

УДК 612.018

Оценка эндокринных изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Н.М. Оганесян¹, А.Г. Карапетян¹, В.С. Григорян²

¹Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА

²Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, радиационный и возрастной факторы

Прошло более 30 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС. Предполагалось, что основные последствия воздействия на ликвидаторов будут обусловлены влиянием радиоактивного йода и цезия, а основным органом-мишенью будет щитовидная железа (ЩЖ) [6]. При радиационном воздействии большую роль играет степень выраженности гипотиреоза. Это определяет большой захват радиоактивного йода гиперплазированной ЩЖ, следовательно, увеличение поглощенной дозы облучения. Резюмируя данные многих авторов, Orginazzi [12] подчеркивал, что для появления нарушений функции ЩЖ не существует нижнего порога облучения.

Гормоны обладают высокой биологической активностью и способны даже в малых концентрациях оказывать значительное влияние на обмен веществ в клетках и через него на функции систем и органов, массу тела и т.д. Благодаря тесному взаимному влиянию и контролю железы внутренней секреции образуется единая эндокринная система. Поэтому повышение или снижение содержания гормона в организме может возникать в том числе в результате нарушения регуляции со стороны других систем [3]. В связи с этим важным представляется оценка гормональных нарушений у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС, поскольку процент заболеваемости у них по всем классам превышает контрольные (мужчины, не имевшие контакта с ионизирующими излучениями – ИИ).

Целью настоящего исследования явилось выявление эндокринных нарушений у ликвидаторов в зависимости от радиационного и ряда нерадикационных факторов в раннем и отдаленном поставарийном периоде.

Материал и методы

На диспансерном учете в Научном центре радиационной медицины и ожогов МЗ РА с 1986г. состоят более 2500 лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Все ликвидаторы ежегодно проходят клинико-лабораторное обследование (исследования биохимических, иммунологических и эндокринологических показателей крови и др.).

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС были исследованы следующие гормоны: тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3), тиреотропный (ТТГ), аденокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ) гормоны, пролактин, фолликулостимулирующий (ФСГ, фоллитропин), лютеинизирующий (ЛГ), кальцитонин и паратгормон, кортизол и тестостерон (с помощью комплекса стандартных унифицированных тестов [3]).

Для проведения статистического системного анализа данных ликвидаторы были разделены по возрасту (год рождения: 1930-1940гг., 1941-1950гг., 1951-1960гг.) на 3 группы, которые в свою очередь были подразделены на 3 подгруппы по дате пребывания в зоне аварии (для выявления влияния радиационного фактора).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью статистических пакетов: SPSS, MedCalc, StatSoft [2,9].

Результаты и обсуждение

Непосредственно после аварии при первичном врачебном обследовании ликвидаторов, принимавших участие в работах на ЧАЭС в 1986г. у 22,4% обследованных была выявлена гиперплазия ЩЖ I-II степени без нарушения функций. Это, по-видимому, не имеет отношения к воздействию радиации, так как полученная ликвидаторами доза внешнего облучения не способна вызвать существенных морфологических изменений ЩЖ за такой короткий срок. Выявленная при осмотре больных гиперплазия ЩЖ, по-видимому, была обусловлена наличием зубной эндемии и, очевидно, имела место и до аварии на Чернобыльской АЭС, и только тщательное врачебное обследование позволило ее выявить.

За более чем 30 лет, прошедших с момента Чернобыльской аварии, наблюдается повышение уровня эндокринных заболеваний у участников ликвидации ее последствий. К 2017г. процент заболеваемости по этой системе у армянских ликвидаторов составил 16,2% (рис.1). На рис. 1 представлена кривая экспоненциальной регрессии и соответствующая ей формула ($y=0.2849e^{0.1256x}$, где x – количество лет, пройденных со дня аварии, а y – % заболеваемости), позволяющая не только описать уровень эндокринных заболеваний в динамике, но и прогнозировать его дальнейшее повышение. В структуре эндокринных заболеваний у ликвидаторов наблю-

даются не только болезни ЩЖ (эутиреоз, диффузный и узловой зоб, гипотиреоз), но и сахарный диабет II типа, нарушение половой функции и др.

