

А.Г.Чучалин

АЭРОЗОЛЬНЫЕ РАДИОНУКЛИДНЫЕ ПНЕВМОПАТИИ

Аэрозольный путь проникновения радионуклидов при испытаниях ядерного оружия и катастрофе на Чернобыльской атомной станции (1986 г.) остается мало изученной патологией человека. Вместе с тем эпидемиологические исследования, касающиеся распространенности болезней органов дыхания: бронхит, пневмония, бронхиальная астма, рак легкого, свидетельствуют о стремительном их росте.

В национальном регистре России, опубликованном в 1992 году, в регионах с высокой степенью контаминации радионуклидами отмечен более высокий уровень заболеваний дыхательных путей. Сложная картина наблюдается по Алтайскому краю. С 1948 года стало испытываться ядерное оружие на Семипалатинском полигоне. С этих лет произошел стремительный рост рака легкого и других форм легочной патологии (Шойхет Я.Н., 1993 г.). В последние сорок лет число больных раком легкого в Алтайском крае возросло почти в 50 раз. Общая эпидемиологическая характеристика легочных заболеваний характеризуется ростом болезней, в основе которых лежат воспаление как вирусно-бактериальной природы, так и аллергической и, наконец, неопластические процессы. Пневмония и бронхит, бронхиальная астма и рак легкого относятся к различным формам патологии человека, но их объединяет общая тенденция как к увеличению числа больных, так и более тяжелому клиническому проявлению. Объяснение следует искать в исследовании механизмов защиты органов дыхания. Возникает, естественно, вопрос о месте и роли аэрозольных радионуклидов, особенно в тех регионах России, которые подверглись их интенсивному воздействию. Этот вопрос особенно остро возникает после анализа карт воздушного распространения аэрозолей радионуклидов. Так, реконструирование карты ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне свидетельствует о том, что осадки радионуклидов происходили на обширных территориях, удаленных на 1000 и более км от места испытания ядерного оружия. Сложна структура атмосферных частиц, в состав которых входят

радионуклиды. Особенно это касается «горячих частиц», образовавшихся при взрыве четвертого энергоблока Чернобыльской АЭС. Вместе с элементами трансуранового деления в состав частиц, оказавшихся в атмосфере, вошли также органические и неорганические соединения (строительный материал, графит, церий); их распределение по близлежащим территориям происходило также разнонаправленно. Следует подчеркнуть, что оставшиеся участки земли с большой концентрацией ^{137}Cs , свидетельствуют о переносе ядерных частиц через атмосферу на обширную территорию Евразии. Данная статья не преследует цели анализа карт и характеристик распределения радионуклидов вследствие испытания ядерного оружия или же в случаях такой ядерной катастрофы, как взрыв на атомном реакторе в Чернобыле (1986 г.). Основное положение, которое хотелось бы подчеркнуть в этой связи, — это атмосферный путь распределения радионуклидов на большие расстояния. Вероятность поступления ядерных частиц в дыхательные пути человека является весьма вероятной, тем более что некоторые частицы достигали размеров 1—5 микрон (респираторный размер частиц); те же частицы, размеры которых были в пределах 20—40 микрон, задерживались в верхних отделах дыхательных путей.

Проводя исследования в 1993 году, естественно, можно судить только об отдаленных результатах воздействия радионуклидов на дыхательную систему человека. В научную группу, которая принялась за исследования отдаленных последствий Чернобыльского атомного взрыва на органы дыхания, вошли разные специалисты: врачи, физики-ядерщики, биофизики, химико-физики, морфологи различных направлений. Исследовательская программа и первые пациенты консультировались с профессором С.Буазеном (Франция).

Объектом исследования стали ликвидаторы Чернобыльской катастрофы. Наблюдаемая группа ликвидаторов состояла из мужчин, проживающих в настоящее время в г.г. Владимир и Рязань

и входящих в диспансерные группы по месту жительства. Основными критериями для отбора явились: участие ликвидаторов в спасательных работах на станции в мае — августе 1986 года; указание в анамнезе на симптомы острых ларинготрахеитов, возникших в период работы на станции; легочные симптомы последних лет. Исследовательская программа включила общеклинические, биофизические и специальные методы исследования. Из клинических методов исследования большое внимание уделили более детальному исследованию органов дыхания.

