

Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

M.V.Samsonova, A.L.Chernyaev, I.D.Kopylev, S.Yu.Chikina

Delayed lung pathology of inhaled injury by complex dust after the Chernobyl catastrophe

Summary

Histological analysis of biopsy samples of bronchi and lung tissue of Chernobyl clean-up workers has been performed. We have formulated a conception of Chernobyl bronchopneumopathy which is characterized by cell abnormalities in bronchial epithelial with increased proliferative activity of epithelial cells and mutation accumulation in 3p14 locus, focal lung fibrosis, proliferation of alveolocytes, perivascular and peribronchial dust deposition, and pulmonary vascular remodeling. These changes and their progression during the study period require further follow-up for such patients who are in high risk of lung cancer.

Резюме

Проведено исследование бронхо- и трансбронхиальных биопсий ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). На основании патогистологических изменений и с учетом особенностей клинического течения заболевания у этих лиц сформулирована концепция бронхопневмопатии ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которая характеризуется развитием репаративных и дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия с повышением его пролиферативной активности и накоплением частоты мутаций в локусе 3p14, очаговыми фиброзными изменениями в легких, пролиферацией альвеолярного эпителия, отложением угольного пигмента в стенке бронхов, периваскулярно и перибронхиально, а также поражением сосудов микроциркуляторного русла системы бронхиальной и легочной артерий в виде их гиалиноза или мускуляризации в сочетании с пролиферацией эндотелиоцитов. Высокая частота пролиферативно-дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия, молекулярно-генетические особенности, очаговые фиброзные изменения в легких, усугубление этих процессов с течением времени свидетельствуют о том, что ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют повышенный риск развития опухолевых заболеваний.

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), произошедшая в 1986 г., явилась одной из крупнейших радиационных катастроф в истории человечества. В результате выброса радиации, ингаляционному радиационному поражению подверглось более 280 тыс. лиц, принявших непосредственное участие в ликвидационных работах в районе станции. В исследовании, проводимом в НИИ пульмонологии с 1993 г., был установлен факт длительной персистенции частиц "чернобыльской пыли" в легких ликвидаторов, которому придается ведущая роль в патогенезе развития легочной патологии. Описаны особенности клинического течения органов дыхания у этих лиц. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует описание патологоанатомических изменений в легких у этой группы пациентов.

В связи с этим, целью работы явилось изучение патологической анатомии легких у ликвидаторов последствий аварии ЧАЭС.

Материалы и методы исследования

Было проведено когортное открытое сравнительное проспективное исследование на 45 ликвидаторах последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Отбор лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС, осуществляли по критериям, ранее разработанным в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава [1]. Возраст ликвидаторов составил от 38 до 66 лет (в среднем $43,2 \pm 0,9$ лет). 40 из них (88,9 %) являлись курильщиками или экс-курильщиками со средним индексом курения $18,2 \pm 2,1$ пачко-лет. Длительность пребывания в районе ЧАЭС составила от 34 до 910 дней (в среднем $91,1 \pm 18,0$ дней).

В группу сравнения были включены 44 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в фазе ремиссии, не участвовавших в ликвидационных работах на Чернобыльской АЭС, не имевших контактов с радиацией и другими неблагоприятными производственными факторами или факторами загрязнения внешней среды в течение жизни. Средний возраст этих больных составил $49,9 \pm 1,2$ лет, индекс курения — $20,8 \pm 3,9$ пачко-лет. Было проведено исследование бронхо- и трансбронхиальных биопсий в динамике через 3–7 лет после первичного исследования.

Гистологическое исследование

Были исследованы 119 бронхиальных и 103 трансбронхиальных биоптата у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и 90 биоптатов больных группы

сравнения. Бронхо- и трансбронхиальные биоптаты фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине, приготовленном на буфере по Лилли. После обезживания в спиртах восходящей крепости заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном и фукселином, реактивом Шиффа, по Крейбергу.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимические исследования проводили по общепринятой методике [2] на депарафинированных срезах толщиной 5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES, с предварительной демаскировкой антигена с применением микроволновой печи при мощности 600 Вт в растворе цитратного буфера (рН 6,0). Использовали моно- и поликлональные антитела к хромогранину А, ki67, p53, bcl-2 (*Dako, Denmark*), к вирусу папилломы человека 6, 11, 18 типов, цитokerатину (*Novocastra, England*). Результаты иммуногистохимических реакций для с-туса и bcl-2 оценивали в баллах — от 0 до 6 методом полуколичественного анализа с учетом числа окрашенных клеток: отсутствие реакции — 0 баллов, $n < 20\%$ — 1–2 балла, $20\% < n < 50\%$ — 3–4 балла, $n > 50\%$ — 5–6 баллов по общепринятой методике. В случае ядерной локализации продукта реакции (ki67 и p53), подсчитывали процент окрашенных ядер на 300 клеток.

