

1. Действие атомной бомбы в Японии. Отчет медицинской комиссии по изучению пострадавших от атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки / Под ред. Э.Отгерсона, Ш.Уорена.— М.: Медгиз, 1960.
2. Гуськова А.К., Байсаголов Г.Д. Лучевая болезнь человека.— М.: Медицина, 1971.
3. Есинова И.К. Патологическая анатомия легких.— М.: Медицина, 1976.
4. Иванов А.Е., Курашкова Н.Н., Шиходыров В.В. Патологическая анатомия лучевой болезни.— М.: Медицина, 1981.
5. Краевский Н.А. Очерки патологической анатомии лучевой болезни.— М.: Медгиз, 1957.

6. Реброва Р.Н. Грибы рода CANDIDA при заболеваниях негрибковой этиологии.— М.: Медицина, 1989.
7. Baskin G.B. Disseminated cytomegalovirus in immunodeficient rhesus monkeys // Am. J. Pathol.— 1987.— Vol.129, No 2.— P.345—352.
8. Meyers J.D., Flournou N., Thomas E.D. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation // J. Infect. Dis.— 1986.— Vol.153.— P.478.
9. Reusser P., Fisher L.D., Buckner C.D., Thomas E.D., Meyers J.D. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment // Blood.— 1990.— Vol.75, No 9.— P.1888—1894.

Поступила 17.11.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24—008.925.467.9—074

А.Г.Чучалин, О.М.Грובהва, В.П.Черников

РАДИОНУКЛИД В ТКАНИ ЛЕГКИХ У ЛИКВИДАТОРА ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

НИИ пульмонологии МЗ России, Москва

THE PRESENCE OF THE RADIONUCLIDE IN THE LUNG TISSUE OF THE CHERNOBYL CATASTROPHE CONSEQUENCES LIQUIDATOR

A.G.Chuchalin, O.M.Grobova, V.P.Chernicov

S u m m a r y

It is well known that the inhaled dust particles are present in the cytoplasm of alveolar macrophages of the patients with pneumoconiosis during many years. Similar mechanism of long-term deposition of the radioactive dust particles in alveolar macrophages is very important especially in connection with Chernobyl events and nuclear weapon tests in the atmosphere. A man of 66 years old who took an active part in the liquidation of Chernobyl catastrophe consequences, whose irradiation dose was 24 roentgens was examined. In march 1993 during the prophylactic examination the peripheral lung tumor of the lower left lobe with the penetration into the lung root was discovered by the method of computer tomography. The certain histological features very typical for adenocarcinoma were found in the samples of the tumor. Moreover, with the help of the electron microscopy method it was found that the cytoplasm of 40% of alveolar macrophages contained large (0,5—1,0 mkm in diameter) high density particles. By X- and gamma-ray spectrometry methods a significantly high level (0,1—0,18 Bq) of ^{137}Cs was detected in all investigated samples of tumor tissue in March 1993. The increased level of ^{137}Cs in the liquidator's lung is good evidence of the long-term accumulation of radionuclide in the lung tissue.

Р е з ю м е

Для пневмокозиозов хорошо известен феномен присутствия ингалированной пыли в цитоплазме альвеолярных макрофагов спустя много лет после прекращения профессионального контакта. Подобный механизм длительного депонирования радиоактивных частиц возможен и очень важен в связи с Чернобыльскими событиями и испытаниями ядерного оружия в атмосфере. Наблюдали мужчину 66 лет, принимавшего активное участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Его официальная доза — 24 рентгена. В марте 1993 года во время профилактического обследования при помощи метода компьютерной томографии легких были выявлены признаки периферической опухоли в нижней доле слева с пенетрацией в лимфатические узлы корня легкого. В препаратах биопсии слизистой бронха были выявлены признаки, характерные для аденокарциномы. Более того, электронно-микроскопически было обнаружено, что более 40% альвеолярных макрофагов содержали в цитоплазме крупные (0,5—1,0 мкм в диаметре) оптически плотные частицы. При помощи метода рентгено- и гамма-спектрометрии было обнаружено высокое (0,1—0,18 Бк) содержание ^{137}Cs в ткани легких, удаленной во время лобэктомии в марте 1993 года. Таким образом, высокое содержание ^{137}Cs в ткани легких ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС является хорошим доказательством возможного длительного депонирования радионуклидов в бронхолегочной системе.

