демографічна оцінка ризику скорочення тривалості життя контингентів постраждалих.

Наукове обґрунтування і розробка системи заходів, направлених на профілактику негативних соціально-психологічних наслідків аварії на ЧАЕС.

Випробуванням для системи радіаційного медичного захисту, в тому числі і на спроможність до засвоєння минулих уроків та висновків з помилок, стало медичне забезпечення робіт на обєкті "Укриття". На виконання Закону України "Про загальні засади подальшої експлуатації і зняття з експлуатації Чорнобильської АЕС і перетворення зруйнованого четвертого енергоблоку цієї АЕС в екологічно безпечну систему", необхідним є забезпечення охорони здоров'я та працездатності працівників як головної складової частини загальновиробничої та радіаційної безпеки при виконанні Плану Здійснення Заходів (ПЗЗ) та перетворення зруйнованого четвертого енергоблоку Чорнобильської АЕС в екологічно безпечну систему.

Розробка заходів, спрямованих на збереження здоров'я і працездатності персоналу ДСП Чорнобильська АЕС (ДСП ЧАЕС) та об'єкта "Укриття" (ОУ) в період закриття станції і перетворення ОУ в радіаційно безпечну систему є однією з найбільш актуальних проблем

сучасної радіаційної безпеки та радіаційної медицини в нашій країні. Про це наголошується в "Концепції державного регулювання безпеки та управління ядерною галуззю в Україні" і чинних законах України "Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку" та "Про загальні засади подальшої експлуатації і зняття з експлуатації Чорнобильської АЕС та перетворення зруйнованого четвертого енергоблоку цієї АЕС на екологічно безпечну систему". Наведені документи декларують пріоритет захисту людини та навколишнього природного середовища від впливу іонізуючих випромінювань.

Аналіз результатів медичного супроводу післяаварійних робіт на ЧАЭС та ОУ, вивчення стану здоров'я учасників ліквідації аварії та постраждалого населення показали складність питання збереження здоров'я та працездатності зазначених контингентів. Робота на ОУ є для здоров'я людей зоною підвищеного ризику. Радіаційна безпека робіт на ОУ передбачає розробку та впровадження заходів по усуненню або зведенню до мінімуму впливу факторів, що призводять до порушень стану здоров'я персоналу, їх ранню діагностику для своєчасного проведення профілактичних заходів.

Виконання робіт з перетворення ОУ в радіоекологічно безпечну систему є загальнодержавним завданням. Унікальність цих робіт полягає у тому, що вони мають проводитися з високоактивними відкритими радіонуклідними джерелами іонізуючого випромінювання. Радіаційно-гігієнічні умови в зонах проведення робіт не можуть бути приведеними до загальнодержавних та світових стандартів безпеки. Роботи на ОУ пов'язані з мультифакторним ризиком. Унікальною особливістю виконання цих робіт є синергізм радіологічних, загальновиробничих ризиків, а також висока психоемоційна напруга праці. Ці унікальні особливості умов праці пред'являють виключні вимоги до самотичного здоров'я та психофізіологічної адаптації персоналу. Таким чином, виконання робіт з перетворення об'єкту "Укриття" до радіоекологічно безпечної системи вимагає наявності високоспеціалізованої системи медичного контролю персоналу для забезпечення радіаційної та загальновиробничої безпеки робіт.

Дійсне видання не вмістило багатьох результатів, отриманих як авторами, так і їх колегами - епідеміологами, гігієністами, генетиками та іншими, всього спектру робіт, випущених останнім часом. Автори бачать мету своєї роботи в максимальному використанні наукового світогляду для надання допомоги конкретній людині, якнайшвидшому практичному впровадженні результатів не тільки для постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, але і на підприємствах, що пов'язані з впливом негативних екологічних факторів, а також для наукового вирішення інших проблем медичного радіаційного захисту в нашому мінливому світі.

(О.Ф.Возіанов, В.Г.Бебешко, Д.А.Базика)

ЗМІСТ

Вступ
О.Ф. Возіанов, В.Г. Бебешко, Д.А. Базика 3

Розділ 1. ЕВОЛЮЦІЯ РАДІОБІОЛОГІЇ ТА РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ
Д.А. Базика 7

Розділ 2. МЕДИЧНІ КОНТРЗАХОДИ У ПЕРІОД МАСОВОЇ ЕВАКУАЦІЇ НАСЕЛЕННЯ
О.О. Петриченко 31

Медичний захист постраждалих у гострому періоді ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 31

Медична оцінка впливу на населення та дії медичної мережі на першому етапі аварії 37

Розділ 3. РЕЄСТРИ ПОСТРАЖДАЛОГО НАСЕЛЕННЯ 41

Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи
А.Ю. Романенко, В.О. Бузунов, Г.І. Картушин 41

