

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Сивордова Л.Е.¹, Полякова Ю.В.¹, Ахвердян Ю.Р.¹, Никитина Н.В.¹, Фофанова Н.А.², Заводовский Б.В.¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН, Волгоград, Россия (400138, Волгоград, ул. Землячки, 76), e-mail: pebma@pebma.ru.

²ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

Целью исследования было изучение основных эпидемиологических и патогенетических характеристик остеопороза у лиц, подвергшихся радиационному облучению при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Обследование проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии на аппарате LUNARXP (США). Для контроля костного обмена определяли уровень CrossLaps и остеокальцина (ELISAKit (Osteometer, Дания), кислой фосфатазы (ОльвексДиагностикум), щелочной фосфатазы (Lachema). Результаты проведенного исследования показали, что у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС наблюдается высокая частота развития остеопороза, сопровождающегося болями в костях, позвоночнике, снижением мышечной силы, переломами костей в анамнезе, симптомами гипокальциемии (судорогами в икроножных мышцах). Исследование маркеров костного метаболизма выявило снижение активности остеобластов и нормальное функционирование остеокластов. Таким образом, у лиц, подвергшихся радиационному облучению, наблюдается дисбаланс костного обмена со снижением костеобразования при нормальной костной резорбции.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, остеоденситометрия, остеопороз, маркеры костного метаболизма, остеобласты, остеокласты, CrossLaps, остеокальцин.

EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF OSTEOPOROSIS IN MEN EXPOSED TO IONIZING RADIATION DURING ELIMINATION OF CONSEQUENCES OF ACCIDENT IN CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT

Sivordova L.E. ¹, Polyakova J.V. ¹, Akhverdyan Y.R. ¹, Nikitina N.V. ¹, Fofanova N.A. ², Zavadovsky B.V. ¹

¹Research Institute for clinical and experimental rheumatology, Volgograd, Russia (400138, Volgograd, Zemlyatchky str., 76), E-mail: pebma@pebma.ru.

²Volgograd State Medical University (400131, Volgograd, Square Pavshikh Bortsov, 1)

The prevalence of osteoporosis and osteopenia in 160 males, who underwent ionizing radiation effects during liquidation of «Chernobyl nuclear power plant» accident from 1986 to 1989 years was studied. Examination program included DEXA densitometry (Lunar DPX-Pro), urine cross laps and serum osteocalcin (“Osteometer”, Denmark), serum acid and alkaline phosphatases levels (Olvex, Russia and Lachema, Czech Republic respectively). We revealed high incidence of osteoporosis and osteopenia in this patients (32.5%). Main clinical manifestations in this group were pain in bones and spine, decreasing of muscle strength, fractures, hypocalcaemia with convulsions in calf muscles. We noted low bone turnover in this patients too. Investigation of bone metabolism markers revealed a decrease in the activity of osteoblasts and normal functioning of osteoclasts. Thus, in individuals exposed to radiation, there is an imbalance in bone turnover with reduced bone formation in normal bone resorption.

Keywords: liquidators of «Chernobyl nuclear power plant» accident, DEXA densitometry, osteoporosis, bone metabolism markers, osteoblasts, osteoclasts, cross laps, osteocalcin.

Развитие остеопороза характеризуется снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, что ведет к повышенной ломкости кости и увеличению риска переломов [4,9]. Воздействие радиационного облучения может наносить ущерб здоровью, причем негативные последствия облучения могут проявляться после латентного периода в

течение всей жизни [1,2,3,5]. В связи с этим актуальными становятся научно-практические исследования, направленные на изучение отдаленных радиационных воздействий.

Общее число ликвидаторов в России составляет более 600 тысяч человек, для них характерно относительно кратковременное воздействие радиационного фактора (от 2 нед. до 6 мес.) в диапазоне доз от 1 до 35 сГр [7]. По данным литературы, применительно к аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) малыми следует считать дозы 20-25 сГр, которые были зафиксированы у большинства ликвидаторов [8]. Необходимо признать, что на сегодняшний день нет надежных сведений о биологических эффектах малых доз. Литературные данные о состоянии костной системы у лиц, подвергшихся радиационному воздействию недостаточны, а полученные в ходе предыдущих работ, по мнению самих авторов, требуют дальнейшего углубленного изучения в этой области.

