

О.М. Коваленко,
В.А. Тугучов,
О.А. Степаненко

Науковий центр радіаційної
медицини АМН України,
м. Київ

Зміни гормональної регуляції процесів формування і резорбції кісткової тканини у ліквідаторів катастрофи на ЧАЕС з високими дозами радіаційного опромінення у віддалені терміни після катастрофи.

Повідомлення 2

Long-term changes in the hormonal regulation of the bone tissue formation and resorption in participants of Chernobyl accident clean-up with high radiation exposure doses.

Communication 2

Цель работы: Анализ изменений концентрации гормонов, которые прямо или опосредованно влияют на метаболические процессы в костной ткани, и определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у участников ликвидации последствий катастрофы (УЛПК) на ЧАЭС, получивших высокие дозы ионизирующего облучения, в отдаленные сроки (2002–2005 гг.) после катастрофы.

Материалы и методы: Обследованы УЛПК на ЧАЭС, возраст которых на момент обследования находился в диапазоне 35–74 года (в среднем $52,0 \pm 0,5$ года), их поглощенные дозы были в пределах 0,5–7,1 Гр. Пострадавшие разделены на две группы: реконвалесценты острой лучевой болезни с поглощенной дозой от 1,0 до 7,1 Гр (69 человек); лица с поглощенной дозой от 0,5 до 1,0 Гр (256 человек). У них изучены базальные концентрации в плазме крови паратирин, кальцитонина, кортизола, инсулина, общего кальция, неорганического фосфора и магния. Всем обследованным с помощью ультразвукового денситометра Achilles⁺ производства Lunar Corp. (США) определяли МПКТ пяточной кости.

Результаты: Выявлено значительное снижение в плазме крови уровня паратирин и повышение кальцитонина на фоне умеренно повышенной концентрации кортизола. Концентрации исследованных макроэлементов (кальция, фосфора и магния) у всех УЛПК сохранялись в пределах нормы. Почти у каждого третьего УЛПК наблюдалось снижение МПКТ (остеопенический синдром), а его выраженная форма — остеопороз регистрировался в 6 % случаев.

Выводы: У УЛПК с высокими поглощенными дозами в отдаленном периоде сохраняются системные гормональные сдвиги, которые могут оказывать влияние на процессы формирования и резорбции костной ткани как в направлении развития остеопенического синдрома, так и сохранения МПКТ. Выявлено ускоренное старение костной ткани у УЛПК по сравнению с таковым у мужского населения Украины. Состояние МПКТ не зависит от величины поглощенной дозы, возраста обследованных УЛПК и концентрации определявшихся гормонов.

Ключевые слова: участники ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС, гормональная регуляция, минеральная плотность костной ткани, остеопения.

Objective: To analyze the changes in the concentration of the hormones which directly or indirectly influence the metabolic processes in the bone tissue, to determine bone mineral density in the participants of Chernobyl accident clean-up exposed to high doses of ionizing radiation at long terms (2002–2005) after the accident.

Material and Methods: The study involved the participants of Chernobyl accident clean-up who at the moment of the study aged 35–74 (mean 52.0 ± 0.5) with absorbed doses ranging from 0.5 to 7.1 Gy. The participants were divided into two groups: 1) those survived acute radiation sickness with absorbed dose of 1.0–7.1 Gy (69 persons); 2) persons with absorbed dose ranging from 0.5 to 1.0 Gy (256 persons). Basal blood plasma parathyrin, calcitonin, cortisol, insulin, total calcium, inorganic phosphorus and magnesium concentrations were studied. All patients were determined mineral density of the calcaneal bone using ultrasound densitometer Achilles⁺ (Lunar Corp., USA).

Results: A considerable reduction of blood plasma parathyrin and increase in calcitonin level were noted against a background of moderately increased cortisol concentration. The concentration of the studied macroelements (calcium, phosphorus, and magnesium) was within the normal levels in all subjects. Every third subject had decreased bone mineral density (osteopenic syndrome), its pronounced form, osteoporosis, was registered in 6% of cases.