Клініко-епідеміологічний реєстр
А.Ю. Романенко, В.Г. Бебешко, В.О. Бузунов, Л.І. Краснікова 42

Національний канцер-реєстр України: новий етап протиракової боротьби
З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох 44

Розділ 4. ДОЗИМЕТРІЯ ЗОВНІШНЬОГО І ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ 51

Дозові навантаження в учасників ліквідації наслідків аварії
В.В.Чумак, О.В.Баханова, С.В.Шолом, Л.Ф.Пасальська 51

Дози опромінення військових ліквідаторів
Ю.М.Скалецький, В.В.Чумак 65

Моніторинг індивідуальних доз опромінення за допомогою лічильників випромінювання людини
О.М. Перевозніков, В.В. Василенко 71

Розділ 5. СТОХАСТИЧНІ РАДІАЦІЙНІ ЕФЕКТИ 85

Лейкемія
В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, І.С. Дягіль, С.В. Клименко, І.А. Крячок, Д.А.Базика, І.В. Дмитренко, Ж.А. Мішаріна, О.В. Кучер 85

Узагальнення 20-річного досвіду дослідження можливих онкологічних наслідків Чорнобильської катастрофи в Україні
А.Є.Присяжнюк, А.Ю.Романенко, В.Г.Грищенко, З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, М.М. Фузік, Е.Л. Горох, Н.А. Гудзенко, Н.К. Троцюк , К.М. Сліпенюк, Ж.М. Поліщук 91

Рак щитоподібної залози у дітей та підлітків України, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи
М.Д. Тронько, Т.І. Богданова 106

РОЗДІЛ 6. НЕЗЛОЯКІСНІ ТИРОЇДНІ ЕФЕКТИ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ
О.М. Коваленко, Д.Є. Афанасьєв, І.Г. Чикалова, О.В. Камінський, О.О. Самойлов, І.М. Муравйова, Л.В. Рожківська, К.О. Ваколюк, О.В. Тепла, І.В. Ульянченко 138

Розділ 7. ЦИТОГЕНЕТИЧНІ НАСЛІДКИ У ЧОРНОБИЛЬСЬКИХ КОНТИНГЕНТІВ ПРІОРИТЕТНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ
М.А. Пілінська, Г.М. Шеметун, С.С. Дибський, О.В. Шеметун, О.Б. Дибська, Л.Р. Педан, О.О. Талан 156

Розділ 8. ДЕТЕРМІНОВАНІ РАДІАЦІЙНІ ЕФЕКТИ 170

Онкологічна і соматична патологія у реконвалесцентів гострої променевої хвороби
Д.О. Білий, О.М. Коваленко 170

Нейропсихіатричні наслідки гострої променевої хвороби
К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко, Н.Ю. Чупровська, О.К. Напрєєнко, Л.Л. Здоренко, Т.К. Логановська, Н.В. Денисюк 177

Радіаційне опромінення і хвороби ока
П.Ф. Федірко 186

Розділ 9. ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ФАКТОРІВ АВАРІЇ 199

Експериментальні дослідження 199

Адаптивні зміни функціонального стану лабораторних щурів за умов впливу одноразового зовнішнього опромінення в дозі 50 сГр
Л.А. Горчакова, Н.П. Атаманюк, В.В. Талько, С.В. Горчаков 199

Експериментальні дослідження впливу іонізуючого випромінення на стан центральної нервової системи
В.В. Варецький, О.Г. Ракочі, А.М. Яніна, Є.В. Тукаленко, І.Р. Дмитрієв 204

Епідеміологічні дослідження 216

Непухлинна захворюваність та смертність учасників ліквідації аварії на ЧАЕС
В.О. Бузунов, В.М. Терещенко, Н.І. Стрій 216

Розділ 10. ХВОРОБИ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ
І.М. Хомазюк, Е.В. Курсіна, Ж.М. Златогорська, Г.В. Сидоренко, О.С. Ковальов, О.М. Настіна 224

Гіпертонічна хвороба 224

Ішемічна хвороба серця та її особливості 238

Розділ 11. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ 250

Нейропсихіатричні ефекти в УЛНА на ЧАЕС
К.М. Логановський, О.К. Напрєєнко, Н.Ю. Чупровська, М.О. Бомко, К.Ю. Антипчук, Л.Л. Здоренко, Н.В. Денисюк, Т.К. Логановська 250

Структурні церебральні основи порушень функціонального стану головного мозку
К.М. Логановський, М.О. Бомко 262

Нейро-імунні механізми ранніх та віддалених ефектів опромінення
Д.А. Базика, Н.А Голярник, Н.В. Бєляєва 271

Розділ 12. ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ
В.О. Сушко, В.П. Терещенко, Л.І. Швайко 287