Цель исследования. С помощью современных методов изучить распространенность и клиническое значение остеопении и остеопороза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (ЛЧАЭС).

Материалы и методы. Обследование проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии (LUNARXP, США). CrossLaps в моче и Остеокальцин в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Osteometer (Дания). Для каждого образца помимо концентрации CrossLaps (мкг/ммоль) определяли концентрацию креатинина (ммоль/л) и результаты выражались в мкг CrossLaps на моль креатинина. Определение кислой фосфатазы проводилось биохимическим методом с помощью наборов Ольвекс Диагностикум, щелочной фосфатазы – с помощью набора Lachema.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета «Statistica for Windows 6,0» "Statgraphics 3.0".

Под нашим наблюдением находилось 160 мужчин, участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986–89 годах в возрасте от 32 до 65 лет. Среди них: с 30 до 40 лет – 9,4%, с 41 до 50 лет – 53,7%, с 51 до 60 лет – 32,5%, с 61 до 70 лет – 4,4%. Все обследованные находились под наблюдением в Волгоградском центре по диагностике и лечению остеопороза на базе ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН, г. Волгоград. Величина дозовой нагрузки у каждого пациента установлена на основании записи в военном билете. В 1986 году принимали участие в работе по ликвидации аварии на ЧАЭС 90 человек, в 1987 году – 62 человек, в 1988–89 годах – 8 человек. Средняя полученная доза ионизирующей радиации составила $14,64 \pm 0,69$ Рентген (от 1,00 до 25,00 Рентген).

У обследованных лиц были выявлены следующие сопутствующие заболевания: тиреоидит у 80 пациентов (50%), хронические обструктивные болезни легких у 16 (10%),

гипертоническая болезнь у 83 (51,9%), гепатит у 41 (25,6%), панкреатит у 21 (13%), гастрит у 23 (14,4%), язвенная болезнь 18 (11,25%), болезнь Паркинсона у 2 (1,25%). Обследованные принимали: L-Тироксин – 8 пациентов (5%), мочегонные препараты – 29 (18,1%), ингибиторы АПФ – 61 (38,1%), противопаркинсонические препараты – 2 (1,25%), противосудорожные – 13 (8,1%). У 122 человек была инвалидность по заболеваниям, связанным с ликвидационными работами на ЧАЭС. 2 человека (1,6%) имели инвалидность I группы, 78 (64%) – II группы, 42 (34,4%) – III. У 115 человек (71,9% от всех больных) инвалидность наступила в трудоспособном возрасте.

Результаты их и обсуждение. У обследованных лиц были выявлены следующие показатели прочности кости: критерий $T = -0,61 \pm 0,1$, критерий $Z = 0,43 \pm 0,97$. Больные были разделены на две группы: в I-ую вошли пациенты с низкой костной массой ($n=52$), II-ую составили пациенты с нормальной плотностью костной ткани ($n=108$). Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика остеопороза у ликвидаторов ЧАЭС

Сопутствующие заболевания	С низкой костной массой, $T < -1,0$ ($n=52$)	С нормальной МПКТ, $T > -1,0$ ($n=108$)	Достоверность (χ^2 , p)
Возраст, лет	$49,91 \pm 0,97$	$47,99 \pm 0,87$	0,166
Вес, кг	$71,90 \pm 1,60$	$81,64 \pm 1,37$	$< 0,001$
Частота переломов, %	59,6% ($n=31$)	5,5% ($n=6$)	0,002
Болевой синдром, баллы	$2,53 \pm 0,06$	$1,41 \pm 0,04$	$< 0,001$
Мышечная сила, кг	$45,3 \pm 1,74$	$66,8 \pm 2,88$	$< 0,001$