Молекулярно-генетическое исследование

В браш-биоптатах бронхов методом полимеразно-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. ПЦР проводили с использованием программированного аппарата РТС-100 (*MJ Research Inc.*). Наличие делеций определяли по снижению не менее, чем на 50 % интенсивности сигнала, соответствующего одному из аллелей в образце ДНК по отношению к таковому в препарате ДНК из лимфоцитов того же пациента.

Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ *Statistica*. Вычислялись средние показатели, стандартная ошибка. Достоверность сравниваемых показателей оценивали по t-критерию Стьюдента, непараметрические показатели — по критерию Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вальда–Вольфовица. Для проведения корреляционного анализа были использованы методы Спирмена, Кэндалла, гамма.

Результаты

При исследовании бронхобиоптатов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 55,2 % наблюдений была зарегистрирована бокаловидно-клеточная гиперплазия, у 48,1 % пациентов — базально-клеточная пролиферация, причем в 6,7 % имела место базально-клеточная пролиферация с признаками атипичии клеток в виде клеточного и ядерного полиморфизма, увеличения размеров клеток и ядер с наличием четко различимых ядрышек. В 38,5 % наблюдений была

Таблица
Гистологические изменения в бронхобиоптатах

Показатель	Ликвидаторы	ХОБЛ	p
Бокаловидно-клеточная гиперплазия, %	55,2 ± 1,9	38,0 ± 2,1	< 0,05
Плоскоклеточная метаплазия, %	38,5 ± 4,8	25,0 ± 1,2	< 0,01
Базально-клеточная пролиферация, %	48,1 ± 2,9	19,1 ± 2,8	< 0,001
Базально-клеточная пролиферация с атипичией, %	6,7 ± 2,5	1,2 ± 0,5	< 0,05
Дисплазия легкой степени, %	6,7 ± 2,5	3,1 ± 0,9	< 0,001
Дисплазия умеренной и тяжелой степени, %	25,0 ± 4,3	15,1 ± 1,2	< 0,05
Атрофия, %	14,4 ± 3,5	12,0 ± 1,3	< 0,05
Гиперплазия желез ПС, %	19,4 ± 3,9	22,1 ± 0,9	NS
Отек ПС, %	6,7 ± 2,5	5,0 ± 0,7	NS
Отложение пигмента в СПСО, %	8,5 ± 3,0	2,0 ± 0,8	< 0,05
Полнокровие сосудов СПСО, %	7,7 ± 2,6	5,1 ± 0,6	< 0,05
Повышение числа сосудов СПСО, %	2,9 ± 0,6	1,5 ± 0,5	NS
Пролиферация эндотелия сосудов СПСО, %	6,7 ± 1,5	2,1 ± 0,9	< 0,01
Массивная лимфоидная инфильтрация СПСО, %	9,6 ± 1,5	4,8 ± 0,8	< 0,01
Гипертрофия миоцитов ПС, %	1,9 ± 1,3	2,1 ± 0,5	NS
Дистрофия хондроцитов ПС, %	1,9 ± 1,3	6,2 ± 1,1	< 0,05
Бокаловидные / реснитчатые клетки, %	1,07 ± 0,21	1,51 ± 0,12	< 0,05
Толщина базальной мембраны, мкм	4,16 ± 0,17	4,52 ± 0,24	NS
Лимфоидная инфильтрация СПСО, баллы	1,19 ± 0,10	2,41 ± 0,12	< 0,001

Примечание: СПСО — собственная пластинка слизистой оболочки, ПС — подслизистый слой, NS — изменения не достоверны.

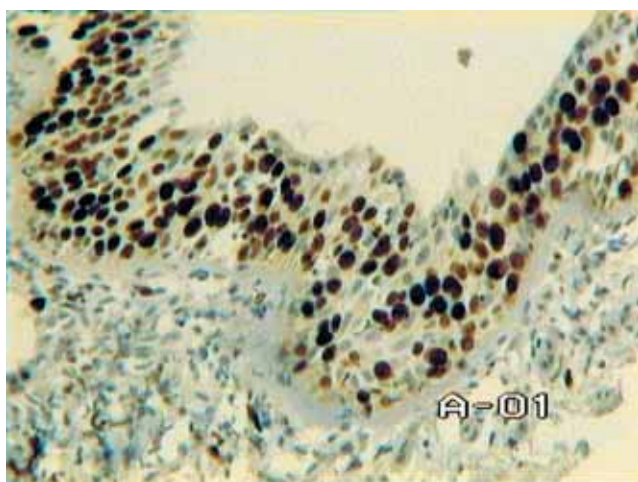


Рис. 1. Бронхиобиопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Базально-клеточная пролиферация бронхиального эпителия. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ki67; $\times 200$