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в 1986 году — одно из самых крупных экологических бедствий за всю историю человечества, в результате которого были загрязнены обширные территории России. Особенностью Чернобыльской аварии является поступление в атмосферу радиоактивных аэрозолей, что определяет преимущественно легочный характер патологии у лиц, проживающих на загрязненных территориях и, особенно, у ликвидаторов аварии [1,3]. Большинство этих людей анамнестически отмечают эпизоды сухого надсадного кашля в период работ на промплощадке ЧАЭС, а в последующие годы — рецидивирующие воспалительные заболевания органов дыхания, резистентные к традиционным методам терапии. Согласно данным Бюллетеня Российского государственного медико-дозиметрического регистра, в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС принимали участие 96842 человека, граждане России, мужчины в возрасте 20—65 лет. Известно также, что до аварии среди ликвидаторов заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания на 100 тыс. составляла 1,13%, туберкулезом легких — 0,4%, случаев новообразований легких не отмечено [2]. Результаты исследований по характеру и особенностям течения болезней органов дыхания среди ликвидаторов после катастрофы до настоящего времени не опубликованы.

Вопрос об участии легких в депонировании ингалированных радиоактивных частиц недостаточно изучен. В доступной литературе имеются многочисленные исследования, посвященные изучению динамики распределения и выделения ингалированных частиц в условиях эксперимента [5]. Однако большинство этих исследований посвящено изучению динамики растворимых компонентов ингалированных аэрозолей. Особенность метеорологических условий весны и лета 1986 года, характер выполняемой ликвидаторами работы (разборка и погрузка на машины разрушенных строительных конструкций и зараженного грунта) способствовали осаждению радионуклидов на поверхность пыли. Кроме того, еще одной особенностью Чернобыльской аварии является присутствие в радиоактивных аэрозолях нерастворимых компонентов [4]. Таким образом, в результате аварии на ЧАЭС радионуклиды попадали в легкие людей, особенно ликвидаторов последствий аварии, не только в виде аэрозолей, но и на поверхности пыли. Изменения в легких и, в частности, в альвеолярных макрофагах у людей, вдыхавших радиоактивные аэрозоли, в доступной литературе не описаны. Для пневмокозиозов (силикоз, асбестоз и др.) давно описан феномен, заключающийся в обнаружении большого количества ингалированных пылевых частиц в цитоплазме альвеолярных макрофагов спустя много (иногда десятки) лет после прекращения профессиональной деятельности [8]. Подобный механизм депонирования ингалированных радиоактивных пылевых частиц особенно актуален в связи с аварией на ЧАЭС и испытаниями ядерного оружия в атмосфере.

В течение 18 лет мы наблюдали пациента К. (66 лет), страдавшего инфекционно-зависимой бронхиальной астмой легкого течения. Заболевание протекало с частыми обострениями,

которые купировались приемом салбутамола и краткими курсами ингаляций бекотида. С 27 мая 1986 года, в течение 2,5 месяца, он принимал самое активное участие в организации ликвидации аварии на промплощадке ЧАЭС. Его паспортизованная официальная доза — 24Р. Пациент находился под диспансерным наблюдением. В течение последующих 7 лет отмечалась стойкая ремиссия бронхиальной астмы, что позволило пациенту отказаться от бекотида и снизить дозу салбутамола. В марте 1993 года во время очередного диспансерного осмотра при отсутствии жалоб рентгенологически были выявлены усиление и деформация легочного рисунка, а также грубый фиброзный тяж серповидной формы в язычковом сегменте (рис.1,а,б). Компьютерное томографическое исследование подтвердило наличие периферической опухоли в язычковом сегменте и в нижней доле слева с поражением корня легкого (рис.1,в,г). Признаки поражения и метастазирования в органах брюшной полости отсутствовали. Больной был госпитализирован в ЦКБ для проведения более подробного обследования и выбора тактики лечения.

При поступлении больной жалоб не предъявлял. Состояние — относительно удовлетворительное. Правильного питания. Периферические лимфатические узлы увеличены не были. Грудная клетка в дыхании участвовала симметрично, число дыханий — 20 в минуту. Перкуторно над обоими легкими определялся легочный звук. Также над обоими легкими выслушивалось везикулярное дыхание с жестким оттенком. Хрипы отсутствовали. Тоны сердца были ритмичные, приглушенные. Пульс 80 уд./мин, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 150/80 мм рт.ст. Щитовидная железа не увеличена. Живот мягкий и безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень определялась у края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Симптом Пастернацкого был отрицательным с обеих сторон.