Объектом самого пристального исследовательского внимания стал альвеолярный макрофаг. Наше предположение исходило из того, что респираторные частицы могут персистировать в альвеолярных макрофагах. Альвеолярные макрофаги, полученные с помощью техники альвеолярного лаважа, подверглись многостороннему исследованию, включая физические и рентгеноструктурные — по своим методическим возможностям способные осуществить детекцию радионуклидов при их внутриклеточном расположении. На начальных этапах исследования у одного из ликвидаторов диагностирован рак легкого. В предоперационном периоде с диагностической целью была выполнена бронхоскопия и проведен альвеолярный лаваж. Последующие морфологические исследования выявили клетки аденокарциномы и инородные включения, расположенные в цитоплазме альвеолярных макрофагов. Опухоль была расценена операбельной, в связи с чем выполнена пульмонэктомия. Удаленная опухоль, близлежащая легочная ткань, лимфатические узлы были подвергнуты радиологическому исследованию. Среди клеток аденокарциномы был выявлен в значительном количестве ^{137}Cs , который не определялся в ткани, не пораженной опухолью, повышенная радиоактивность обнаружена в региональных лимфатических узлах.

Данное клиническое наблюдение оказало существенное влияние на весь дальнейший ход исследования. В предоперационном периоде был проведен лаваж и в альвеолярных макрофагах обнаружены частицы, расположенные в цитоплазме. Схожие макрофаги были получены в непосредственной близости от опухолевой ткани, содержащей ^{137}Cs . Большая схожесть альвеолярных макрофагов обнаружена при расширении контингента ликвидаторов. Второе обстоятельство, на которое обращено внимание, — это очаговый тип распределения ^{137}Cs в легочной ткани больного раком легкого. Радионуклид в большой концентрации находился среди клеток аденокарциномы и не определялся в пределах не пораженной опухолью легочной ткани. Создавалось впечатление депо-

нирования радионуклида в ткани опухоли легкого. Описываемое клиническое наблюдение касается больного, который осуществлял спасательные работы с первых дней взрыва на атомной станции, и при его анализе получены прямые доказательства депонирования радионуклидов в ткани рака легкого. Является ли это способностью аденокарциномы утилизировать имеющиеся радионуклиды или же депонирование радионуклида в локальном месте легочной ткани привело к неопластическому процессу — это вопрос, на который придется еще ответить. Группа лиц ликвидаторов, которая вошла в исследование, оказалась достаточно сложной, в первую очередь, из-за социального положения. Большинство из них курят, злоупотребляют алкоголем и у них низкооплачиваемая работа. Рабочие места ликвидаторов, как правило, характеризовались высоким уровнем запыленности. Совокупность всех этих факторов поставила перед врачами целый комплекс проблем — социальная и психологическая реабилитация, кооперация ликвидатора и врача-исследователя и врачей по месту жительства ликвидаторов. Эти сложные проблемы в какой-то степени разрешились в процессе работы. Клиническая картина наблюдаемых пациентов характеризовалась выраженными психоастеническими расстройствами, они относились к категории часто и длительно болеющих людей. Обращала на себя внимание склонность к рецидивирующим инфекционным заболеваниям дыхательных путей, часто врачи отмечали резистентность к проводимой химиотерапии. Активных жалоб на легочные симптомы больные не предъявляли, они выявились в процессе клинического осмотра и беседы. Характер легочных заболеваний включал анамнестические пневмонии, абсцесс легкого (у двух больных) и текущий бронхит. Как уже указывалось выше, одним из критериев отбора явился острый ларинготрахеит у ликвидаторов в период работы на станции. Таким образом, достаточно широкий спектр заболеваний органов дыхания был выявлен в группе ликвидаторов. Функциональное исследование органов дыхания позволило выявить обструктивные расстройства. Нарушение диффузионной способности легких свидетельствует об интерстициальном фиброзе легких. Отражением фиброза легкого явилось нарушение транспорта кислорода. Так, большая часть ликвидаторов имела снижение PO_2 до 70 мм рт.ст. Классификация респираторных заболеваний органов дыхания у ликвидаторов отражает поражение как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей. Острый период характеризовался проявлениями ларинготрахеита, в отдаленном периоде отмечалось постепенное развитие бронхита, в анамнезе —