обнаружена плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия. У 6,7 % пациентов выявлены признаки слабой дисплазии бронхиального эпителия, а у 25,0 % — средней и тяжелой дисплазии. В 14,4 % наблюдений имела место атрофия бронхиального эпителия (таблица). У большинства ликвидаторов обнаружено сочетание эпителиальных изменений.

При сравнительном анализе интраэпителиальных изменений в группах больных ХОБЛ и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС обнаружено повышение частоты встречаемости у последних таких изменений как: бокаловидно-клеточная гиперплазия — в 2,7 раза, базально-клеточной пролиферации — в 5,6 раза, бокаловидно-клеточной гиперплазии — в 2,1 раза, а также легкой и умеренно-тяжелой дисплазии соответственно в 2,1 и 1,7 раза.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к ki67 выявлено, что пролиферативная активность клеток бронхиального эпителия у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС была досто-

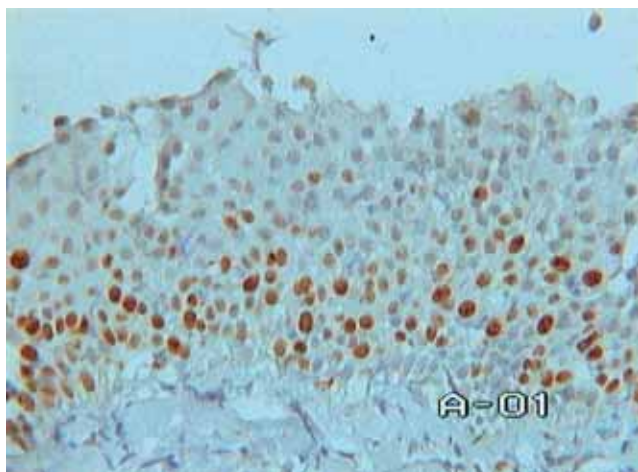


Рис. 2. Бронхиобиопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия с умеренно выраженной дисплазией, значительное число пролиферирующих клеток. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к p53; $\times 200$

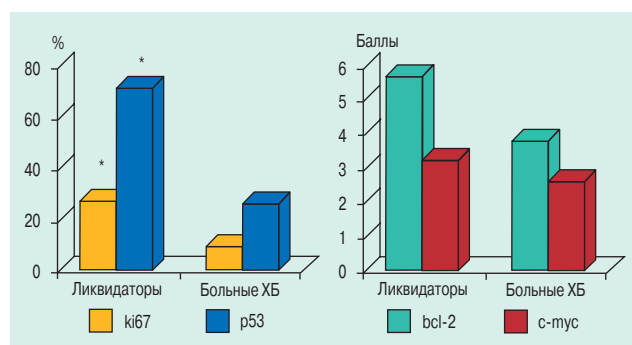


Рис. 3. Биомолекулярные маркеры в клетках бронхиального эпителия

верно выше при наличии плоскоклеточной метаплазии и базально-клеточной пролиферации (рис. 1). Обнаруженные положительные корреляционные зависимости между экспрессией ki67 и изменениями в эпителии в виде плоскоклеточной метаплазии ($\gamma = 0,60$, $p < 0,05$) и базально-клеточной пролиферацией ($\gamma = 0,45$, $p < 0,05$) подтверждают связь между этими признаками.

В целом, в бронхиальном эпителии ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС кроме высокого уровня пролиферации была обнаружена высокая экспрессия p53 (рис. 2), относительно высокий уровень накопления в цитоплазме белка bcl-2 и умеренный уровень c-myc. Анализ биомолекулярных опухолевых маркеров позволил выявить, что экспрессия маркера ki67 была в 2,6 раза, а уровень экспрессии мутантного p53 в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения (рис. 3).