Анализ крови: лейкоциты $7,9 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 145г/л, среднее содержание Hb 30,8 пг, тромбоциты $249 \cdot 10^9$ /л, ретикулоциты 19%, миелоциты 0,5%, нейтрофилы: палочкоядерные 1,5%, сегментоядерные 68,5%; эозинофилы 2%, лимфоциты 22%, моноциты 5,5%, СОЭ 38 мм/ч, протромбин 104. Биохимический анализ крови: сахар 4,6 ммоль/л, общий холестерин 5,4 ммоль/л, альбумины 50,5 г/л, α_1 -глобулин 4,5%, α_2 -глобулин 12,6%, β -глобулин 13,6%, γ -глобулин 18,6%, общий белок 73,7 г/л, мочевины 5,4 ммоль/л, креатинин 93 ммоль/л, калий 4,9 ммоль/л, натрий 143 ммоль/л, билирубин общий 13 ммоль/л, АСТ 0,9 ммоль/л, АЛТ 0,8 ммоль/л, ЩФ 20,3 ммоль/л. Анализ мочи без патологии. Исследование сыворотки крови методом РНИФ позволило определить антитела к пневмококку в титре 1:16, к гемофильной палочке — 1:8, к стрептококку группы А — 1:32. Изучение сыворотки крови методом РСК не выявило антител к микроплазмам и микобактериям. Иммунологическое исследование: IgG 12,6г/л, IgA 4,44 г/л, IgM 1,64 г/л, лимфоциты 11200, Т-лимфоциты 37 — 4144%, Т-лимфоциты 70 — 2901%, В-лимфоциты — 414%.

Исследование мокроты выявило единичные атипичные клетки. Кроме того, из мокроты был выделен зеленящий стрептококк в титре 1:10, слабочувствительный к тетрациклину, линкомицину, олеандомицину.

Изучение функции внешнего дыхания выявило умеренные нарушения вентилиации, обусловленные преимущественной обструкцией мелких и средних бронхов. Проба с салбутамолом была слабоположительной.

При контрольном рентгенологическом исследовании определены описанные ранее участки уплотнений в язычковом сегменте левого легкого, а также признаки увеличения корня левого легкого.

При фибробронхоскопии были выявлены признаки диффузного двустороннего катарального бронхита умеренной степени активности, а также сужение устья левого нижнедолевого бронха. Под контролем рентгенотелевидения были проведены: бронхиальный смыв, а также браш- и прецизионная биопсия субсегментарного бронха в области визуального выбухания слизистой оболочки.

Абсолютное количество клеточных элементов в 1 мл бронхиального смыва (цитоз) не отличалось от нормы и было $0,1 \cdot 10^6$ /мл. Показатель жизнеспособности клеток, определенный в 0,1% растворе трипанового синего и эозина, составлял 76%, что также соответствует контрольным значениям [9]. Кроме того, были выявлены следующие особенности цитогаммы. 30% клеток были представлены гиперхромными элементами, формирующими комплексы (рис.2,а). Среди других клеточных элементов преобладали нейтрофильные лейкоциты (45%), количество которых было несколько выше контрольных цифр. Обращало на себя внимание

