

С.Ю. Чикина, И.Д. Копылев, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, Т.Л. Пашкова, В.В. Чижиков, А.Г. Чучалин

Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S. Yu. Chikina, I. D. Kopylev, A. L. Chernyaev, M. V. Samsonova, T. L. Pashkova, V. V. Chizhikov, A. G. Chuchalin

Respiratory pathology in former Chernobyl clean-up workers

Summary

Clinical-and-morphological features and course of respiratory pathology occurred after inhalation exposure of radionuclide-containing dust were studied in 41 former Chernobyl clean-up workers aged 42 to 64 (the mean age 47.8 ± 0.7 yrs) compared to patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). As a result, the particular type of pathology referred to as radionuclide-induced pneumopathy has been determined. This term includes progressive exertional dyspnea, reduced local immunity in the bronchial wall, alveolar macrophages burden with radionuclide-containing dust particles, morphological features of pulmonary vasculitis, severe bronchial epithelial dysplasia, and focal lung fibrosis. Moreover, the Chernobyl patients without malignancy were found to have gene molecular injury typical for early-stage lung cancer more frequent than the COPD patients. Relationship between these molecular disorders and number of burden macrophages supposed the leading role of the radionuclide-containing dust for occurrence of the pathology. Separate analysis of the Chernobyl patients' subgroups showed that the efficacy of the treatment programme depended on the time it had been started.

Резюме

Клинико-морфологические проявления и течение респираторной патологии у лиц с ингаляционным поражением радионуклидсодержащей пылью имеют ряд особенностей. Данное исследование проводилось в группе из 41 ликвидатора аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте от 42 до 64 лет (средний возраст $47,8 \pm 0,7$ лет). В группу сравнения включены больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сформулировано понятие радионуклидной пневмопатии, включающей прогрессирующую одышку при физической нагрузке, снижение местного иммунитета в слизистой оболочке бронхов; наличие частиц "чернобыльской пыли" в альвеолярных макрофагах; морфологические признаки легочного васкулита, тяжелые дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия; очаговый пневмофиброз. Кроме того, у ликвидаторов без онкологической патологии раньше и чаще, чем у больных ХОБЛ, выявлялись молекулярно-генетические нарушения, характерные для ранних стадий рака легкого, в клетках бронхиального эпителия. Зависимость этих нарушений от количества альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями в БАС позволяют говорить о ведущей роли ингалированной радионуклидсодержащей пыли в их возникновении. Раздельный анализ подгрупп ликвидаторов с разными сроками начала элиминационной терапии показал, что эффективность разработанной лечебной программы зависит от сроков начала лечения после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли.

В апреле 2006 г. исполнилось 20 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которая стала крупнейшей из всех радиационных катастроф в истории человечества. Радиоактивные осадки выпали на большей части Украины, Белоруссии, западных областей России, ряда стран Европы. Таким образом, проблема радиационного поражения затронула не только лиц, непосредственно работавших в районе ЧАЭС, но и жителей обширных территорий бывшего Советского Союза и Европы. Большинство этих людей пострадало не столько от прямого воздействия радиации, сколько от ингаляции радионуклидсодержащего пылевого аэрозоля, что явилось причиной высокой заболеваемости респираторной патологией [1].

Результаты 12-летнего наблюдения ликвидаторов с хроническими заболеваниями органов дыхания в НИИ пульмонологии Росздрава показали, что клинико-морфологические проявления и течение респираторной патологии у них имеют ряд особенностей.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование проводилось в группе ликвидаторов, состоявшей из 41 человека (все мужчины) в возрасте

от 42 до 64 лет, средний возраст $47,8 \pm 0,7$ ($M \pm SE$) года, из них 90,2 % курильщики со стажем курения в среднем $21,8 \pm 2$ пачко-лет. Длительность заболевания от момента появления первых респираторных жалоб составила в среднем $14,3 \pm 0,4$ года. В группу сравнения были включены больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 37 до 67 лет, в среднем $51,0 \pm 2,0$ года, из них курильщиками были 93 % со средним стажем курения $24,6 \pm 4,5$ года; длительность существования респираторных жалоб была $15,4 \pm 1,9$ года. Достоверных различий между группами по этим показателям не было.