При гистологическом исследовании трансbronхиальных биопсий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС были выявлены изменения в респираторных отделах легких. Было обнаружено скопление в альвеолах и межальвеолярных перегородках пигментированных макрофагов (рис. 4), содержащих пылевые частицы, — в 38,8 % наблюдений, отложе-

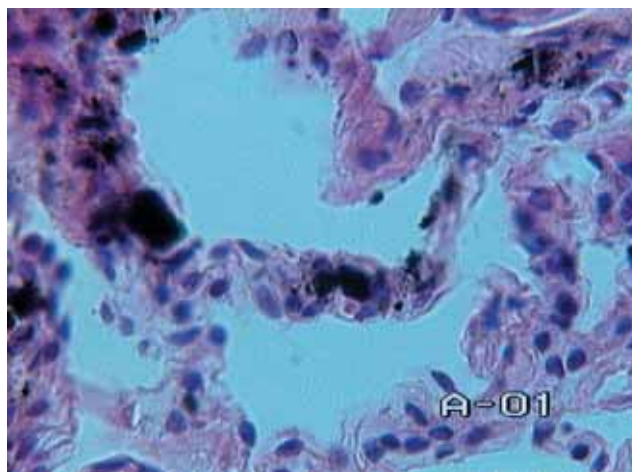


Рис. 4. Трансbronхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Отложение пылевых частиц в межальвеолярной перегородке. Гематоксисин и эозин; $\times 200$

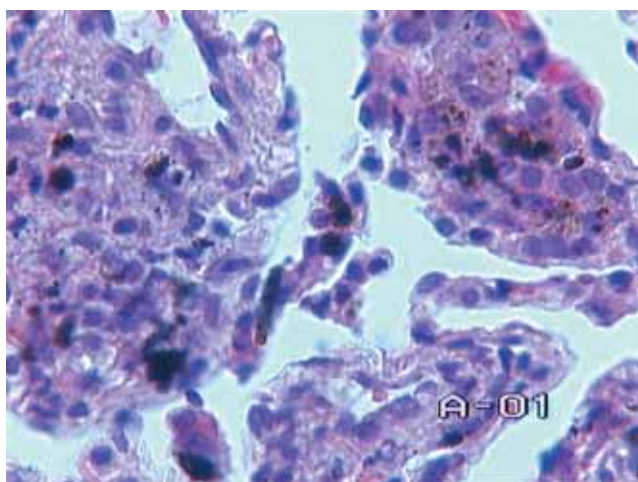


Рис. 5. Трансбронхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Очаговый фиброз, отложение сидерофагов и пылевых макрофагов в интерстиции. Гематоксилин и эозин; $\times 200$

ние пылевых частиц перибронхиально и периваскулярно — в 42,4 % наблюдений. Характерен был также периваскулярный и перибронхиальный умеренно выраженный фиброз (рис. 5) — соответственно, у 9,7 % и 28,1 % пациентов. Кроме того, обнаружено полнокровие межалвеолярных перегородок (26,4 %) и их утолщение за счет лимфоидной инфильтрации, отека (43,7 %) или фиброза. В утолщениях, связанных с фиброзом, характерным было наличие огрубения и очаговые комковатые скопления эластических волокон. Обнаружена корреляционная связь между перибронхиальным фиброзом и отложением угольного пигмента, а также огрубением эластического каркаса альвеол ($\tau = 0,56$, и $\tau = 0,45$, $p < 0,05$), соответственно). В 10 % наблюдали утолщение межалвеолярных перегородок в сочетании с пролиферацией альвеолоцитов II типа. Очаговый фиброз был обнаружен почти в половине всех проанализированных трансбронхиальных биопсий, а очаговые ателектазы — в 12,9 % наблюдений. Пролiferация гладкомышечных элементов в виде гипертрофии за-

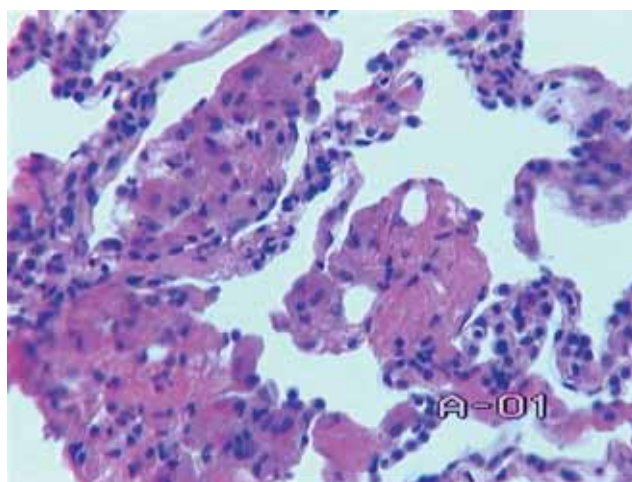


Рис. 7. Трансбронхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Организация фибрина и скопление сидерофагов в альвеолах. Гематоксилин и эозин; $\times 200$