Conclusion: Systemic hormonal shifts which can influence the processes of forming and resorption of the bone tissue both in the direction of osteopenic syndrome and normal bone mineral density are present in the participants of Chernobyl accident clean-up with high exposure doses at long terms of the accident. Increased aging of the bone tissue in the participants of the clean-up vs the male population of Ukraine was revealed. The state of bone mineral density does not depend of the absorbed dose, age, and the concentration of the studied hormones.

Key words: participants of Chernobyl accident clean-up, hormonal regulation, bone mineral density, osteopenia.

У повідомленні 1 [1] показано, що в найближчі роки після катастрофи (1987–1992) в учасників ліквідації наслідків катастрофи (УЛНК) на ЧАЕС з високими поглинутими дозами (0,5–7,1 Гр) відбулися системні гормональні зрушення, одні з яких негативно, а інші позитивно впливали на процес кісткоутворення. Припускалося, що ці зміни ендокринного гомеостазу адаптаційно-компенсаторного характеру в перспективі можуть мати певну еволюцію і позначитись на стані мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). З огляду на це, метою даної роботи став аналіз змін концентрації гормонів у сироватці крові, що прямо або опосередковано впливають на метаболічні процеси в кістковій тканині, та визначення МЩКТ в осіб, які отримали високі дози іонізуючого опромінення внаслідок катастрофи на ЧАЕС, у віддалені терміни (через 18–19 років).

Методика дослідження

Протягом 2002–2005 рр. у чоловіків — УЛНК, віком 21–49 років на час катастрофи, визначалися концентрації паратгормону (ПТГ), кальцитоніну (КТ) (BIOSOURCE), кортизолу (Cea-Ire-Sorin), інсуліну (рио-ИНС-ПГ ¹²⁵I), загального кальцію, неорганічного фосфору та магнію в сироватці крові. У 325 УЛНК віком від 35 до 74 років на момент обстеження (в середньому $52 \pm 0,5$ року) за допомогою ультразвукового денситометра Achilles⁺ виробництва Lunar Corp. (США) визначали МЩКТ п'яткової кістки. Серед потерпілих гостру променеви хворобу (ГПХ) I ст. тяжкості перенесли 44 пацієнти, II ст. — 20, III ст. — 5. Реєстрували індекс міцності (ІМ) кістки, який є емпіричним коефіцієнтом і відображає стан губчастої кісткової тканини обстежених відносно показників дорослої людини віком 20 років. За допомогою програмного забезпечення денситометра знаходили Т-індекс, що показує, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється ІМ пацієнта від норми для людини 20-річного віку тієї ж статі та національності.

Для дослідження залежності виявлених змін від ступеня тяжкості опромінення всі обстежені були розподілені на дві групи: реконвалесценти ГПХ з дозами опромінення від 1,0 до 7,1 Гр (69 осіб); потерпілі з дозами опромінення в діапазоні від 0,5 до 1,0 Гр (256 осіб). При клінічному обстеженні у 100 % пацієнтів були діагностовані різні захворювання органів травлення (хронічний гастродуоденіт, холецистоангіохоліт, жовчнокам'яна хвороба, хронічний гепатит, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний коліт); у переважної більшості пацієнтів (88 %) виявлені судинні захворювання (гіпертонічна хвороба I–III ст., дисциркуляторна енцефалопатія I–III ст., хронічна мозкова судинна недостатність, ішемічна хвороба серця); нейровегетативні та психоемоційні розлади (вегетосудинна дистонія, цереброваскулярний, психоорганічний та астеноневротичний синдроми) визначались у 79 % випадків; дегенеративно-дистрофічні захворювання опорно-рухового апарату (остеохондроз хребта, деформівні артрози) — у 44 %; захворювання органів дихання (хронічний обструктивний та необструктивний бронхіт, бронхіальна астма) — у 30 %. Контрольну групу склали практично здорові люди, що не мали контакту з іонізуючим випромінюванням. Для статистичного аналізу використовували програму Statistica (StatSoft Inc., США, 1999 р.).

Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими даними, в УЛНК на ЧАЕС обох груп виявлено значне зниження рівня ПТГ у сироватці крові та підвищення КТ (табл.1). Навіть у віддалені терміни після опромінення у них реєструють підвищені рівні кортизолу, хоча й істотно нижчі порівняно з тими, що спостерігалися в найближчі після катастрофи роки. Базальні концентрації інсуліну в сироватці крові потерпілих незалежно від поглинутої дози наближаються до норми.

Аналізуючи зміни концентрації ПТГ і КТ, можна висловити думку про те, що після впливу радіоекологічних чинників катастрофи в УЛНК поступово розвинувся стійкий компенсаторний гіпопаратироз, спрямований на збереження МЩКТ. Як відомо [2, 3], знижен-

Таблиця 1

Базальна концентрація гормонів у плазмі крові практично здорових чоловіків (1), УЛНК з поглинутими дозами 0,5–1 Гр (2) і реконвалесцентів ГПХ (3) ($M \pm m$)
Basal blood plasma hormone concentration in healthy men (1), participants of Chornobyl accident clean-up with absorbed doses of 0.5-1 Gy (2) and survived acute radiation sickness (3) ($M \pm m$)

.....			• ₁	• ₂
	1	2	3		
•••, ••/•	54,00 ± 1,12 (111)	3,97 ± 0,47 (75)	4,87 ± 0,78 (21)	<0,001	<0,001
К•, ••/•	2,48 ± 0,13 (140)	8,75 ± 0,63 (64)	12,39 ± 3,29 (20)	<0,001	<0,01
К••••••, •••••/•	245,0 ± 17,1 (20)	321,19 ± 17,12 (65)	371,82 ± 44,36 (17)	<0,01	<0,02
•••••, •••••/•	63,2 ± 14,3 (25)	68,3 ± 6,0 (71)	61,5 ± 7,6 (17)	>0,5	>0,5

Примітка. p_1 — вірогідність різниці між практично здоровими чоловіками та особами з поглинутими дозами 0,5–1,0 Гр, p_2 — між практично здоровими чоловіками та реконвалесцентами ГПХ; в дужках — кількість обстежених.

ня продукції та секреції ПТГ сприяє зменшенню резорбції кісткового матриксу й виходу в кров іонів кальцію. Підвищення секреції КТ також гальмує резорбцію кісток, підвищує біосинтетичну активність остеобластів і остеоцитів, а крім того посилює відкладання в кістці мінералізованого кальцію.

Залишкова помірна гіперкортизолемія через 18–19 років після опромінювання деякою мірою може пригнічувати процеси ремоделювання кісткової тканини завдяки зменшенню абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракті і збільшенню виведення його через нирки. Крім того, взаємодіючи з цитоплазматичними глюкокортикоїдними рецепторами на остеобластах, кортизол сповільнює протеїновий та колагеновий синтез, знижує синтез РНК [4].

Отже, виявлені довготривалі зміни секреції ПТГ і КТ, певно, й у віддалені терміни після впливу зовнішнього опромінення (і, можливо, внаслідок хронічної дії остеоміотропних радіонуклідів) продовжують бути проявом стійкої системної компенсації, спрямованої на збереження мінеральної та органічної складових кісткової тканини, іншими словами, на гальмування розвитку остеопенічного синдрому. Останній виникає внаслідок дефіциту

енергії, значні витрати якої зумовлені зростанням напруження компенсації різних фізіологічних систем і процесів в опроміненому організмі. Енергія вивільняється через руйнування макроергічних зв'язків у сполуках кальцію фосфату в кристалах гідроксіапатиту кісткової тканини, і супроводжується вивільненням неорганічного фосфору (P_i), який витрачається на синтез молекул АТФ — основного енергоносія в біосинтетичних і енергетичних реакціях [5].