Критерий T в группе больных с ОП составил $-1,65 \pm 0,09$, в группе больных с нормальной минеральной плотностью кости $0,91 \pm 0,007$. У 3 пациентов (1,9%) был выявлен остеопороз, у 49 (30,6%) остеопения и у 108 (67,5%) минеральная плотность кости была в пределах нормы. Наибольшая встречаемость остеопороза была среди мужчин в возрасте от 40 до 49 лет. Пик развития ОП приходится на период 40–49 лет (50 %). В самой старшей возрастной группе этот показатель значительно ниже и составляет 3,8 % . Эти данные могут говорить о том, что у ЛЧАЭС минеральная плотность костной ткани зависит не от возраста, а от других причин, способствующих развитию ОП. Из таблицы видно, что клинически ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС сопровождался снижением мышечной силы примерно в 1,5 раза, увеличением болевого синдрома в костях в 1,8 раза, увеличением риска развития переломов костей в 10,8 раз. Несколько чаще ОП встречался среди лиц с меньшей массой тела.

Была изучено влияние сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов на развитие остеопороза. Хронический бронхит встречался в 3,4 раза, а язвенная болезнь – в 2,6 раза чаще в группе больных с ОП по сравнению с группой больных с нормальной минеральной плотностью костной ткани. Достоверных различий по другим сопутствующим заболеваниям между группой ЛЧАЭС с ОП и группой больных с нормальной минеральной плотностью костной ткани не было выявлено (табл.2).

Таблица 2

Взаимосвязь между развитием остеопороза у ЛЧАЭС и сопутствующими заболеваниями

Сопутствующие заболевания	С низкой костной массой, T < -1,0 (n=52)	С нормальной МПКТ, T > -1,0 (n=108)	Достоверность (χ^2 , p)
Тиреоидит	33 (63%)	57 (53%)	$\chi^2=1,62$, p=0,20
Хронический бронхит	10 (19%)	6 (5,5%)	$\chi^2=5,87$, p=0,015
Гипертоническая болезнь	28 (54%)	55 (51%)	$\chi^2=0,11$, p=0,72
Гепатит	16 (31%)	25 (23%)	$\chi^2=1,06$, p=0,30
Гастрит	9 (17%)	14 (13%)	$\chi^2=0,53$, p=0,46
Язвенная болезнь	10 (19%)	8 (7,4%)	$\chi^2=3,80$, p=0,051
Панкреатит	8 (15,4%)	13 (12%)	$\chi^2=0,34$, p=0,55
Болезнь Паркинсона	1 (1,9%)	1 (0,9%)	$\chi^2=0,28$, p=0,59

Одной из причин потери костной массы может быть прием некоторых лекарственных препаратов, поэтому нами изучалась частота приема лекарственных препаратов у ЛЧАЭС(табл.3).Как видно из таблицы, прием противосудорожных препаратов статистически значимо чаще (в 3,3 раза)наблюдался у лиц с ОП по сравнению с пациентами с нормальной минеральной плотностью костной ткани. Влияние других препаратов на частоту развития ОП у ЛЧАЭС было недостоверным.

Таблица 3

Частота приема лекарственных препаратов в зависимости от МПКТ

Лекарственный препарат	С низкой костной массой, T < -1,0 (n=52)	С нормальной МПКТ, T > -1,0 (n=108)	Достоверность (χ^2 , p)
Ингибиторы АПФ	21 (40%)	40 (37%)	$\chi^2=0,16$, p=0,68
L-Тироксин	3 (5,7%)	5 (4,6%)	$\chi^2=0,09$, p=0,75
Диуретики	10 (19%)	19 (17,5%)	$\chi^2=0,06$, p=0,80
Противосудорожные	8 (15,4%)	5 (4,6%)	$\chi^2=4,09$, p=0,04

препараты			
-----------	--	--	--

Наиболее частым клиническим проявлением ОП являются переломы костей. Для ОП характерны преимущественные потери трабекулярной костной ткани и соответственно переломы тел позвонков, ребер и переломы лучевой кости в «типичном месте» (перелом Коллиса). Нами была изучена распространенность и локализация переломов трубчатых костей и позвоночника у ЛЧАЭС. Данные представлены в табл.4.