Из 41 ликвидатора 28 человек лечились в НИИ пульмонологии в течение 12 лет — с 1993 г. по 2005 г. (подгруппа с "ранним" началом лечения), из них 12 человек получали лечебные бронхо-альвеолярные лаважи (БАЛ) по специально разработанной для данной категории больных методике [2], и 16 человек лечились без применения БАЛ. Кроме того, все они принимали N-ацетилцистеин в дозе 600 мг / сут. не менее года [3], а также бронхолитики различных групп (теофиллины, ипратропиума бромид, β_2 -агонисты в сочетании с ипратропиума бромидом). Тринадцать ликвидаторов наблюдались в НИИ пульмонологии с 2000 г. и до того времени не получали

систематической терапии по поводу хронической бронхолегочной патологии (подгруппа с "поздним" началом лечения).

Пациенты группы сравнения нерегулярно наблюдались и лечились в медицинских учреждениях по месту жительства теофиллинами и β_2 -агонистами.

Методы

Клиническое обследование. Длительность заболевания хроническим бронхитом определяли анамнестически от момента появления первых респираторных жалоб (кашель, одышка при физической нагрузке). Стаж курения вычисляли по формуле:

$$\text{Pack-years} = \frac{\text{число выкуриваемых за день сигарет} \times \text{число лет курения}}{20}$$

Выраженность одышки при повседневной активности устанавливали ежегодно по шкале *MRC (British Medical Research Council)*.

Функциональное исследование органов дыхания: всем пациентам проводили спирометрию, общую бодиплетизмографию, исследовали диффузионную способность легких на оборудовании *Autobox 6200 DL (SensorMedics, США)*.

Лучевая диагностика: обзорная рентгенография органов грудной клетки проводилась 1 раз в год. При выявлении гистологических признаков очагового пневмофиброза в биоптатах легочной ткани либо при обнаружении нескольких молекулярно-генетических маркеров рака легкого выполнялась компьютерная томография легких на компьютерном томографе *Somatom-CR* с шагом 8 мм и толщиной среза 8 мм.

Бронхологическое исследование проводили гибким бронхоскопом *Olympus* под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина. В ходе бронхологического исследования получали бронхо-альвеолярный смыв (БАС), проводили щеточную биопсию бронхиального эпителия, биопсию слизистой оболочки сегментарных бронхов и трансбронхиальную биопсию легочной ткани.

Морфологические исследования: в бронхобиоптатах изучали изменения бронхиального эпителия, по балльной системе оценивали степень лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (0 баллов — отсутствие лимфоидной инфильтрации, 1 балл — минимальная, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — массивная лимфоидная инфильтрация). При гистологическом исследовании трансбронхиальных биоптатов оценивали состояние легочной ткани. При цитологическом исследовании БАС определяли процентное содержание альвеолярных макрофагов, имеющих в цитоплазме пылевые включения.

Иммуногистохимическое исследование клеток бронхиального эпителия проводили иммунопероксидазным методом по общепринятой методике с использованием моно- и поликлональных антител к bcl-2 (Дако, Германия), Ki-67 (*Dianova*, Германия), p53 (Дако, Германия), c-myc (*Novo Cartra*, Великоб-

ритания). Результаты реакций оценивали под световым микроскопом в баллах от 1 до 6 для онкогенов bcl-2 и c-myc. В случае ядерной локализации продукта реакции (p53, Ki-67) подсчитывали процентное содержание окрашенных ядер на 300 клеток из различных участков препарата.