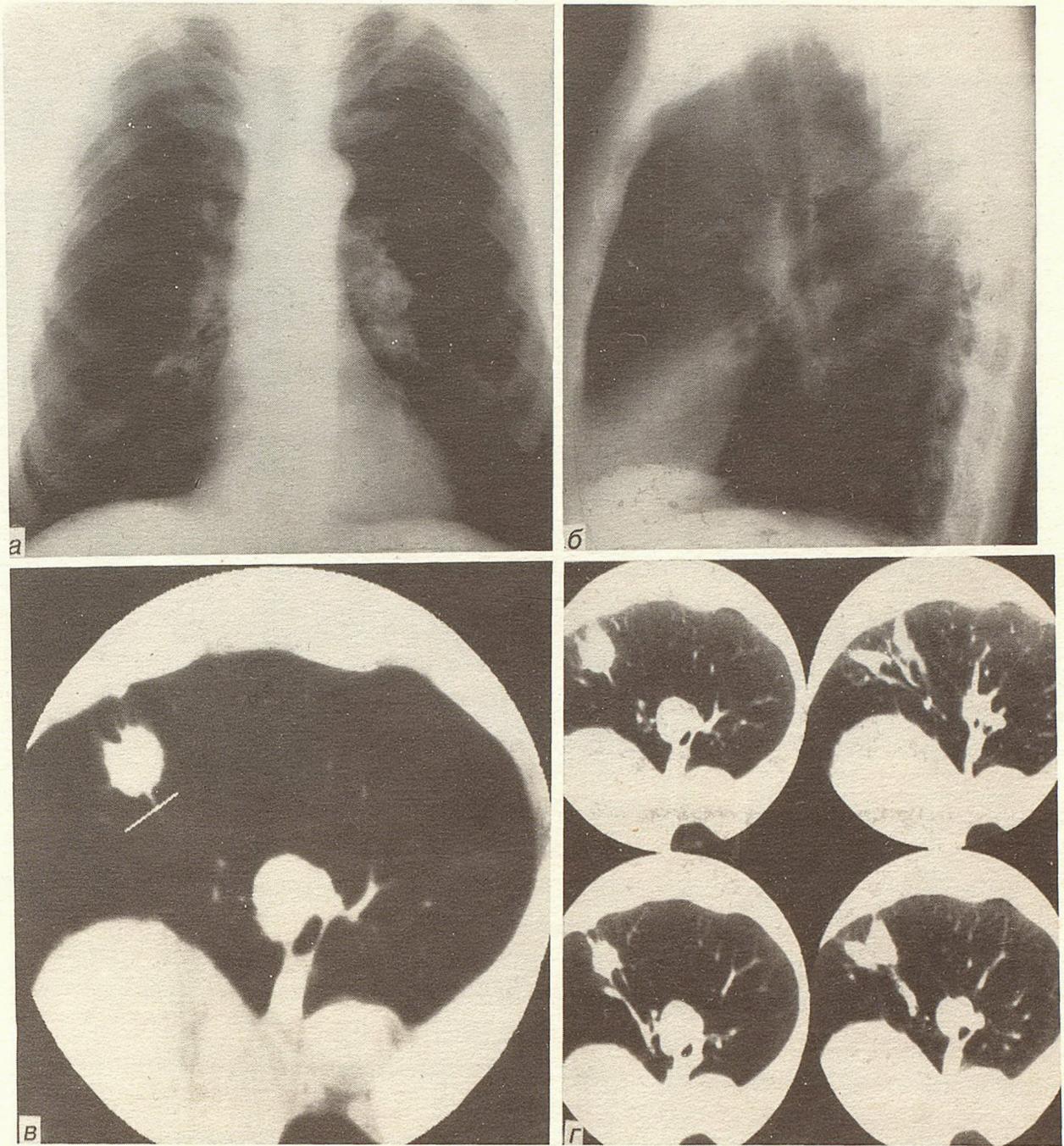


Рис. 1. Рентгенологическое и компьютерное томографическое исследования.

а,б — Обзорная рентгенограмма и боковая томограмма грудной клетки. Признаки усиления и деформации легочного рисунка в нижней доле слева. Серповидный фиброзный тяж в области корня правого легкого. *в,г* — Признаки периферической опухоли в нижней доле левого легкого.

повышение доли эозинофилов до 6% и снижение относительного количества альвеолярных макрофагов до 25%. Содержание клеток цилиндрического бронхиального эпителия в смыве не отличалось от нормы и составляло 20%. Альвеолярные макрофаги в зависимости от размера распределялись следующим образом: малые (до 10 мкм в диаметре) — 10%, средние (от 10 до 15 мкм в диаметре) — 70%, крупные (более 15 мкм в диаметре) — 20%. Кроме того, в цитоплазме 40% альвеолярных макрофагов всех размеров были обнаружены оптически плотные крупные частицы диаметром от 0,5 до 1,0 мкм. Цитобактериоскопически выявлялось небольшое количество грамотрицательных кокков в виде свободных колоний. Таким образом, умеренное увеличение доли нейтрофилов в бронхиальном смыве указывало на низкую активность воспалительного процесса в бронхах.

При электронно-микроскопическом исследовании суспензии клеток бронхиального смыва было обнаружено, что большинство

альвеолярных макрофагов имели признаки зрелых активированных клеток. Выявлялась развитая гранулярная эндоплазматическая сеть, большое число митохондрий и лизосом, а также многочисленные складки и выпячивания поверхности. Кроме того, в цитоплазме альвеолярных макрофагов были выявлены многочисленные крупные (до 1 мкм в диаметре) фаголизосомы, содержащие гетерогенный электронно-плотный материал (рис.2,б). Электронно-микроскопические характеристики других клеточных элементов смыва не отличались от описанных при контроле [7].