мыкательных пластинок или гипертрофии респираторных бронхиол выявлена у 10 % пациентов-ликвидаторов, причем обнаружена корреляционная зависимость между наличием гипертрофии мышечной оболочки стенок респираторных бронхиол и пролиферацией альвеолоцитов ($\tau = 0,36$, $p < 0,05$), а также тромбозом мелких ветвей легочных артерий ($\tau = 0,69$, $p < 0,001$). Были выявлены изменения мелких ветвей легочной артерии в виде гипертрофии мышечной оболочки сосудов — в 0,9 % случаев, периваскулярных лимфоидных инфильтратов (рис. 6) — в 12,5 % случаев, в 6,2 % случаев имели место пристеночные тромбы в артериолах. Обнаружена корреляционная зависимость между утолщением мелких ветвей легочных артерий и наличием периваскулярных инфильтратов ($\tau = 0,56$, $p < 0,01$). Косвенным признаком увеличения проницаемости сосудов у ликвидаторов явилось скопление сидерофагов в альвеолах почти в 40 % случаев, а также наличие внутриальвеолярной организации фибрина (рис. 7).

Обсуждение

Наши результаты в целом сходны с данными исследователей, описывающих биомолекулярные изменения при дисрегенераторных процессах бронхиального эпителия. Так, в работе *Н.Б.Парамоновой* [3] были проанализированы различные варианты изменений бронхиального эпителия и показано, что наибольшим злокачественным потенциалом, судя по экспрессии различных онкомаркеров, обладают дисплазия бронхиального эпителия с усилением экспрессии ki67, PCNA и p53 и атипическая базально-клеточная гиперплазия с усилением экспрессии ki67, PCNA и bcl-2. Частота встречаемости описанных изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС была достоверно выше, чем в группе сравнения у больных ХОБЛ. Наши данные также согласуются с другими исследованиями бронхобиоптатов ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии [4, 5]. В работах

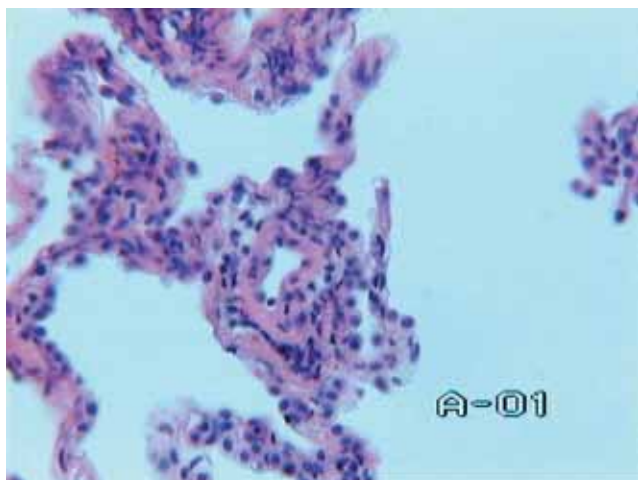


Рис. 6. Трансбронхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Периваскулярная лимфоидная инфильтрация. Гематоксилин и эозин; $\times 200$

этих авторов описаны дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия в виде плоскоклеточной метаплазии и базально-клеточной гиперплазии. Также как и в нашем материале, было выявлено ускорение обновления клеточных популяций в эпителиальном пласте, что свидетельствует об усилении пролиферативной активности клеток бронхиального эпителия.

Исследование различных биомолекулярных факторов в эпителиальных клетках позволяет выявить их злокачественный потенциал. Согласно последней классификации *WHO / IASLC* 1999 г. по раку легкого было показано, что такие изменения бронхиального эпителия как плоскоклеточная метаплазия и дисплазия, диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток являются пренеопластическими процессами. Развитие рака легкого является конечной стадией многоступенчатого процесса, сопровождающегося генетическими и молекулярными нарушениями, происходящими в измененном бронхиальном эпителии. Иммуногистохимические исследования, проводимые при различных метапластических и диспластических нарушениях бронхиального эпителия, показали, что экспрессия мутантного p53 имеет место при описанных изменениях, причем частота выявления этого маркера повышается с увеличением степени выраженности дисплазии, а также на участках бронхиального эпителия, прилежащих к инвазивной карциноме [6, 7]. На основании ретроспективного исследования бронхобиоптатов с признаками дисплазии в наблюдениях с наличием или отсутствием рака легкого обнаружено, что рак легкого с большей вероятностью ассоциирован с p53-позитивностью бронхиального эпителия, чем с тяжелой дисплазией [8]. Высокая пролиферативная активность наряду с повышением экспрессии мутантного p53, выявленная у исследуемых нами лиц, позволяет отнести последних к группе высокого риска развития неопластических процессов в бронхах.