Молекулярно-генетическое исследование: в браш-биоптатах бронхиального эпителия методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли следующие молекулярно-генетические маркеры: делеции в локусах 3p12, 3p14.2, 3p21, 3p22-24, 3p25, 9p21, 17p13 и точечные мутации в гене K-ras. ПЦР ставили только на гетерозиготных по данному локусу образцах ДНК, полученных из клеток бронхиального эпителия. Биоптаты с гомозиготной ДНК считались неинформативными. ПЦР проводили с использованием программируемого аппарата PTC-100 (*MJ Research Inc.*). Наличие делеций определяли по снижению не менее чем на 50 % или полному исчезновению интенсивности сигнала, соответствующего одному из аллелей в образце ДНК из исследуемого биоптата, по отношению к таковому в препарате ДНК из лимфоцитов того же пациента.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартных компьютерных программ *Excel* и *Statistica 5.5*, для определения достоверности различий использовались непараметрический U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента, при проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Клинический статус. Непрерывно-рецидивирующий характер течения хронического бронхита отмечался у всех ликвидаторов независимо от сроков начала лечения. В отличие от них, больные ХОБЛ указывали на четкую смену периодов обострений и ремиссий в течении своего заболевания.

При одинаковом стаже заболевания хроническим бронхитом ($13,7 \pm 0,4$ лет для ликвидаторов с "ранним" началом лечения, $15,3 \pm 0,7$ лет для ликвидаторов с "поздним" началом лечения и $15,9 \pm 2,6$ лет для пациентов с ХОБЛ) длительность существования одышки у ликвидаторов была одинакова и не зависела от сроков начала лечения: $13,0 \pm 0,5$ года при "раннем" и $13,8 \pm 0,9$ лет при "позднем" начале лечения. В группе ХОБЛ этот показатель был почти в 2 раза меньше — $7,1 \pm 1,5$ года. Кашель беспокоил всех пациентов в течение одинакового срока: $13,6 \pm 0,5$ лет у ликвидаторов с "ранним" началом лечения, $14,5 \pm 0,7$ лет у ликвидаторов с "поздним" началом лечения и $16,3 \pm 2,6$ лет в группе ХОБЛ (рис. 1а).

Выраженность одышки в 2005 г. у ликвидаторов с "ранним" началом лечения была в 1,5 раза меньше, чем в другой подгруппе ($1,6 \pm 0,1$ против $2,1 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,005$). Одышка у больных ХОБЛ была в несколько раз менее выраженной, чем у ликвидаторов ($0,3 \pm 0,1$ балла) (рис. 1б).

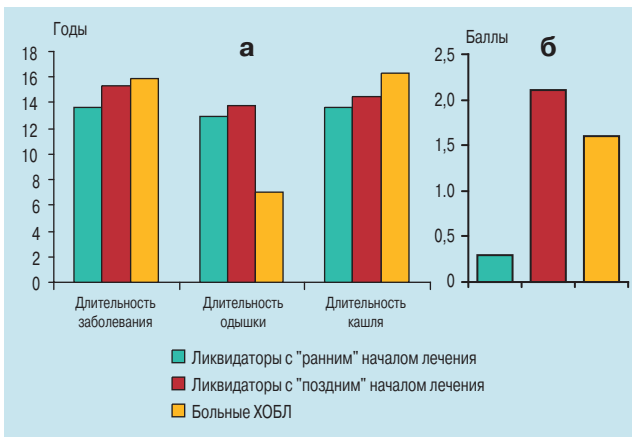


Рис. 1. а — длительность одышки у ликвидаторов и больных ХОБЛ; б — Тяжесть одышки у ликвидаторов и больных ХОБЛ

При оценке динамики одышки за 12 лет наблюдения она возросла в 3,2 раза ($0,5 \pm 0,1$ балла в 1993 г. до $1,6 \pm 0,1$ балла в 2005 г.; $p < 0,005$). У ликвидаторов, получавших и не получавших лечебные БАЛ, одышка нарастала одинаковыми темпами.

Функция внешнего дыхания. Показатели вентиляционной функции легких у ликвидаторов, раньше начавших лечение, к 2005 г. в среднем не выходили за пределы нормальных значений, в отличие от поздно начавших лечиться ликвидаторов и больных ХОБЛ, у которых бронхиальная обструкция выявлялась чаще и была более выражена (табл. 1). Показатели статических легочных объемов были сходными у всех пациентов и не выходили за пределы нормальных величин.