Серед 256 ліквідаторів з поглинутими дозами 0,5–1,0 Гр у 80 (31,3 %) відзначено зниження МЦКТ ($T < -1$), з них остеопороз ($T < -2,5$) — у 16 осіб (6,3 %). Серед 69 реконвалесцентів ГПХ різного ступеня тяжкості остеопенічний синдром зареєстровано у 19 осіб (27,5 %), остеопороз — у 4 (5,8 %). Отже, не виявлено різниці між цими групами щодо частоти остеопенії та остеопорозу. Середнє значення ІМ у реконвалесцентів ГПХ становить $98,2 \pm 2,1$, а у пацієнтів з відносно невеликою дозою опромінення (від 0,5 до 1,0 Гр) — $95,8 \pm 1,1$, тобто приблизно однакове. Це означає, що МЦКТ не має певної залежності від рівня поглинутих доз, а також від віку потерпілих (рис. 1). Взагалі середній вік пацієнтів з остеопенією та остеопорозом дорів-

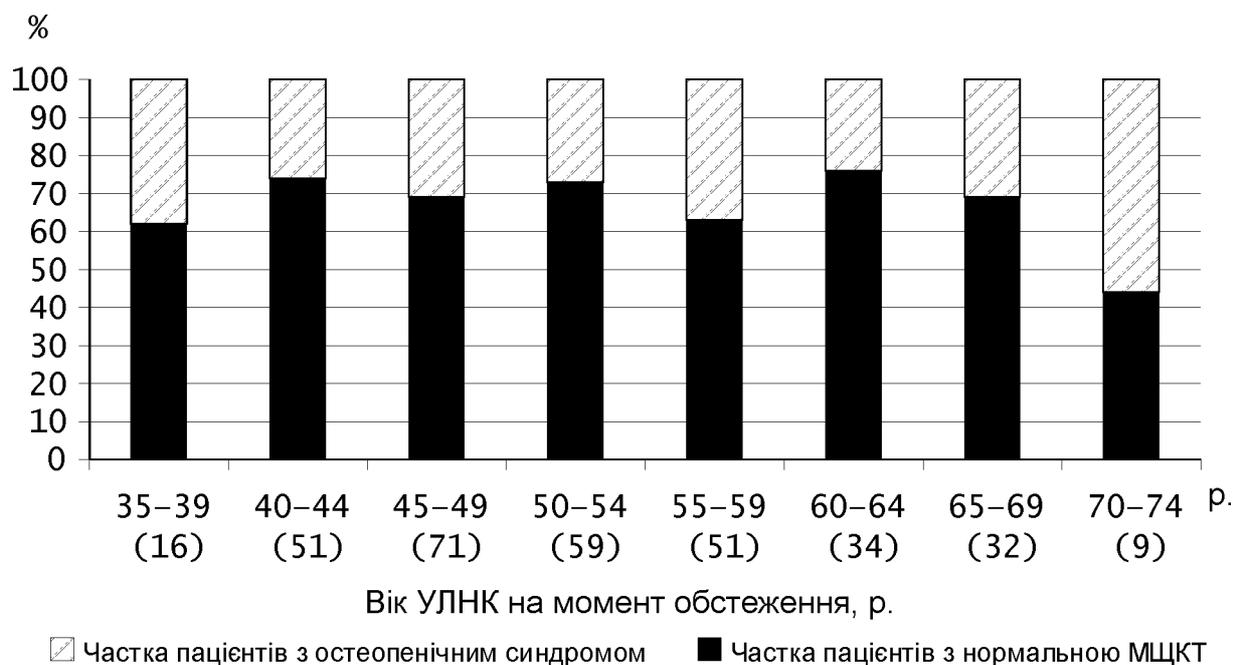


Рис. 1. Частота розподілу остеопенічного синдрому в залежності від віку УЛНК на ЧАЕС. У дужках зазначена кількість пацієнтів у кожній віковій групі

Fig. 1. The incidence of osteopenia syndrome depending on the age of the participants of Chernobyl accident clean-up

Концентрація загального кальцію, неорганічного фосфору та магнію в сироватці крові пацієнтів з нормальною МЩКТ (1), остеопенією (2) та остеопорозом (3) ($M \pm m$)
Blood plasma total calcium, inorganic phosphorus and magnesium concentration in patients with normal bone mineral density (1), osteopenia (2), osteoporosis (3) ($M \pm m$)