При проведении иммуногистохимического исследования бронхобиоптатов ликвидаторов с антителами к хромогранину А обнаружено достоверное повышение числа нейроэндокринных клеток в бронхиальном эпителии ликвидаторов по сравнению с больными ХОБЛ — $7,8 \pm 1,4$ и $4,5 \pm 1,2$ на 10 тыс. клеток, соответственно. Считают, что нейроэндокринные клетки бронхиального эпителия принимают участие в контроле за репарацией поврежденного эпителия, имеют мембранно-связанный сенсор и способны передавать сигнал о развитии гипоксии [9]. Развитие гиперплазии нейроэндокринных клеток в бронхиальном эпителии связывают с действием таких факторов, как курение, гипероксия, малые дозы радиации [8]. *J. Gosney et al.* [9] обнаружили повышение числа нейроэндокринных клеток у работников рудников, страдающих пневмокониозом. Обнаружена корреляционная связь между повышением числа бронхиальных нейроэндокринных кле-

ток и наличием фиброза легких при экспериментальном асбестозе и фиброзах другой этиологии [10]. Таким образом, существует гипотеза о том, что нейроэндокринные клетки легкого принимают участие в регуляции восстановительной функции эпителия, а также в процессах репарации легочного интерстиция. Обнаруженное нами повышение числа нейроэндокринных клеток у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС может косвенно свидетельствовать о воспалительных процессах, происходивших в эпителии, а также позволяет отнести эту группу пациентов к лицам с повышенным риском развития фиброза легких.

При анализе молекулярно-генетических нарушений в эпителии бронхов было обнаружено достоверное увеличение частоты делеции в локусе 3p14 по сравнению с группой больных хроническим бронхитом и, напротив, частота делеции в локусе 9p21 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС встречалась достоверно более редко. Частота делеций по другим исследуемым локусам, а также частота выявления различных генетических нарушений не различались в двух группах.

В литературе существует большое число исследований, посвященных изучению воздействия радиации на генотип человека, причем исследования касаются не только Чернобыльской аварии [11, 12], но и других техногенных катастроф, связанных с испытанием ядерного оружия и авариями на радиационных предприятиях [13]. Так, в исследовании, проведенном на территориях, загрязненных радионуклидами после аварии на Красноярском горно-химическом комбинате, выявлены различные нарушения преимущественно в 3-й и 6-й хромосомах, причем в 3-й хромосоме наиболее часто эти нарушения локализовались в локусах 3p14-25 [14]. Полагают, что появление мутаций в 3p хромосоме является одним из наиболее ранних нарушений в процессе развития рака легочных неоплазий [15].

В собственной пластинке слизистой оболочки бронхов и подслизистом слое обнаружено умеренно выраженное утолщение базальной мембраны, однако степень выраженности его не отличалась от такового у больных ХОБЛ. Лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя обычно была минимальной (у 27,2 % пациентов) (рис. 8) или умеренно выраженной (у 80,5 % пациентов), в целом инфильтрация подслизистого слоя у ликвидаторов была вдвое ниже, чем в группе сравнения больных ХОБЛ (рис. 9; см. таблицу). По-видимому, это можно объяснить тем, что у ликвидаторов изменения в стенке бронхов в меньшей степени связаны с воспалительными изменениями. У 9 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС — вдвое чаще, чем в группе сравнения, встречались массивная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки по типу компактных лимфоидных скоплений. Такие изменения, с одной стороны, можно рассматривать как вариант гиперплазии бронхоассоциированной лимфо-

идной ткани и усиление реакции иммунной системы в ответ на нарушение мукоцилиарного клиренса. Однако в ряде наблюдений при обнаружении таких лимфоидных инфильтратов имело место проникновение клеток через базальную мембрану, вплоть до инфильтрации эпителиального пласта. Такая клеточная реакция, по нашему мнению, может развиваться на месте инкорпорации так называемых "горячих" частиц, т. е. пылевых частиц, содержащих α - и β -излучающие элементы. В опубликованных ранее исследованиях на ликвидаторах последствий аварии на Чернобыльской АЭС, погибших в первые месяцы после катастрофы, с помощью метода гистоавтографии была доказана инкорпорация "горячих" частиц в ткани легких [16]. Гипотезу о связи возникновения компактных лимфоидных инфильтратов с наличием пыли косвенно подтверждает тот факт, что у ликвидаторов в 4,3 раза чаще, чем в группе сравнения, наблюдали пылевые скопления в собственной пластинке слизистой оболочки по типу "татуировок".