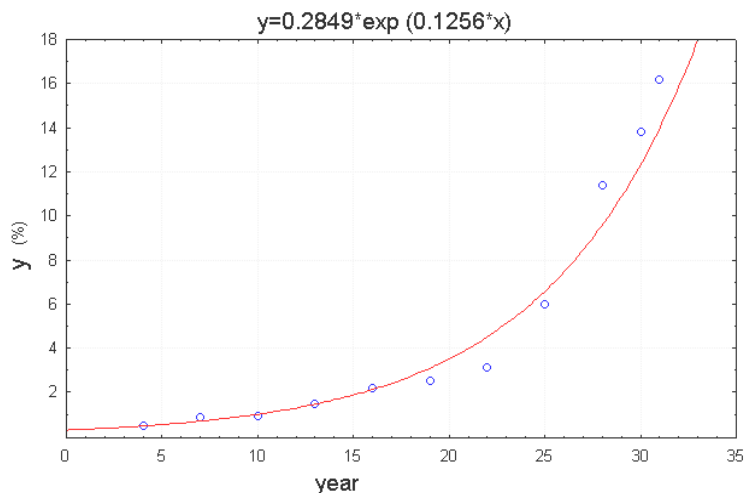


Рис. 1. Динамика эндокринных заболеваний у ликвидаторов

В результате воздействия радиоактивного йода на ЩЖ наблюдается изменение функциональной активности тиреоидной системы. Для оценки гормонального спектра проводится определение ТТГ, общего T_4 , общего T_3 и свободных фракций T_3 и T_4 [4].

Для оценки динамики изменения показателей T_3 , T_4 и ТТГ на протяжении более чем 30 лет исследования мы применили регрессионный анализ, получив формулы $T_3=1.47-0.014x$; $ТТГ=2.93-0.09x$; $T_4=121.7-0.52x$, где x – годы, прошедшие после аварии. 95% доверительный уровень охватывает все значения этих показателей. Исходя из формул, можно заключить, что происходит постепенное снижение этих 3 показателей, и прогнозировать дальнейшее уменьшение этих показателей по крайней мере в ближайшие 3-5 лет.

Известно, что характер изменений, происходящих в организме при избытке или недостатке гормонов ЩЖ, зависит от пола и возраста. Поэтому динамика изменения показателей тиреоидных гормонов у ликвидаторов представлена в следующих возрастных категориях: год рождения ликвидаторов 1930-1940гг., 1941-1950гг., 1951-1960гг., 1961-1970гг. Хотя статистически значимых различий в этих группах не было найдено, тем не менее тенденция к повышению тироксина и трийодтиронина и к понижению ТТГ с возрастом четко прослеживается.

Спустя год после возвращения ликвидаторов из аварийной зоны, прослеживалась тенденция, свидетельствующая о некоторой дозовой зависимости. Поэтому было решено использовать метод дисперсионного факторного анализа, дающего возможность разложить варьирование изу-

чаемого объекта на доли влияния радиационного и возрастного факторов. Нам удалось выявить доли влияния радиационного и возрастного факторов на изменение показателей T_3 , T_4 и ТТГ в динамике, на протяжении всех лет исследования.

Проведенный факторный анализ показал, что у ликвидаторов, работавших на реакторе непосредственно после аварии, имело место наибольшее повышение функции ЩЖ. Воздействие радиационного фактора на повышение этих 3 показателей проявлялось по-разному. Повышение радиационного фактора на показатель T_3 наблюдалось с 1988г. и продлилось до 1992г. Далее отмечен спад радиационного и повышение возрастного факторов, что согласуется с литературными данными [7,8]. Доли влияния радиационного фактора на T_4 и ТТГ с первого года послеаварийного периода имели достоверные значения (54,8% и 73,04% соответственно). Пик у T_4 наметился в 1990г. и далее происходило неуклонное снижение этого показателя. Более высокое значение доли влияния радиационного фактора на ТТГ сменилось резким спадом в следующие 2-3 года, затем наблюдалось повышение его значения до уровня 54,28%. Далее радиационный фактор плавно уменьшался, уступая возрастному фактору. В режиме «стек цветов» (рис.2) четко видно, что для этих 3 показателей в первые годы после аварии превалировало влияние радиационного фактора, а по прошествии лет возраст стал играть главенствующую роль.