перенесенные пневмонии, абсцесс легкого, рак легкого. Целенаправленное исследование выявило интерстициальный фиброз легких. Возможно, удельный вес заболеваний органов дыхания у ликвидаторов существенно выше, чем это приводится в национальном регистре. Особенность заболеваний органов дыхания требует целенаправленного диагностического поиска, впрочем, аналогичный подход осуществляется при большой группе заболеваний. Однако необходимо было получить прямые доказательства, что у ликвидаторов радионуклиды содержатся в органах дыхания и что они оказали этиологическую роль в развитии такого широкого спектра легочных заболеваний.

Для исследования местных защитных механизмов была использована техника альвеолярного и бронхо-альвеолярного лаважа. Объектом пристального внимания и исследования явились альвеолярные макрофаги. Они содержали элементы, характерные для курящих лиц. Так, цитоплазма приобретала желто-грязный цвет — признак, по которому дифференцируют курящего и некурящего человека. Макрофаги имели грубые функциональные нарушения, особенно это касается фагоцитоза. Часто можно было наблюдать колонизацию кокковой флоры, свободно лежащей вблизи от макрофагов. В отдельных наблюдениях был обнаружен мицелий гриба. Цитобактериоскопические исследования свидетельствовали о существенном снижении защитных механизмов легких и, как следствие этих нарушений, колонизации микробов, их ассоциаций с грибами. Полученные результаты частично объясняют склонность у наблюдаемых нами ликвидаторов к длительным и затяжным инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Предметом особого внимания и последующих исследований явились внутриплазматические частицы. Они обнаруживались более чем в 50% макрофагов, особенно в высоком проценте выявлялись в стареющих клетках, их процент снижался в популяции молодых. Было предпринято комплексное исследование, направленное на определение химического состава цитоплазматических частиц макрофагов ликвидаторов. Электронная микроскопия в сочетании с рентгеноструктурным анализом выявила достаточно сложный состав химических элементов, входящих в названные частицы. Наиболее существенным оказалось содержание таких элементов, как церий и цирконий. Названные элементы входят в металлоконструкции станции. Они были разрушены в момент взрыва и можно предположить, что при высоких температурах эти элементы вошли в состав «горячих частиц». Наиболее важным фактором является то, что ликвидаторы могли с ними

встретиться только при выполнении спасательных работ на станции. Среди радионуклидов были обнаружены цезий, стронций, рутений, диоксид урана. Данная часть работы была выполнена с альвеолярными макрофагами в двух независимых лабораториях и двумя группами исследователей, которые не были посвящены в обстоятельства научной программы.

Полученные результаты подтвердили важную функцию макрофагов в элиминации инородных частиц, которые поступили в дыхательную систему через лимфатический дренаж или непосредственно как респираторная частица, достигшая поверхности альвеол. Персистенция этих частиц происходит от макрофага к макрофагу, но из-за невозможности завершеного фагоцитоза служит своеобразным свидетелем ингаляции радионуклида. Гипотетически можно представить схему взаимоотношения радионуклидных частиц и дыхательных путей. Частицы, размеры которых превышали 10 и более микрон, задерживались в носоглотке и могли обуславливать острые воспалительные заболевания носа, фаринголарингеальной области и трахен. Врачи описали у ликвидаторов некротические ангины, часто выявлялись острые ларинготрахеиты. Радионуклидные частицы, осевшие в верхних отделах дыхательных путей, проникали в лимфатические сосуды и по ним могли распространиться на нижние отделы дыхательных путей. Барьерами нижележащих отделов дыхательных путей являются лимфатические узлы, интерстициальная ткань и плевра. Можно предполагать, что это путь депонирования радионуклидов в дыхательной системе. Радионуклидные частицы размером 1—5 микрон могли оказаться сразу в нижних отделах дыхательных путей и как инородная частица захватываться альвеолярными макрофагами. Какая-то часть радионуклидных частиц могла оказаться в интерстициальной ткани и стимулировать пролиферацию фибробластов. В литературе описаны некоторые особенности пролиферативной активности фибробластов при ионизирующем воздействии. Происходит увеличение количества тучных клеток и с ними связывают активацию цитокинов (интерлейкина-4 и гамма-интерферона), стимулирующих пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Обнаруженные диффузионные расстройства у ликвидаторов отражают процесс интерстициального фиброза. На этапе проводимого исследования они могут рассматриваться как проявления очагового интерстициального фиброза, выявленного функциональными методами и не имеющего ясных рентгенологических проявлений. Процесс образования фиброзной ткани следует рассматривать как один из этапов защиты человека