Среднегодовое падение объема форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) у ликвидаторов, получавших регулярную терапию с 1993 г., составило $-6,42$ мл, а у ликвидаторов, начавших лечиться только в 2000 г., — $-52,81$ мл в год. Выявлена положительная корреляционная связь между основными показателями бронхиальной проходимости и количеством проведенных каждому ликвидатору лечебных БАЛ (для ОФВ₁ $r = 0,62$, $p < 0,05$; для МОС₂₅₋₇₅ $r = 0,64$, $p < 0,05$).

Результаты гистологических исследований. Нормальная структура бронхиального эпителия крайне редко встречалась у ликвидаторов (от 0 до 7,7 % случаев), но наблюдалась у 11 (25 %) больных ХОБЛ.

Обращает внимание, что у "рано" начавших лечиться ликвидаторов по сравнению с подгруппой "позднего" лечения в 1,5 раза реже выявлялась плоскоклеточная метаплазия, в 1,4 раза реже — дисплазия 2-й степени и в 2,2 раза реже — дисплазия 3-й

Таблица 1
Обструктивные нарушения у ликвидаторов и больных ХОБЛ

	Ликвидаторы на фоне лечения, n = 28	Ликвидаторы без лечения, n = 13	Больные ХОБЛ, n = 44
ФЖЕЛ	103,2 ± 3,8	103,9 ± 3,91	101,1 ± 7,5
ОФВ ₁	89,3 ± 3,9	78,7 ± 8,4	81,2 ± 9,2
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	80,4 ± 2,2*	59,8 ± 4,1	62,6 ± 3,6
МОС ₂₅₋₇₅	59,7 ± 9,8	46,1 ± 8,4	56,6 ± 9,2

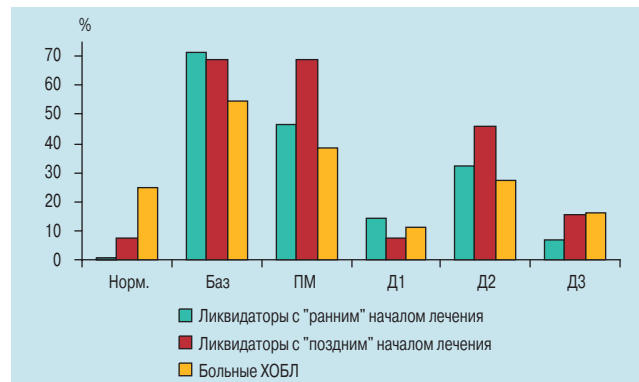


Рис. 2а. Дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия у ликвидаторов и больных ХОБЛ

Здесь и на рис. 2, б: Норм. — нормальный бронхиальный эпителий; Баз. — базальноклеточная гиперплазия; Д1 — дисплазия 1 ст.; Д2 — дисплазия 2 ст.; Д3 — дисплазия 3 ст.

степени (рис. 2а). В то же время за 12-летний период наблюдения у ликвидаторов с "ранним" началом лечения, несмотря на регулярную терапию, отмечается нарастание всех видов дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия (рис. 2б), что можно объяснить продолжающимся воздействием на дыхательные пути такого мощного повреждающего фактора как табачный дым.

Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Первоначально у большинства ликвидаторов (64,3 %) выявлялась крайне скудная лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки бронхов. За 12 лет наблюдения на фоне более раннего начала терапии число таких ликвидаторов уменьшилось до 39,3 %, а частота встречаемости умеренно выраженной и массивной лимфоидной инфильтрации возросла с 14,3 до 28,6 % и с 7,1 до 17,8 % соответственно (рис. 3).

Ликвидаторы с "поздним" началом терапии более чем в половине случаев (61,5 %) имели минимальную лимфоидную инфильтрацию, а массивная лимфоидная инфильтрация у них вообще не встречалась, в то время как ликвидаторы, начавшие лечиться раньше, по интенсивности лимфоидной инфильтрации приближались к больным ХОБЛ (табл. 2).