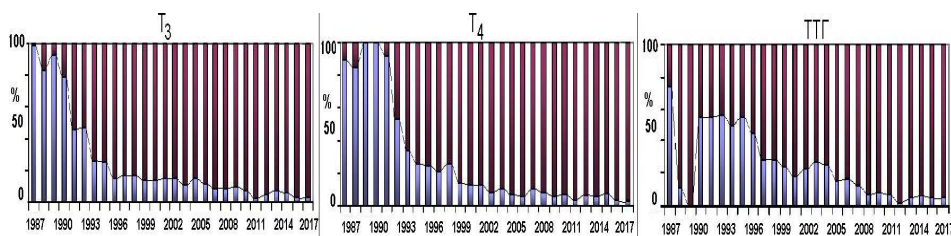


Рис. 2. Доли влияния радиационного и возрастного факторов на показатели T_3 , T_4 и ТТГ в режиме «стек цветов»

Наблюдаемые в течение первых месяцев после аварии изменения тиреоидной системы у ЛПА можно охарактеризовать как состояние эутиреоидной гипертироксинемии – повышение уровня общего тироксина в крови без клинических признаков гипертиреоза, которое с течением времени постепенно снижалось.

Изменения содержания в крови тиреотропина, не соответствующие закономерностям «обратной связи», свидетельствуют о наличии других, кроме тиреоидного, путей воздействия факторов аварии на тиреоидную систему. «Волну гипертироксинемии» через несколько месяцев после аварии можно интерпретировать как одно из проявлений эндокринной дезадаптации.

Уровень ТТГ отражает как состояние тиреоидной функции, так и гипоталамо-гипофизарной системы [4]. Тем не менее принято оценивать этот показатель в сочетании с изменениями T_3 и T_4 . Поэтому, чтобы оценить степень взаимовлияния этих показателей, был проведен мультирегрессионный анализ между показателями T_3 , T_4 и ТТГ в раннем и отдаленном периодах. Получены формулы регрессии $Z=3.25-0.136x-0.001y$ в раннем поставарийном периоде и $Z=2.29+0.681x-0.004y$ в отдаленном периоде, где соответственно x – T_3 , y – T_4 , а Z – ТТГ (рис. 3).

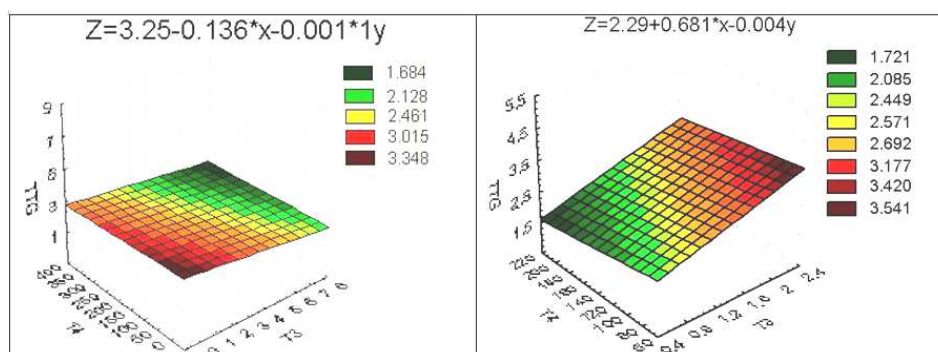


Рис. 3. Взаимовлияние T_3 , T_4 , ТТГ в раннем и отдаленном периодах после аварии

Был исследован также показатель свободного T_4 – часть тироксина, циркулирующая в крови в свободном, не связанном с белками состоянии. Именно эта фракция T_4 обеспечивает метаболическую активность гормона, т.е. влияет на клетки различных органов. Повышение содержания свободного T_4 отмечается при гипертиреозе – состоянии, при котором происходит усиленный синтез гормонов щитовидной железы. Согласно литературным данным, к уменьшению концентрации свободного тироксина могут приводить заболевания надпочечников с повышенным выбросом кортизола, а также значительный дефицит йода в организме. К сожалению, у нас этот показатель исследовался только в последние годы и не было возможности проследить динамику его изменения (среднее значение указано в таблице). В отдаленном поставарийном периоде наблюдается снижение уровня свободного тироксина – гипотиреоз. Нередко дефицит свободного T_4 связан с тиреоидитом – воспалительным заболеванием ЩЖ, в основе которого лежит инфекционный или аутоиммунный процесс.