В мазках бреш-биопсий были найдены только многочисленные клетки бронхиального эпителия и небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов. В препаратах прецизионной биопсии субсегментарного бронха определены фрагменты опухоли, имеющей строение аденокарциномы.

Учитывая все вышеперечисленное, было решено осуществить оперативное удаление опухоли. 5.05.93 при ревизии правой

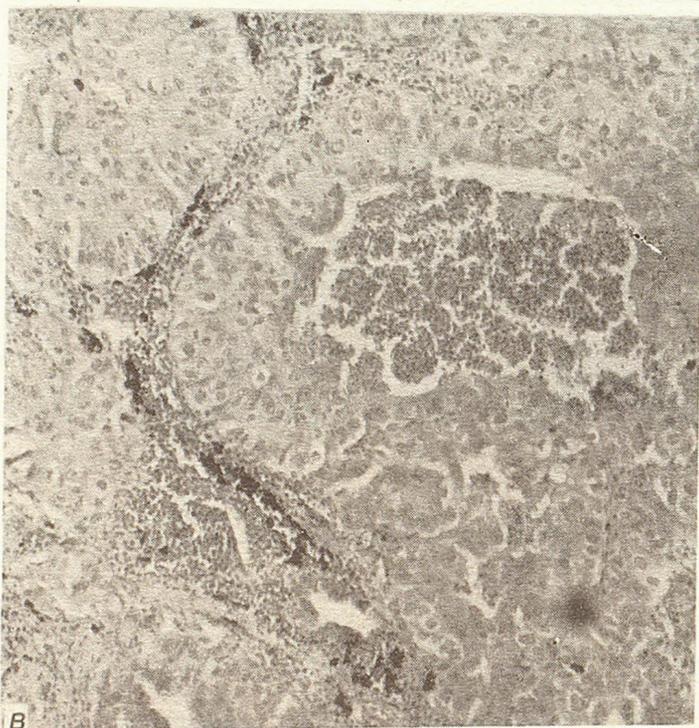
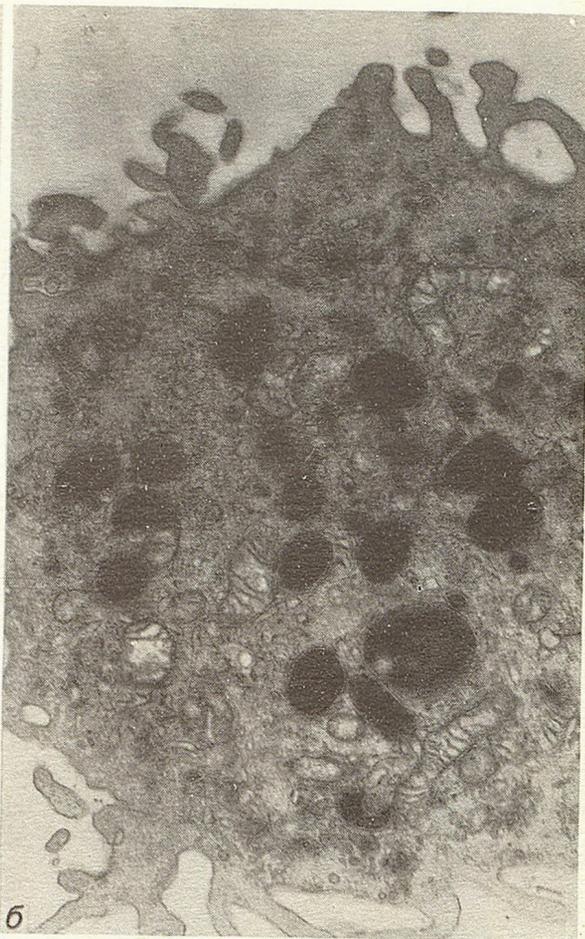
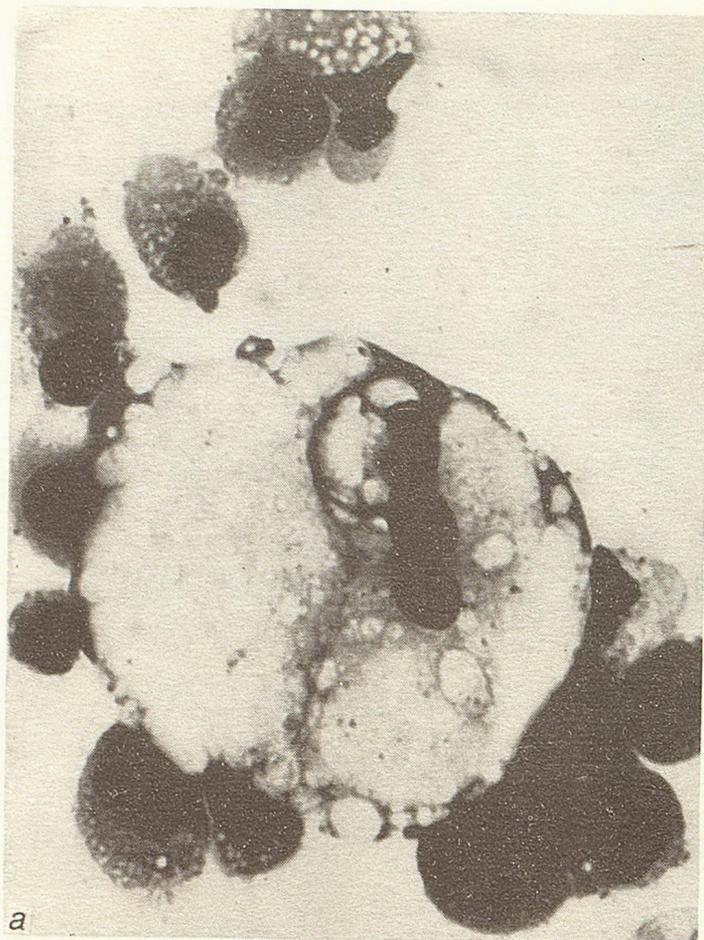