Патоморфология легочной ткани. В биоптатах легочной ткани у всех ликвидаторов были обнаружены следующие изменения, которые не встречались у обычных больных ХОБЛ: периваскулярная лимфо-

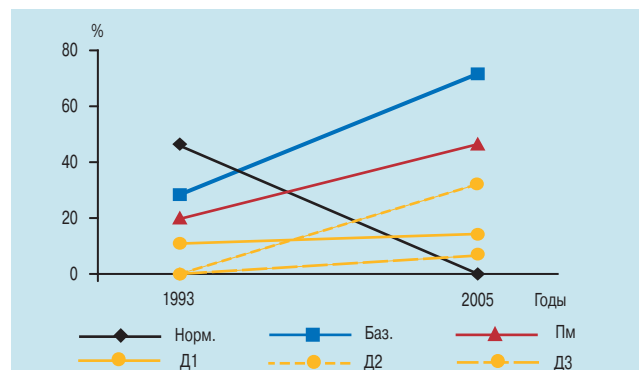


Рис. 2б. Динамика дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия у ликвидаторов

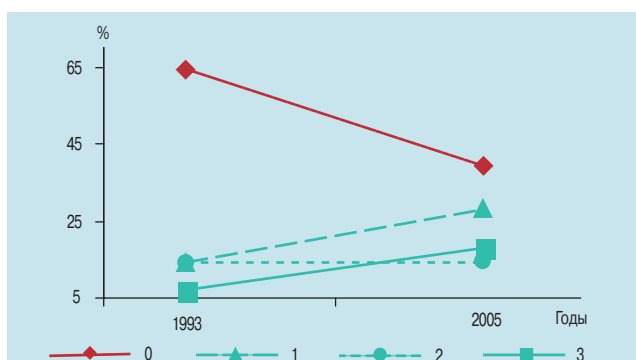


Рис. 3. Динамика лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов у ликвидаторов

идная инфильтрация (рис. 4а) и сидерофаги в полостях альвеол (рис. 4б), пролиферация альвеолоцитов II типа, очаговый пневмофиброз.

У ликвидаторов с "поздним" началом лечения сидерофаги обнаруживались в 1,8 раза чаще (в 46,2 % случаев против 25 % в подгруппе ликвидаторов с "ранним" началом лечения), остальные перечисленные изменения встречались с одинаковой частотой в обеих подгруппах.

Цитология БАС. С самого начала наблюдения у ликвидаторов в цитоплазме альвеолярных макрофагов БАС выявлялись радионуклидсодержащие пылевые включения. За период наблюдения на фоне применения элиминационных БАЛ доля таких макрофагов снизилась с $32,0 \pm 4,7$ до $7,4 \pm 1,8$ %, а у ликвидаторов, лечившихся без БАЛ, — с $17,4 \pm 5,4$ % до $5,1 \pm 2,4$ %, что свидетельствует об эффективности более активной элиминационной терапии.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между ФЖЕЛ и числом макрофагов с пылевыми включениями до начала лечения ($r = -0,53$; $p < 0,05$), что может подтверждать роль ингалированной "чернобыльской" пыли в развитии вентиляционных нарушений.

У больных ХОБЛ в альвеолярных макрофагах БАС мы находили пылевые включения, обусловленные ингаляцией компонентов табачного дыма, которые значительно отличались от "чернобыльских" по морфометрическим характеристикам.

Результаты иммуногистохимических исследований. Белковый продукт мутантного гена p53 обнаружены у всех ликвидаторов и у 25 % больных ХОБЛ. Ликвидаторы с "ранним" и "поздним" началом лечения мало различались между собой по числу клеток,

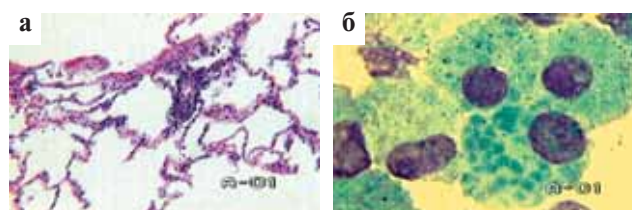


Рис. 4. Изменения в биоптатах легочной ткани у всех ликвидаторов: а — периваскулярная лимфоидная инфильтрация; б — сидерофаги в полостях альвеол

содержащих p53, в то время как при ХОБЛ этот показатель был соответственно в 4 и 5,5 раз ниже.