Таблица

Изменение эндокринологических показателей в раннем и отдаленном поставарийном периоде

Показатели	Норма	Ранний период	Отдаленный период
Кальцитонин	10,0±1,3 пг/мл	18,08±3,75	9,587±2,497
Паратгормон	42,2±10,2 пг/мл	68,082±16,31	42,79±8,41
Прогестерон	3,81±0,26 нмоль/л	7,95±1,9	3,625±0,185
Тироксинсвязывающий глобулин	19,67±2,35 мкг/мл	12,475±2,63	18,19±0,37
Соматотропный гормон	1,01±0,02 нг/мл	1,3±0,21	1,1±0,57
Свободный T ₄	20,5±4,5 пмоль/л		15,1±3,4
Кортизол	470,1±28,2 нмоль/л	701.65±151.65	683.74±22.85
АКТГ	12,9±2,8 пг/мл	32,79±10,26	17,92±0,798
Пролактин	182,5±8,2 ммбета/л	183,3±11,42	149,49±12,44
Тестостерон	22,75±1,38 нмоль/л	20,78±3,01	18,06±2,059

Институтом клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН [10] была предложена стандартная схема диагностики гипотиреоза, которую мы представили в виде алгоритма модели (рис. 4). Согласно этому алгоритму, к концу исследований у ликвидаторов намечается тенденция к вторичному гипотиреозу, что можно объяснить наложением таких составляющих, как возрастные изменения, влияние эндемичного и радиационных факторов и др.

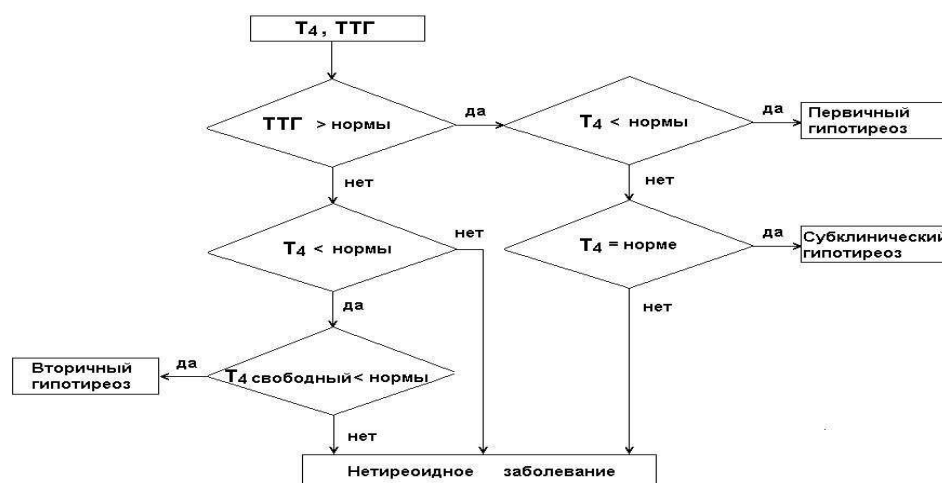


Рис. 4. Алгоритм диагностики гипотиреоза

Условия труда ЛПА в период с 1986-1987гг. были сопряжены с высокой степенью риска переоблучения и требовали максимальной концентрации физических и нервно-психических сил организма. Это приводило к быстрому переутомлению и нередко являлось причиной срыва компенсаторных возможностей нейроэндокринного аппарата у отдельных лиц. Процесс адаптации к стрессовым условиям требовал дополнительных энергетических затрат, которые обеспечиваются за счет повышения продукции АКТГ и кортизола [5,11].