Рис. 2. Цитологическое и морфологическое исследования.

а — Мазок жидкости БАС. Комплекс атипичных клеток, представленных двумя типами элементов: гиперхромные округлые клетки, содержащие мелкие вакуоли и гигантские многоядерные клетки с большим количеством слизистого секрета в цитоплазме. Окраска по Романовскому—Гимзе. $\times 1200$.
б — Жидкость БАС. Электронно-микроскопическая фотография. Фрагмент альвеолярного макрофага. В цитоплазме большое количество лизосом, содержащих аморфный гетерогенный по электронной плотности материал, значительное количество митохондрий, развитая эндоплазматическая сеть. Многочисленные выросты цитоплазмы на поверхности клетки. $\times 17000$. *в* — Ткань легких из участка опухоли. Воздушная ткань легких замещена сосочковыми структурами аденокарциномы с участками кровоизлияний и умеренной инфильтрации лимфоцитами и нейтрофилами. По периферии сосочковых структур — отложение угольного пигмента. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

плевральной полости обнаружена большая плотная опухоль язычковых сегментов в виде конгломерата узлов размерами 10x8x8 см, которая прорастала в нижнюю долю через междолевую щель. В корне легкого и под дугой аорты определялись мягкие, не спаянные между собой лимфатические узлы размерами до 2 см. Проведена радикальная пневмонэктомия с полным удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения. Возвратный гортанный нерв под дугой аорты отпрепарирован и не поврежден. Левый главный бронх выделен у бифуркации трахеи, прошит аппаратом УДО-60. Легкое удалено. Над диафрагмой в левую плевральную полость введен клапанный дренаж.

В мазках-отпечатках как с поверхности опухоли, так и с поверхности визуально неизменных отделов нижней и верхней долей определялись многочисленные крупные пенные альвеолярные макрофаги, содержащие в цитоплазме от 4 до 20 оптически плотных частиц диаметром от 0,5 до 1,0 мкм.

При гистологическом исследовании операционного материала обнаружена умеренно дифференцированная аденокарцинома железистого строения. Опухолевая ткань содержала многочисленные участки некроза и воспалительной инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами. В строме опухоли, а также в окружающей опухоль соединительной ткани паренхимы легких диффузно располагались оптически плотные частицы, очагово формирующие целые поля (рис.2.в). Кроме того, альвеолярные макрофаги в просвете сохранившихся альвеол также содержали в цитоплазме подобные частицы. В части бронхопальмональных лимфатических узлов были обнаружены метастазы опухоли, в других — признаки реактивной фолликулярной гиперплазии. В краях резекции бронха элементы опухоли не обнаружены.