Таблица 4

Частота выявления переломов костей в зависимости от МПКТ

Локализация перелома	С низкой костной массой, T < -1,0 (n=52)	С нормальной МПКТ, T > -1,0 (n=108)	Достоверность (χ^2 , p)
ключица	1 (1,9%)	16 (14,8%)	$\chi^2=0,36$, p=0,54
лучевая кость	16 (30,7%)	5 (4,6%)	$\chi^2=18,80$, p<0,001
ребра	4 (7,7%)	0 (0%)	$\chi^2=5,65$, p=0,01
кости голени	12 (23%)	7 (6,5%)	$\chi^2=7,71$, p=0,005
Позвонки	2 (3,8%)	1 (0,9%)	$\chi^2=1,62$, p=0,20

Переломы костей встречались у лиц с ОП в 4,3 раза чаще, чем у лиц с нормальной минеральной плотностью костной ткани. По локализации переломов наиболее достоверной у ЛЧАЭС с ОП были переломы лучевой кости в «типичном месте» (перелом Коллиса), лодыжек и ребер. Частота переломов позвоночника достоверно не различалась между группой больных с ОП и с нормальной минеральной плотностью костной ткани.

По метаболической активности ОП подразделяют на ОП с высоким, с низким уровнем метаболизма, что отражает дисбаланс костной резорбции и костеобразования. Данные о типе костного обмена необходимы для подбора правильной антиостеопоретической терапии. Биохимические маркеры костного метаболизма исследовались нами для оценки скорости протекания процессов костного ремоделирования и выявления преимущественного типа ОП у ЛЧАЭС, что могло позволить выбрать наиболее оптимальную терапию.

К маркерам костеобразования относят активность общей щелочной фосфатазы и остеокальцина в сыворотке крови. Стандартом среди маркеров костеобразования в настоящее время признают исследования остеокальцина, который является продуктом секреции остеобластов и наиболее адекватно отражает их функцию.

К маркерам резорбции костной ткани относят уровень crosslaps в моче, активность тартратрезистентной (костной) фракции кислой фосфатазы в сыворотке крови. Наиболее информативным маркером костной резорбции считается crosslaps в моче в пересчете на

креатинин мочи. Crosslaps является продуктом деградации коллагена I типа и отражает скорость костной резорбции. Данные о маркерах костного метаболизма у ЛЧАЭС представлены в табл.5.

Таблица 5

Уровень костного метаболизма у ликвидаторов ЧАЭС

Маркер костного обмена	С низкой костной массой, T < -1,0 (n=52)	С нормальной МПКТ, T > -1,0 (n=108)	Достоверность (χ^2 , p)
Остеокальцин крови	6,45±2,85	17,45±4,70	<0,001
CrossLaps мочи	102,8±9,56	91,30±8,27	0,388
Щелочная фосфатаза	1,32±0,07	1,47±0,16	0,357
Кислая фосфатаза	115,61±6,62	120,25±11,04	0,705
Кальций крови	1,92±0,44	2,34±0,09	0,002

В нашем исследовании у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС концентрация остеокальцина при низкой костной массе была снижена, при нормальной минеральной плотности кости оставалась в пределах нормы. Уровень crosslaps в моче был в пределах нормы у всех обследованных. Изменение щелочной и кислой фосфатаз было малоинформативно. У большинства обследованных лиц была выявлена гипокальциемия, которая подтверждалась клинически. Полученные результаты говорят о том, что у ЛЧАЭС имеется снижение костеобразования при нормальной костной резорбции. Эти результаты показывают, что ОП у ЛЧАЭС протекает с низким костным обменом. Полученные данные о типе костного обмена у ЛЧАЭС имеют принципиальное значение для клинической практики, так как определяют терапевтическую тактику. Таким образом, для лечения остеопороза у ЛЧАЭС рекомендуется выбирать препараты, усиливающие костеобразование и увеличивающие уровень кальция в сыворотке крови [10].

Одним из методов изучения причинно-следственной связи между работой на ЧАЭС и нарушением костного обмена является исследование связи между сроком пребывания на АЭС и частотой развития ОП. Проведенное нами исследование показало, что распространенность остеопороза была наибольшей среди ЛЧАЭС, работавших на атомной станции в 1986 году, и составила 42%, а у ликвидаторов, принимавших участие в ликвидационных работах на ЧАЭС, в 1988–1989 годах– 12,5%, это подтверждает вывод о том, что ОП у ЛЧАЭС может быть связан с дозовой нагрузкой.