Онкоген bcl-2 также был найден у всех пациентов (100 % случаев). Интенсивность положительного окрашивания на онкоген bcl-2 у ликвидаторов была в 1,3–1,4 раза выше, чем при ХОБЛ, независимо от сроков начала лечения.

Онкоген c-myc выявляли у 91,7 % ликвидаторов и у 100 % больных ХОБЛ, причем число содержащих его клеток было сходным у всех пациентов.

Маркер пролиферации Ki-67 находили в бронхиальном эпителии у 100 % пациентов, но у ликвидаторов число клеток с положительной реакцией на Ki-67 в 2,6–2,7 раз превышало таковое у больных ХОБЛ.

Таким образом, все перечисленные иммуногистохимические маркеры, ассоциированные с раком легкого и пролиферацией бронхиального эпителия, имели тенденцию к более частому появлению у ликвидаторов независимо от сроков начала лечения, чем у больных ХОБЛ.

Результаты молекулярно-генетических исследований. Молекулярно-генетические нарушения в клетках бронхиального эпителия наиболее часто выявлялись у ликвидаторов с более поздним началом лечения (в среднем $1,9 \pm 0,5$ нарушения на 1 человека), несколько реже — у ликвидаторов с более ранним началом лечения (в среднем $1,6 \pm 0,4$ нарушения на 1 человека). У больных ХОБЛ частота молекулярно-генетических нарушений была достоверно ниже — $0,6 \pm 0,2$ нарушений на 1 человека ($p < 0,05$ для обеих подгрупп ликвидаторов).

Самые значительные различия получены для делеций в локусах 3p14.2, 3p21 и 3p22-24, остальные молекулярно-генетические изменения встречались в обеих подгруппах ликвидаторов примерно с одинаковой частотой и гораздо реже — у больных ХОБЛ (рис. 5).

Обнаружена прямая корреляционная связь между числом молекулярно-генетических нарушений у ликвидаторов и наличием очагового пневмофиброза ($r = 0,45$, $p < 0,05$), а также процентным содержанием альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями в БАС ($r = 0,44$, $p < 0,007$).

Обсуждение

В отличие от обычных больных ХОБЛ, ликвидаторы с поражением респираторной системы имеют ряд клинико-морфологических особенностей в проявлениях

Таблица 2
Выраженность лимфоидной инфильтрации у ликвидаторов и больных ХОБЛ

Баллы	Ликвидаторы на фоне лечения, n = 28	Ликвидаторы без лечения, n = 13	Больные ХОБЛ, n = 44
0	11 (39,3 %)	8 (61,5 %)	19 (43 %)
1	4 (14,3 %)	4 (30,8 %)	7 (15,9 %)
2	8 (28,6 %)	1 (7,7 %)	14 (31,8 %)
3	5 (17,8 %)	0	7 (15,9 %)

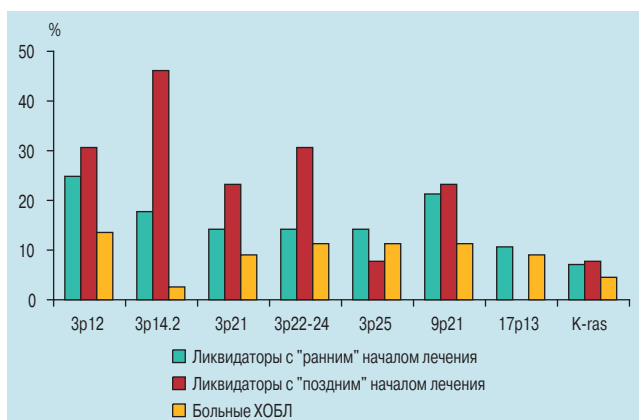


Рис. 5. Частота молекулярно-генетических нарушений у ликвидаторов и больных ХОБЛ

и течении этой патологии, на которые в той или иной мере обращали внимание многие исследователи.