При исследовании концентрации гормонов надпочечников в группе ЛПА и контрольной группе в 1987г. и спустя 5 лет после чернойбыльской аварии выявлено, что хотя средняя концентрация кортизола в обеих исследуемых группах (контроль и ЛПА) находилась в диапазоне нормальных значений, в раннем поставарийном периоде наблюдалась тенденция к повышению ее у ЛПА и ее значение достоверно отличалось от контрольной ($p < 0,05$). Значение АКТГ в раннем поставарийном периоде значительно (достоверно) отличалось от нормы (таблица). К отдаленному периоду различия между значениями АКТГ и кортизола у ЛПА и контрольной группы стали незначительными. И несмотря на относительную нормализацию уровней этих гормонов в отдаленном периоде, на всем протяжении исследований сохранялась прямая корреляционная связь между этими показателями ($r = 0,998$), что вполне согласуется с мнением о том, что секреция кортизола стимулируется АКТГ.

Поскольку в раннем постчернобыльском периоде заметна как дозовая (различие от года пребывания в зоне), так и возрастная зависимость изменения концентрации кортизола, мы попытались выявить доли влияния этих 2 факторов на изменение этого показателя с использованием дисперсионного факторного анализа и сравнить их с показателями, полученными в отдаленном поставарийном периоде.

В отдаленном периоде оба фактора утрачивают свое влияние на изменение концентрации кортизола. Процент долей влияния обоих факторов к концу исследований уменьшился больше, чем вдвое (радиационный – с 39,2 до 5,8%, возрастной – с 45,6 до 20,1%). Видимо, здесь срабатывают иные механизмы влияния на этот показатель.

Как видно из таблицы, в раннем поставарийном периоде наблюдалось повышение показателей кальцитонина, паратгормона, прогестерона, соматотропина. Наблюдалось повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина.

В таблице приведены также результаты изменений показателей пролактина и тестостерона у ликвидаторов в раннем и отдаленном поставарийном периодах. Как видно из представленных данных, значения обоих показателей к концу исследований значительно ниже контрольных. Заниженность уровня показателей может быть объяснена уже переходом в

другую возрастную категорию (так как при физиологическом старении происходит постепенное снижение уровня половых гормонов).

В работе проведена оценка изменений эндокринологических показателей с применением методов системного анализа.

Проведенные многолетние исследования выявили, что происходит постепенное снижение T_3 , T_4 и ТТГ. Полученные формулы регрессии дают возможность прогнозировать дальнейшее уменьшение этих показателей по крайней мере в ближайшие 3-5 лет. Проведенный нами дисперсионный факторный анализ показал, что в первые годы после аварии преобладающее влияние на изменение этих показателей оказывал радиационный фактор, но по прошествии 30 лет доля влияния возрастного фактора стала более значимой.

Согласно алгоритму диагностики гипотиреоза, к концу исследований у ликвидаторов намечается тенденция к вторичному гипотиреозу, что можно объяснить наложением таких составляющих, как возрастные изменения, влияние эндемического фактора и влияние радиационных факторов.

При исследовании концентрации гормонов надпочечников в группе ЛПА и контрольной группе в 1987г. и спустя 5 лет после чернобыльской аварии выявлено, что хотя средняя концентрация кортизола в исследуемых группах находилась в диапазоне нормальных значений, в раннем поставарийном периоде наблюдалась тенденция к повышению ее у ЛПА, и ее значение достоверно отличалось от контрольной ($p < 0,05$). Значение АКТГ в раннем поставарийном периоде значительно отличалось от контрольного, а к отдаленному периоду различия между значениями АКТГ и кортизола у ЛПА и контрольной группы стали незначительными. И несмотря на нормализацию уровней этих гормонов в отдаленном периоде, на всем протяжении исследований сохранялась прямая корреляционная связь между этими показателями ($r = 0.998$), это вполне согласуется с мнением, что секреция кортизола стимулируется АКТГ.

В отдаленном периоде происходит тенденция к нормализации, но некоторая заниженность уровня показателей может быть объяснена уже переходом в другую возрастную категорию, так как при физиологическом старении происходит постепенное снижение уровня половых гормонов.