от ионизирующего воздействия. Очаговое расположение радионуклида в легочной ткани приводит к мобилизации кальциевого обмена. Фиброзное кольцо включает фосфаты кальция и в центре этого морфологического субстрата находится радионуклидная частица. Ионизирующее повреждение близлежащих участков легочной ткани, возможно, стимулирует неопластический процесс. Стремительный рост рака легкого, в какой степени зависит от депонирования радионуклида — вопрос, который требует более углубленного исследования. Мало исследована роль плевры в депонировании радионуклидов. Следует также предположить генетические изменения микроорганизмов дыхательных путей и появление штаммов, резистентных к химиотерапевтическим препаратам. Такая вероятность затрагивает весь комплекс иммунной защиты дыхательных путей: фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов, выработка секреторного иммуноглобулина А1, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, т.е. развивается иммунодефицитный синдром, вызванный депонированием в легочной ткани радионуклидов. Основными клиническими проявлениями являются бронхит, эмфизема легких, повторные пневмонии, интерстициальный очаговый фиброз легких, рак легкого.

Исследовательская программа ликвидаторов Чернобыльской катастрофы включает и разработку лечебной программы. Она построена на принципах элиминации радионуклида из дыхательных путей, снижения повреждающего его действия на легочные структуры, общих мероприятий, а также существенное место занимает факт социальной и психологической реабилитации наблюдаемого контингента ликвидаторов. Специальное внимание было уделено разработке методов активной элиминации радионуклидов. С этой целью ликвидаторы были обучены пользованию индивидуальными ингаляторами и им прописывалось ежедневное их использование. Раз в три месяца с лечебной целью проводится лаваж. В процессе этой работы были внедрены принципы программного бронхоальвеолярного лаважа. Схематично это выглядит так: в каждый долевого бронх последовательно вводится физиологический раствор в

объеме 50 мл. с последующей эвакуацией. Общее количество раствора, которое шло на проведение лаважа, достигало 800 мл. Больные ликвидаторы переносили саму процедуру лаважа удовлетворительно и вскоре отмечали субъективное улучшение в дыхании. Динамическое наблюдение за функцией дыхания отмечало положительные сдвиги в обструктивном синдроме. На последующие процедуры лаважа больные шли сознательно активно, отмечая значительное улучшение в своем состоянии. Этот факт активного позитивного воздействия на здоровье ликвидаторов играл большую роль в психологической реабилитации. Контрольные исследования альвеолярных макрофагов выявили качественные изменения. Так, меньшее количество макрофагов, содержащих в цитоплазме инородные частицы, стало регистрироваться в процессе проведения программного бронхоальвеолярного лаважа. При цитобактериоскопическом исследовании перестали регистрироваться колонии микроорганизмов. За контрольный срок наблюдаемые ликвидаторы не болели респираторными инфекционными заболеваниями. Таким образом, бронхоальвеолярный лаваж оказался методом достаточно активным в снижении интоксикационных воздействий на организм ликвидаторов.

Второе направление в лечебной программе, которое было распространено на исследовательскую группу, — это регулярный прием поливитаминов. Витаминам придается большое значение в снижении ионизирующего повреждения ткани. В комплекс поливитаминов включены витамины А, Е, комплекс В и микроэлементы. Важно было добиться понимания нашими пациентами регулярного приема витаминов и обеспечения ими. Другие методы лечения определялись индивидуальными проявлениями болезни.

В данном номере журнала читатель сможет ознакомиться с результатами конкретных исследований, вошедших в программу «Отдаленные последствия поражения органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской катастрофы».

Программа была поддержана и финансировалась Министерством науки и технической политики РФ.