Вероятно, развитие остеопенического синдрома у этих больных связано с особенностями радиационного фона в 1986 году. В этот период времени на ЧАЭС преобладали короткоживущие радионуклиды (цезий-134, плутоний, фосфор, стронций-85, стронций-87)[4,6,8]. Можно предположить, что эти изотопы преимущественно накапливались

в костной ткани, что могло способствовать разрушению остеобластов и развитию остеопении. В более поздние сроки (1987–89 гг.) радиационный фон был представлен длительно живущими изотопами (цезий-137, стронций-90), которые возможно, обладали меньшей тропностью к костной ткани и способствовали иным органным поражениям.

Заключение. Остеопороз является частым заболеванием у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Клинически остеопороз у ЛЧАЭС проявляется болями в костях, позвоночнике, снижением мышечной силы, судорогами в икроножных мышцах, развитием переломов костей, снижением кальция в сыворотке крови. Факторами риска ОП у ЛЧАЭС являются: низкая масса тела, курение, участие в ликвидационных работах на ЧАЭС в 1986 году, прием лекарственных препаратов негативно влияющих на метаболизм костной ткани. Исследование биохимических маркеров костного метаболизма показало, что ОП у ЛЧАЭС протекает с низким костным обменом: со сниженной функцией остеобластов и нормальной функцией остеокластов.

Список литературы

1. Богова В.С. Опыт наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В.С. Богова, М.Н.Махонько, Т.В.Шелехова, Н.В.Шкробова, М.Р.Зайцева // Всероссийская научно-практическая интернет-конференция студентов и молодых учёных с международным участием «YSRP-2012»2012-11-8-T-1767.pdf.
2. Грехов Р.А. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний / Р.А. Грехов, А.В. Александров, А.Б. Зборовский // Терапевтический архив. – 2009. – № 12. – С. 51-54.
3. Дощенко В.Н., Булдаков Л.А. Медицинские последствия техногенного радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – № 4. – С. 38-45.
4. Заводовский Б.В. Распространенность остеопороза при псориатической артропатии / Б.В.Заводовский, И.А.Зборовская, Л.Е.Сивордова, К.Ш.Перова // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №3. – С.44.
5. Зборовский А.Б. Эпидемиология и факторы риска развития остеопороза в Волгоградской области / А.Б.Зборовский, Б.В.Заводовский, Л.Е.Сивордова, СаадХалимРамез, В.А.Лапина, И.А.Зборовская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. – №3. – С.12-14.
6. Ушал И.Э. Биоэлементный статус ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде: остеопенический синдром: Автореф. дис. ...

канд. биол. наук, Санкт-Петербург, 2012.

7. Шантарь И.И., Астафьев О.М., Кравцов В.Ю. Банк биоматериалов от ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС как основа проспективного изучения влияния малых доз радиации на организм человека. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2002. – № 4. – С. 23-27.
8. Шикалов В.Ф., Усатый А.Ф., Сивинцев Ю.В. Анализ медико-биологических последствий на Чернобыльской АЭС для участников ЛПА-сотрудников Российского научного центра «Курчатовский институт». // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2002. – № 3. – С. 23-34.
9. Seibel M.J. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects // Osteoporosis Int., 2000. – 11 (Suppl. 6). P. 18-19 and P. 45-54.
10. Zborovskaya I.A. Application of strontium ranelate in treatment of osteoporosis in women with osteoarthritis / I.A. Zborovskaya, A.B. Zborovsky, V.A. Lapina, L.E. Sivordova, A.V. Rvachev, B.V. Zavodovsky // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol.68 (Suppl3):755.

Рецензенты:

Мартемьянов В.Ф., д.м.н., профессор, зав. клинико-биохимической лабораторией ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г.Волгоград.

Гонтарь И.П., д.м.н., профессор, зав. клинико-иммунологической лабораторией ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г.Волгоград.