Радіаційно-гігієнічні передумови розвитку бронхолегеневої патології при дії зовнішнього опромінення та інгаляції радіонуклідів в умовах Чорнобильської катастрофи
В.О. Сушко, О.М. Перевозніков, С.Ю. Нечаєв 288

Клінічна характеристика хронічних обструктивних захворювань легень в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС
В.О. Сушко, Л.І. Швайко, А.С. Ряжська, А.П. Розсоха, О.М. Коваленко, Д.О. Білий 292

Ендоскопічна характеристика слизової оболонки бронхів хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, які брали участь в ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи
В.О. Сушко, Л.І. Швайко, А.С. Ряжська 301

Структурне підгрунтя клінічного патоморфозу хронічних обструктивних захворювань легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи
В.П. Терещенко, В.О. Сушко, Т.П. Сегеда 305

Розділ 13. СТАН ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС
Д.І. Комаренко, Д.М. Якименко, Г.З. Мороз, Е.О. Саркісова, А.М. Варшавська 318

Розділ 14. ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ В РАННЬОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДАХ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС
В.Г. Бебешко, І.С. Дягіль, С.В. Клименко, Ж.М. Мінченко, Д.О. Білий, І.А. Крячок, Н.М. Білько, Л.О. Зотіков, М. Роземанн, І.В. Дмитренко, О.О. Дмитренко, О.В. Кучер, Ж.А. Мішаріна, В.В. Балан, В.І. Хоменко, Н.А. Гудзенко, А.І. Коваль, О.П. Настенко 327

Розділ 15. КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЙ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС
С.В. Клименко, Д.А. Базика, О.Л. Мазниченко, Н.А. Голярник, Ж.А. Мішаріна, В.Г. Бебешко 356

Розділ 16. ІМУНОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ
Д.А. Базика, Н.В. Бєляєва, А.А.Чумак, І.М.Ільєнко, Н.А.Голярник 363

Розділ 17. ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ В ДІАГНОСТИЦІ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ
Д.А. Базика, Н.В. Бєляєва, І.М. Іллєнко 408

Розділ 18. ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ В МЕХАНІЗМАХ РАДІОЧУТЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ І РИЗИКУ РЕАЛІЗАЦІЇ ПОСТРАДІАЦІЙНИХ ЕФЕКТІВ НА РІВНІ ДИСФУНКЦІЙ В ІМУНОПОЕЗІ ТА ФОРМУВАННІ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ОПРОМІНЕНИХ ОСІБ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС
Ж.М. Мінченко, О.О. Дмитренко, Д.А.Базика, І.С. Дягіль, А.А.Чумак, В.Г.Бебешко 413

Розділ 19. АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА, ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ І ЛІПІДІВ В РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ
Л.М. Овсяннікова, А.А. Чумак, О.М. Коваленко, О.В. Носач, С.М. Альохіна, О.Я. Боярська 422

Розділ 20. ПЕРСИСТУЮЧІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗУ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ
А.А. Чумак, І.В. Абраменко, П.К. Бойченко, О.Я. Плескач 437

Розділ 21. СТАН ЗДОРОВ'Я ПОТЕРПІЛОГО ДИТЯЧОГО ТА ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ 448

Епідеміологічні дослідження непухлинної захворюваності та смертності дорослого населення, евакуйованого з м. Прип'яті та 30-км зони ЧАЕС
В.О. Бузунов, О.Я. Пирогова, Л.І. Краснікова 448

Оцінка впливу поєднаної дії радіаційних та нерадіаційних факторів оточуючого середовища на формування захворюваності дитячого населення, евакуйованого з 30-км зони ЧАЕС
А.Ю. Романенко, О.І. Бомко, Н.А. Гудзенко, А.І. Костенко 476

Стан здоров'я критичних груп дитячого та підліткового населення, яке постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи
Н.О. Король 502

Розділ 22. КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ 517

Вплив радіаційного чинника на стан здоров'я та фізичний розвиток дітей, які зазнали внутрішньоутробного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС
Є.І. Степанова, В.Ю. Вдовенко, В.Г. Кондрашова 517

Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи у дітей, які зазнали впливу радіаційного фактору у постнатальному періоді онтогенезу
Є.І. Степанова, І.Є. Колпаков, В.Г. Кондрашова, В.Ю. Вдовенко, Т.Я. Абрамова 523

Стан гемопоезу при гострому і хронічному опроміненні дітей
В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, О.В. Кучер, О.Є. Кузнєцова 529

Структурні зміни кісток у дітей, хворих на гострі лейкемії
В.Г. Бебешко, К.М. Бруслова, Т.Т. Володіна, Л.О. Ляшенко, Л.О. Дарчук, В.С. Астахова, Л.М. Панченко, О.Я. Боярська, Т.В. Кондратова 547