Типичными изменениями в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС было повышение числа сосудов собственной пластинки и пролиферации эндотелия — в 1,9 и 3,2 раза чаще, чем в группе сравнения, соответственно. Проллиферирующий эндотелий характеризовался повышением числа ki67-положительных клеток, а также клеток с экспрессией p53. При исследовании полутонких срезов и проведении трансмиссионной электронной микроскопии установлено, что в бронхо- и трансбронхиальных биоптатах ликвидаторов выявляются значительные изменения во всех структурных компонентах микрососудов. В большей степени при этом страдают эндотелиоциты, перициты, базальная мембрана; в меньшей степени — субэндотелиальная зона и перикапиллярные пространства. Наблюдалось эксцентричное утолщение стенок кровеносных капилляров, в эндотелиоцитах, базальной мембране и перицитах наблюдались признаки клазматоза и микроклазматоза, истончения и прерывистости базальной и люминальной поверхностей плазмалеммы, утолщения и разволокнения базальной мембраны, просветления гиалоплазмы с деструкцией органелл в эндотелиоцитах и перицитах.

Сходные изменения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС обнаружили и другие исследователи. Так, в ряде работ авторы обращают внимание на изменения легочных капилляров, связанные с радиационным повреждением сосудов [17]. Морфологически при этом определяются пролиферация эндотелиальных клеток и утолщение интимы сосудов и гипертрофия мышечного слоя. Ультраструктурные изменения гемомикрососудов, выявленные нами у ликвидаторов в целом аналогичны изменениям, описанным ранее у работников радиационного производства [18].

Был проведен ретроспективный сравнительный анализ изменений бронхиального эпителия у ликвидаторов в динамике: были оценены данные биопсий

за периоды с 1996 по 1999 гг. и с 2000 по 2004 гг. При этом у ликвидаторов аварии на ЧАЭС обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости базально-клеточной пролиферации (64,9 % в 2000–2004 гг. по сравнению с 22 % в 1996–1999 гг.), а также частоты плоскоклеточной метаплазии с 22,0 % до 50,9 %. Обнаружена также тенденция к повышению частоты встречаемости дисплазий бронхиального эпителия. Иммуногистохимически выявлено усиление пролиферативной активности клеток эпителия: так, число ki67-положительных клеток увеличилось с $17,6 \pm 22,6$ до $32,7 \pm 17,6$ % за тот же период. Таким образом, результаты ретроспективного анализа свидетельствуют об усугублении выявленных изменений в стенке бронхов у ликвидаторов.

В доступной нам литературе мы не встретили исследований, касающихся состояния респираторных отделов легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. По нашему мнению, маркером ингаляционного поражения можно считать обнаружение макрофагов с пылевыми частицами в цитоплазме и отложение пыли в периваскулярных и перибронхиальных областях. Аналогичные изменения наблюдаются при пневмокониозах [19, 20]. Они подтверждают иммунологическую теорию формирования пневмокониозов, согласно которой, пылевая частица проявляет свое патогенное действие, только будучи фагоцитированной макрофагом. При этом фагоцитированная частица стимулирует макрофаги к выработке IL, запускается каскад клеточных реакций в виде активации Т-лимфоцитов и пролиферации фибробластов, усиливается продукция γ -глобулинов и их преципитация на коллагеновых волокнах, которые в избытке синтезируют активированные фибробласты, что приводит к формированию "пылевого" пневмофиброза.

В нашем исследовании у ликвидаторов обнаружен не только периваскулярный и перибронхиальный фиброз, но также и очаговый фиброз междольковых перегородок с огрубением эластического каркаса, а также отдельные очаги фиброза и ателектазов. Параллельно наблюдали гипертрофию респираторных бронхиол и очаговую пролиферацию альвеолоцитов II типа. Эти изменения могут быть как результатом воздействия пыли, так и следствием ишемизации легочной дольки, связанной с поражением легочных артериол, о чем свидетельствует мускуляризация артериол и наличие пристеночных тромбов у ряда пациентов. Последнее может косвенно свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции. Признаки микротромбоза, а также повреждения эндотелиоцитов обнаружены и при электронно-микроскопическом исследовании. Суммируя описанные изменения, можно сделать вывод о том, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют место структурные изменения стенок сосудов гемомикроциркуляторного русла в собственной пластинке бронхов и респираторных отделах легких, что, возможно, усугубляет

дисрегенераторные процессы в эпителии бронхов и вносит свой вклад в развитие фиброзных изменений, наряду с механизмом развития "пылевого" фиброза. Развитие очаговых фиброзных изменений у этих пациентов также повышает риск развития периферического рака легкого.