••••••••, ••••••/•	••••••••••••••••••••			• ₁	• ₂
	1	2	3		
К••••••	2,29 ± 0,01 (215)	2,27 ± 0,02 (76)	2,34 ± 0,04 (19)	>0,5	>0,1
••••••	0,99 ± 0,01 (186)	1,01 ± 0,02 (67)	1,07 ± 0,04 (19)	>0,5	>0,05
••••••	0,92 ± 0,01 (91)	0,93 ± 0,02 (34)	0,89 ± 0,03 (13)	>0,5	>0,25

Примітка: p_1 — вірогідність різниці між 1-ю та 2-ю групами, p_2 — між 1-ю та 3-ю групами; в дужках — кількість обстежених.

нює $52,0 \pm 1,0$ року і ніяк не відрізняється від цього показника в загальній вибірці. Кореляційних зв'язків між МЩКТ та концентрацією ПТГ і КТ в сироватці крові обстежених пацієнтів не виявлено; також відсутній зв'язок МЩКТ з індексом маси тіла Кетле, який не перевищував 40,9. Концентрація макроелементів кальцію, фосфору та магнію в сироватці крові потерпілих зберігається в межах норми як при нормальній, так і порушеній МЩКТ (табл. 2), що свідчить про сувору підтримку гомеостазу цих показників, який склався у філогенезі.

Аналізуючи отримані результати, слід зважати на те, що в популяції чоловіків України істотного зниження МЩКТ не відбувається до 50 років [6–8], а після цієї вікової межі виникають випадки остеопенічного синдрому, пов'язані з певною соматичною патологією. Наявність остеопенічного синдрому серед обстежених приблизно у 30 % випадків (і близько 6 % — остеопорозу) вказує на прискорене старіння кісткової тканини в УЛНК на ЧАЕС з поглинутими дозами, що перевищують 0,5 Гр. Зважаючи на це, у майбутньому серед такого контингенту можна очікувати підвищення частоти випадків системного остеопорозу з його неминучими ускладненнями (переломами).

ВИСНОВКИ

1. В УЛНК на ЧАЕС з високими поглинутими дозами у віддалені терміни після опромінення (через 18–19 років) знижується в крові рівень паратгормону і підвищується рівень кальцитоніну на фоні помірного збільшення базальної концентрації кортизолу.

2. Майже у кожного третього УЛНК спостерігається зниження МЩКТ (остеопенічний синдром), а його виражена форма — остеопороз реєструється у 6 % випадків. Стан МЩКТ не має певної залежності від дози опромінення, віку обстежених та рівня гормонів, що визначались, а концентрація кальцію, фосфору та магнію в сироватці крові у них зберігається в межах норми і не пов'язана зі станом МЩКТ.

Література

1. Коваленко О.М., Тугучов В.А. // УРЖ. — 2005. — Т. XIII, вип. 2. — С. 172–175.
2. Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Зупанец І.А. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування. — Харків, 2002. — 646 с.
3. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М., 2000. — 196 с.
4. Gallagher J.C., Beresfoer J.N., MacDonald B.R. et al. Hormone target cell interactions in human bone // Osteoporosis Eds. C. Christiansen et al. — Glostrup Hospital, Denmark, 1984. — P. 431–439.
5. Коваленко А.Н. // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 313–325.
6. Поворознюк В.В., Подрушник Е.П., Орлова Е.В. та ін. Остеопороз на Україні — К.: Інститут геронтології АМН України, 1995. — 48 с.
7. Сміян С.І., Масик О.М., Жулкевич І.В. // Проблеми остеології. — 2001. — Т. 4, № 4. — С. 15–20.
8. Якименко О.О., Дець В.В., Грабовська О.А. // Одес. мед. журн. — 2002. — № 1 (69). — С. 100–102.

Надходження до редакції 15.11.2005.

Прийнято 09.12.2005.

Адреса для листування:

Коваленко Олександр Миколайович,
 Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України,
 пр-т Перемоги 119, 121, Київ