Исследователи, занимающиеся состоянием органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской аварии, не раз отмечали, что одышка у этих пациентов преобладает над остальными респираторными жалобами, достигая 92–100%-ной распространенности [1, 2, 4]. Согласно Глобальной Инициативе по ХОБЛ (GOLD), наличие одышки при физической нагрузке наряду с кашлем и мокротой являются характерными симптомами ХОБЛ. Вместе с тем, для ХОБЛ также характерно наличие необратимой бронхиальной обструкции, причем появление кашля и одышки может опережать возникновение функциональных признаков необратимой обструкции бронхов на несколько лет и, наоборот, встречаются больные ХОБЛ с необратимой бронхиальной обструкцией, у которых нет кашля и мокроты. У ликвидаторов одышка, оцененная в баллах, значительно превосходит одышку у больных ХОБЛ с такими же показателями ФВД и сходным стажем заболевания.

Показательно, что более раннее начало терапии в нашем исследовании привело к значительному замедлению темпов прогрессирования бронхиальной обструкции: среднегодовое снижение ОФВ₁ у ликвидаторов с ранним началом лечения в 8 с лишним раз меньше, чем в другой подгруппе.

Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки бронхов является отражением противомикробного иммунитета, и выраженность ее напрямую зависит от микробной контаминации дыхательных путей. Она играет центральную роль в стимуляции Т-клеточного иммунитета в дыхательных путях и миграции в стенку бронхов клеток, продуцирующих секреторный IgA [5]. Следовательно, слабая выраженность лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки свидетельствует об угнетении иммунных процессов в бронхиальной стенке. На фоне более раннего начала лечения ликвидаторы по выраженности лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов приблизились к больным ХОБЛ, что позволяет говорить о

нормализации иммунных процессов в дыхательных путях.

Многие исследователи обращают внимание на изменения легочных капилляров, связанные с радиационным повреждением эндотелия сосудов [6] и появление сидерина в легочной ткани как результат воздействия аэрополлютантов [7]. Обнаружение частиц сидерина в цитоплазме альвеолярных макрофагов и прямых признаков легочного микроваскулита (периваскулярная лимфоидная инфильтрация) у 35 % ликвидаторов в нашем исследовании могут быть связаны с воздействием на сосудистую стенку ингаляционной "чернобыльской" пыли.

Среди множества молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ранними стадиями рака легкого, locus 3p14.2 оказался наиболее чувствительным к радиационному воздействию: частота делеций в этом локусе у курящих ликвидаторов оказалась как минимум в 6 раз выше, чем у курящих больных ХОБЛ. Делеция в этом локусе является наиболее ранним молекулярно-генетическим событием при различных канцерогенных воздействиях и собственно раке легкого [8].

Снижение частоты встречаемости делеций в 3p14.2 при более раннем начале лечения можно объяснить активной элиминацией пылевых радионуклидсодержащих частиц из респираторного тракта, имевшей место в этой подгруппе ликвидаторов.

Таким образом, в основном картина хронической респираторной патологии в отдаленном периоде у ликвидаторов совпадает с картиной ХОБЛ у больных без воздействия радионуклидсодержащей пыли. Так, обычному хроническому бронхиту свойственны и одышка при физической нагрузке, и дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия; у курильщиков без опухолевых поражений органов дыхания также могут обнаруживаться мутации гена p53, активация онкогенов bcl-2 и c-myc, антиген Ki-67, делеции в различных локусах короткого плеча 3-й хромосомы [8].

В нашем исследовании ликвидаторы отличались от больных ХОБЛ по частоте встречаемости этих признаков; кроме того, при ХОБЛ отсутствовали морфологические признаки легочного васкулита и очагового пневмофиброза.

На основании этого можно сделать вывод, что у лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидсодержащей пыли в результате аварии на Чернобыльской АЭС, поражение дыхательной системы протекает как своеобразная форма хронической респираторной патологии, которую можно назвать радионуклидной пневмопатией. Этот термин применительно к ликвидаторам впервые использован акад. А.Г. Чучалиным в 1993 г., когда были проведены первые работы по изучению особенностей бронхолегочной патологии у ликвидаторов [9].