Поступила 02.07.18

ՉԱԷԿ-ի վրարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած լիկվիդատորների ներգատիչ փոփոխությունների գնահատում

Ն.Մ. Հովհաննիսյան, Ա.Գ. Կարապետյան, Վ.Ս. Գրիգորյան

Հետազոտության նպատակն է ՉԱԷԿ-ի վրարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած լիկվիդատորների ներգատիչ փոփոխու-

թյունների հայտնաբերումը և գնահատումը ճառագայթային և ոչ ճառագայթային գործոնների ազդեցության՝ վաղ և հեռահար հետվթարային ժամանակահատվածում, ինչն իրականացվում էր համակարգային վերլուծության մեթոդների միջոցով:

Հրատարակվել են մի շարք գիտական աշխատանքներ՝ նվիրված ներզատիչ համակարգում խանգարումների հայտնաբերմանը ճառագայթման բարձր դոզաների դեպքում, իսկ ներզատիչ փոփոխությունների վրա փոքր դոզաների ազդեցությունը քիչ է ուսումնասիրված: Այդ պատճառով լիկվիդատորների ներզատիչ համակարգի փոփոխությունների դերն օրգանիզմում կենսաճառագայթային ներգործության զարգացման դեպքում գիտական հետաքրքրություն է ներկայացնում:

Կոռելյացիոն, դիսպերսիոն, ռեգրեսիոն վերլուծությունների արդյունքները ներկայացված են հոդվածում: Ներկայացված է նաև հիպոթիրեոզի մոդելը, որի համաձայն հեռահար ժամանակահատվածում լիկվիդատորների մոտ նկատվում է երկրորդական հիպոթիրեոզի միտում, ինչը ռադիացիոն, տարիքային և էնդեմիկ գործոնների համակցության հետևանք է:

Evaluation of Endocrine Changes in Liquidators of Chernobyl Nuclear Power Station

N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan, V.S. Grigoryan

The aim of the current research was the detection and assessment of endocrine dysfunctions of disaster fighters of Chernobyl nuclear power plant catastrophe depending on radiation and non-radiation factors in the early and distant post-disaster periods with the help of system analysis methods. One can come across works dedicated to the study of endocrine dysfunctions of organisms exposed to a high level of radiation, but there are not enough data about the changes in endocrine indices in the case of low level radiation. This is the reason why it is of interest to find out the role of endocrine indices in the development of radiobiological effects in the case of low dosage exposure with the help of system analysis methods in disaster fighters of Chernobyl nuclear power plant catastrophe (liquidators). The results of correlation, dispersion and multi regression analyses of endocrine indices are presented in the study. The hypothyroidism model is presented. According to this algorithm, by the end of researches at liquidators the tendency to secondary hypothyroidism is planned, that is possible imposing of such components as: age changes, influence of endemic and radiating factors.

Литература

1. *Акмаев И.Г.* Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной. Успехи физиол. наук, 1996, т.27, 2, с.3-20.
2. *Вуколов Э.А.* Основы статистического анализа, М., 2004.
3. *Лившиц В.А., Сидельникова В.И.* Медицинские лабораторные анализы. М., 2000.
4. *Никифоров А.М.* Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. СПб., 2002.
5. *Паиков А.А., Лялин А.И.* Системные механизмы дезадаптации и реадaptации человека в ситуации экзогенного стресса, возможные пути оказания помощи. Мат. IV Международной конференции «Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф». Минск, 1997.
6. *Романенко А.Е., Тронько Н.Д., Марков В.В.* Радиационная медицина в объективной оценке последствий Чернобыльской катастрофы. Международный журнал радиационной медицины, 2000, 1(5), с.3-25.
7. *Садвакасова Г.Е.* Возрастно-половые особенности параметров щитовидной железы у жителей Центрального Казахстана. Здоровоохранение Казахстана. Алматы, 1996, 2, с.27-28.
8. *Сейсембеков Т.З., Аканов Б.К., Садвакасова Г.Е.* Современные проблемы экологии Центрального Казахстана: Мат. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию КaргУ им.Е.А.Букетова. Караганда, 1996.
9. *Славин М.Б.* Методы системного анализа. М., 1989.
10. *Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхарибова Ф.М., Мазурина Н.В.* Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Метод. рук-во для врачей. М., 2002.
11. *Чаяло П.П.* Метаболические пострadiационные нарушения как основа развития нестохастических соматических последствий облучения. Мат. международной конференции «Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы», Киев, 1998.
12. *Orginazzi J.* Tempo med., 1986, 229, p.19-29.