Клінічний та морфо-функціональний стан тироїдної системи у дитячого населення, яке постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи
О.М. Коваленко, Д.Є. Афанасьєв, О.В. Копилова, Т.О. Белінгіо, О.Я. Боярська, К.В. Грищенко, Н.І. Кочетов, С.К. Гаєва 561

Нейропсихіатричні ефекти внутрішньоутробного опромінення
К.М. Логановський, Т.К. Логановська, С.Ю. Нечаєв, О.К.Напрєєнко, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко 571

Клітинно-молекулярні механізми злоякісної трансформації епітелію сечовидільних шляхів при дії низьких рівнів опромінення
О.Ф. Возіанов, А.М. Романенко 575

Стоматологічний статус хворих, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання
Л.В. Завербна 595

Зміни структури кристалу гідроксиапатиту твердих тканин зуба і пародонту в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання
В.Г. Бебешко, Л.В. Завербна, Л.О. Дарчук 601

Розділ 23. МЕДИКО-ДЕМОГРАФІЧНА ОЦІНКА ЗДОРОВ'Я ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ
М.І. Омельянець, Н.В. Гунько, Н.Ф. Дубова, С.М. Омельянець, Д.А. Петрук, М.В. Голубчиков 606

Розділ 24. ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ В ПІСЛЯЧОРНОБИЛЬСЬКИЙ ПЕРІОД: ПРОБЛЕМИ СОЦІУМУ
В.А. Прилипко, Ю.Ю. Озерова, І.В. Бондаренко, М.М. Морозова 635

Розділ 25. МЕДИЧНІ ПРОБЛЕМИ ОБ'ЄКТУ "УКРИТТЯ" ТА ЗОНИ ВІДЧУЖЕННЯ 644

Віддалені радіобіологічні ефекти у лабораторних тварин та їх нащадків за тривалого їх перебування в зоні відчуження Чорнобильської АЕС
Я.І. Серкіз, Н.К. Родіонова, А.І. Липська, І.П. Дрозд, З.Д. Савцова, В.М. Індик, Г.Й. Лавренчук, Н.А. Трегубова, Л.Б. Пінчук 644

Вплив зовнішнього опромінення в малих дозах на кінетику цезію-137 в організмі щурів
Н.П. Атаманюк, В.В. Талько, Л.П. Дерев'янко, Л.А. Горчакова, А.М. Яніна 677

Програма медичного і біофізичного контролю персоналу, який бере участь в роботах по перетворенню об'єкту «Укриття» Чорнобильської АЕС в безпечну систему
В.Г. Бебешко, В.А. Сушко, І.А. Ліхтарьов, Л.О. Ляшенко, В.Б. Берковский, К.М. Логановский, Д.А. Базика, Э.А. Саркісова, С.Ю Нечаєв, Ю.В. Бончук 687

Радіопротектори як засоби мінімізації наслідків Чорнобильської катастрофи
В.Г. Бебешко, Д.А. Базика 698

Методичні засади удосконалення системи добору осіб для виконання робіт у радіаційно небезпечних умовах з мінімальною шкодою для здоров'я та їх персоніфікованого захисту
М.Ю. Гриджук 708

Розділ 26. РЕАЛІЇ ТА ЗАХОДИ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ АВАРІЇ 719

Норми харчування для осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи
І.Т. Матасар, Г.Ф. Бурлак, А.А. Машковська, Л.А. Петрищенко 719

Протирадіаційне харчування як один із медичних заходів мінімізації наслідків аварії на ЧАЕС
Л.П. Дерев'янко, Н.П. Атаманюк, В.В. Талько, А.Н. Янина, Л.А. Горчакова, Г.М. Гришко 726

Оптимізація лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів постраждалим з нервово-психічними розладами
К.М. Логановський, О.К. Напрєєнко, Н.Ю. Чупровська, М.О. Бомко, К.Ю. Антипчук, Л.Л. Здоренко, Н.В. Денисюк, Т.К. Логановська 749

Роль фотодинамічного (флюоресцентного) дослідження в діагностиці та контролі лікування раку сечового міхура в УЛНА на ЧАЕС і населення контамінованих регіонів України
С.О. Возіанов 761

Чорнобиль-асоційований імунонейроендокринний синдром
І.С. Нікольський, В.В. Нікольська, С.Г. Бондаренко, Л.І. Тарануха, С.М. Галицька, А.І. Титомір, Н.О. Петренко 764

Розділ 27. СТОРІНКИ ІСТОРІЇ 778

Провідні вчені НЦРМ: публікаційна та інноваційна діяльність, цитованість наукових праць, тенденції розвитку
В.Г. Бебешко, Д.А. Базика, А.А. Чумак, О.З. Запісочний 778

ПІСЛЯМОВА. ПОГЛЯД В МАЙБУТНЄ
О.Ф. Возіанов, В.Г. Бебешко, Д.А. Базика 782