Более раннее применение выработанной программы лечения ликвидаторов позволяет снизить темпы прогрессирования одышки, стабилизировать

вентиляционную функцию легких, эффективно элиминировать макрофаги с пылевыми включениями из дыхательных путей, снизить частоту возникновения молекулярно-генетических нарушений, ассоциированных с раком легкого. В то же время даже ликвидаторы с более ранним началом терапии по целому ряду признаков отличаются в худшую сторону от больных ХОБЛ, не подвергавшихся радиационному воздействию, что указывает на недостаточную эффективность лечения, начатого спустя 7 лет после пребывания на ЧАЭС.

Выводы

1. Поражение органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской аварии в отдаленном периоде имеет черты, не свойственные обычным больным ХОБЛ, что позволяет говорить о синдроме радионуклидной пневмопатии.
2. Понятие радионуклидной пневмопатии включает: одышку при физической нагрузке, не соответствующую нарушениям ФВД, которая прогрессирует независимо от вида лечения и скорости элиминации радионуклидсодержащих пылевых частиц из респираторной системы; снижение местного иммунитета в слизистой оболочке бронхов; наличие частиц "чернобыльской пыли" в альвеолярных макрофагах БАС; морфологические признаки легочного васкулита (периваскулярная лимфоидная инфильтрация, сидерофаги в альвеолах); более тяжелые дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия; очаговый пневмофиброз.
3. Выявленные корреляции между долей альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями в БАС, с одной стороны, и количеством молекулярно-генетических нарушений в клетках бронхиального эпителия у ликвидаторов и ФЖЕЛ, с другой стороны, подтверждают роль ингаляционной "чернобыльской" пыли в генезе пневмопатии у ликвидаторов, а также в развитии молекулярно-генетических нарушений, характерных для ранних стадий рака легкого.
4. В силу выявленных морфологических и генетических особенностей у ликвидаторов Чернобыльской аварии повышенный риск развития рака легкого.
5. Разработанная программа лечения радионуклидной пневмопатии эффективно снижает скорость прогрессирования этой патологии; эффективность лечения напрямую зависит от сроков его начала после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли.

Практические рекомендации

1. Патогенетическую терапию радионуклидной пневмопатии с использованием лечебных БАЛ и длительного приема N-ацетилцистеина следует

начинать в возможно более ранние сроки после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли.

2. Ежегодно проводить гистологическое исследование слизистой оболочки бронхов для выявления пренеопластических дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия и компьютерно-томографическое исследование легких для выявления очагового пневмофиброза.
3. При обнаружении очагового пневмофиброза и / или тяжелых дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия необходимо иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование с использованием маркеров, ассоциированных с ранними стадиями рака легкого, таких как мутации гена p53, делеции в локусах 3p12, 3p14.2, 3p21, 3p22-24, 3p25, 9p21, 17p13.
4. При выявлении 3 и более молекулярно-генетических маркеров ранних стадий рака легкого на фоне очаговых изменений в легочной ткани рекомендуется торакоскопическое удаление патологического очага.

Литература

1. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Туков А.Р., Горский А.И. Оценка показателей заболеваемости, смертности, их дозовая зависимость для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Проблемы смягчения последствий Чернобыльской катастрофы: Материалы международного симпозиума. Брянск; 1993. 171–173.
2. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8–12.
3. Аммосова С.П., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом. Пульмонология 1998; 1: 14–17.
4. Якушин С.С., Цинкина Г.К., Худина Е.А. Клинические особенности патологии органов дыхания у участников ликвидации аварии на ЧАЭС. В кн.: 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1995. № 984.
5. Sato A. Basic and clinical aspect of bronchus-associated lymphoid tissue. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000; 38 (1): 3–11.
6. Abid S.H., Maltohra V., Perry M.C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. Curr. Opin. Oncol. 2001; 13 (4): 242–248.
7. Roy S., Ray M.R., Basu C. et al. Abundance of siderophages in sputum: indicator of an adverse lung reaction to air pollution. Acta Cytol. 2001; 45 (6): 958–964.
8. Wistuba I.I., Lam S., Berhens C. et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89 (18): 1366–1373.
9. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 1–9.

Поступила 11.07.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.2-057:614.876