В лаборатории ядерно-физических методов контроля загрязнения сфер радионуклидами Института биофизики МЗ России на полупроводниковых спектрометрах энергией рентгеновского и гамма-излучений проведено измерение активности и состава радионуклидов в удаленном легком. Были исследованы кусочки из опухоли, лимфатического узла с метастазом и визуально неизменная легочная ткань из нижней доли левого легкого. В ткани метастазов в лимфатических узлах корня легких, паренхиме легких вблизи и вдали от опухоли выявлено присутствие ^{137}Cs в содержании 0,1 Бк/пробу, а в ткани опухоли — 0,18 Бк/пробу, что значительно превышало допустимые фоновые значения.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан на амбулаторное лечение через 30 дней после операции. Вопрос о необходимости химио- и лучевой терапии решено обсудить после наблюдения за пациентом в амбулаторных условиях.

Таким образом, наблюдаемый нами феномен обнаружения повышенного содержания ^{137}Cs в легких спустя 7 лет с момента неоднократных эпизодов ингаляции радиоактивных частиц является доводом в пользу сделанного нами предположения о депонировании в легких радионуклидов. H.L.Muller и соавт. в условиях экспериментальных моделей обнаружили, что подавляющее большинство ингалированных радиоактивных частиц U и Pu длительно остается в структурах легких и только незначительная часть концентрируется в других органах [6]. При этом суммарная радиоактивность поверхности трахеи значительно ниже, чем

радиоактивность поверхности мелких бронхов. После морфологического исследования легких стало ясно, что суммарная радиоактивность эпителиальной поверхности бронхов формировалась за счет частиц ^{239}Pu , располагавшихся в просветах перибронхиальных альвеол.

Мы продолжаем исследование физико-химических и структурных характеристик этих инородных включений в макрофагах легких и надеемся, что это позволит сформулировать диагностические критерии радиационной пневмопатии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения, проживающего на загрязненных территориях. Этим сообщением мы хотели бы начать обсуждение вопроса об участии альвеолярных макрофагов в процессах фагоцитоза и депонирования в легких радиоактивной пыли и композиционных материалов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бугаев В.Н., Трескунова Т.В., Божко Е.И. Уровень и причины смертности среди детей, проживавших в УССР и подвергшихся воздействию радиоактивных аэрозолей, в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР.— 1991.— N 8.— С.12—15.
2. Материалы Российского гос. медико-дозиметрического регистра // Радиация и риск.— М.; Обнинск, 1992.— Вып. 1.— С.120—125.
3. Возьянов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А., Музий М.Я. Расстройство иммунитета и усиление синдрома страха у жителей г.Киева // Врач. дело.— 1991. N 11.— С.14—17.
4. Сухоручкин А.К. Определение смеси радионуклидов Чернобыльского выброса в легких человека // Радиобиология.— 1992.— Т.32, N 2.— С.163—171.
5. Biological Effects of Inhaled Radionuclides (Ann. ICRP. Publ. 31)— Oxford: Pergamon Press, 1979.
6. Muller H.L., Drosselmeyer E., Hotz G. et al. Behaviour of spherical and irregular (U,Pu) $_2$ particles after inhalation or intratracheal instillation in rat lung and during in vitro culture with bovine alveolar macrophages // Int. J. Radiat. Biol.— 1989.— Vol.55, N 5.— P.829—842.
7. Normand C., Cornu L., Wallaert D. et al. Etude ultrastructurale des cellules recoltées par lavage broncho-alveolaire dans la silicose et la pneumoconiose du mineur de charbon: correlation avec les caracteristiques cliniques de la maladie // Coll. INSERM.— 1987.— N 155.— P.99—108.
8. Voisin C., Wallaert B. Empoussierage professionnel et bronchopneumopathie chronique obstructive (de l'approche etiopathogenique au probleme de reparation en milieu minier) // Bull. Acad. Nat. Med.— 1992.— Vol.176, N 2.— P.243—252.
9. Wallaert B., De Vuyst P., Israel-Biet D. Le lavage broncho-alveolaire (des aspects techniques aux regles d'interpretation) // Rev. Mal. Respir.— 1992.— Vol.9.— P.39—56.

Поступила 17.11.93