Таким образом, на основании патогистологических изменений и учитывая особенности клинического течения заболевания у этих лиц, мы полагаем, что данные изменения следует расценивать как бронхопневмопатию ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которая характеризуется развитием репаративных и дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия с повышением его пролиферативной активности и накоплением частоты мутаций в локусе 3p14, очаговыми фиброзными изменениями в легких, пролиферацией альвеолярного эпителия, отложением угольного пигмента в стенке бронхов, периваскулярно и перибронхиально, а также поражением сосудов микроциркуляторного русла системы бронхиальной и легочной артерий в виде их гиалиноза или мускуляризации в сочетании с пролиферацией эндотелиоцитов. Мы полагаем, что патогистологические изменения в бронхиальном дереве, а также в респираторных отделах легких связаны как с прямым повреждающим действием ингалированной пыли на эпителий дыхательных путей, так опосредованной активацией макрофагов и системы цитокинов, а также с поражением микрогемодикуляторного русла. Высокая частота пролиферативно-дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия, молекулярно-генетические особенности, очаговые фиброзные изменения в легких, усугубление этих процессов с течением времени свидетельствуют о том, что ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют повышенный риск развития опухолевых заболеваний.

Литература

1. Татарский А. Р., Марачева А. В., Кирюхин А. В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвующих в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 20–23.
2. Voon M.E., Kok L.P. Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
3. Парамонова Н.Б. Морфологическая и молекулярно-биологическая характеристика дисрегенераторных изменений эпителия легкого человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
4. Сушко В.А. Состояние дыхательной системы. В кн.: Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: медицинские аспекты. Киев: Высшая школа; 1996. 165–174.
5. Сегеда Т.П., Терещенко В.П., Сушко В.А. Структурные изменения слизистой оболочки бронхов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. В кн.: Экологическая антропология (ежегодник). Белоокая Т.В. (ред.). Минск: Белорусский комитет "Дзеці Чарнобыля"; 1996. 198–201.
6. Brambilla E., Brambilla C. p53 and lung cancer. Pathol. Biol. 1997; 45: 852–863.
7. Ponticciello A., Barra E., Gianni U. et al. p53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. Eur. Respir. J. 2000; 15: 547–552.
8. Boers J., Ten Velde G., Thunnissen F. p53 in squamous metaplasia: a marker for risk of respiratory tract carcinoma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 411–416.
9. Gosney J., Peers J., Beesley C., Gradwell E. Pulmonary endocrine cell in antrocosilicotic lungs. Eur. Respir. J. 1997; 10: 388–391.
10. Day R., Lemaire S., Nadeau D. et al. Changes in autacoid and neuropeptide contents of lung cells in asbestos-induced pulmonary fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 906–915.
11. Bauchinger M. Health impact of large release of radionuclides. Cytogenetic effects as quantitative indicators of radiation exposure. Ciba Found. Symp. 1997; 203: 188–199.
12. Sevankaev A. Results of cytogenetic studies of the consequences of the Chernobyl accident. Radiat. Biol. Radioecol. 2000; 40: 589–595.
13. Awa A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993. Stem Cells 1997; 15 (suppl. 2.): 163–173.
14. Ilyinskikh N., Lyinskikh I., Ilyinskikh E. Chromosome breakage at sites of oncogenes in a population accidentally exposed to radioactive chemical pollution. Mutagenesis 1999; 14: 83–86.
15. Wiethege T., Junker K., Johnen G. et al. Pathologie und molekularbiologie bosartiger pulmonaler Tumoren. Pathologie 2000; 21: 404–423.
16. Власов П. А., Квачева Ю. В. Патология легких при острым радиационном поражении. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998: 65–75.
17. Терещенко В.П., Самусева Е.Г. О патоморфозе хронического бронхита у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й: Сборник резюме. М.; 1990. XLIV.1.
18. Бархина Т., Али-Риза А., Самсонова М., Черняев А. Ультрараструктурные изменения и молекулярные аспекты изучения сосудов микроциркуляторного русла при некоторых видах патологии. Морфология 2002; 121: 19.
19. Величковский Б. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. Пульмонология 1995; 3: 6–16.
20. Лоцилов Ю. Патологическая анатомия и особенности морфогенеза пылевых заболеваний легких. Пульмонология 1998; 1: 74–76.

Поступила 07.07.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-091+613.633