

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ПРОЯВИ УРАЖЕННЯ  
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ АВАРІЇ  
НА ЧАЕС

(методичні рекомендації)

Київ - 2018



«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Начальник  
лікувально-організаційного управління  
НАМН України  
І.Д. Шкробанець

«24» жовтня 2018 р.

КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ПРОЯВИ УРАЖЕННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ  
СИСТЕМИ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ АВАРІЇ  
НА ЧАЕС

(методичні рекомендації)

**Установа розробник:**

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини  
Національної академії медичних наук України»

**Укладачі:**

д-р мед. наук, ст. н. с. Швайко Л. І. (044 - 451-66-00)

д-р мед. наук, професор Сушко В. О. (044 451-82-51);

к.м.н. Базика К. Д.

д. б. н., старший дослідник Ільєнко І. М.

м. н. с. Лясківська О. В.

**Рецензент:**

Провідний науковий співробітник клініко-функціонального відділення ДУ  
«Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського  
НАМН України», д-р мед. наук, професор А. І. Ячник

Рішення експертної проблемної комісії «Радіаційна медицина» МОЗ та НАМН  
України, протокол №4 від 1 жовтня 2018 р.

Голова Експертної проблемної комісії «Радіаційна медицина» МОЗ та НАМН  
України, академік НАМНУ, д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і  
техніки України

Базика Дмитрій Анатолійович

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів	5
Вступ	7
Принципи функціональної діагностики бронхолегневих захворювань та імуногенетичних порушень в учасників ЛНА на ЧАЕС	8
Клініко-функціональна характеристика хворих на ХОЗЛ учасників ЛНА на ЧАЕС	13
Особливості імуногенетичних проявів при захворюваннях бронхолегневої системи	18
Взаємозв'язок бронхолегневих захворювань та імуногенетичних порушень в учасників ЛНА на ЧАЕС	21
Висновки	25
Перелік рекомендованої літератури	26

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВГТ	внутрішньо грудний тиск повітря
ВФЛ	вентиляційна функція легень
ДФЛ	дифузійна функція легень
Євд	ємність вдиху
ЖЄЛ	життєва ємність легень
Зв	Зіверт
ЗЄЛ	загальна ємність легень
ЗО	залишковий об'єм
ІВ	іонізуюче випромінювання
ІМТ	індекс маси тіла
ІТ	індекс Тифно ( $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЄЛ}$ , %)
ЛНА	ліквідація наслідків аварії
МОШ <sub>25-75</sub>	максимальні швидкості видиху на рівні видиху 25, 50 та 75% ФЖЄЛ
ННЦРМ	Національний науковий центр радіаційної медицини
ОФВ <sub>1</sub>	об'єм форсованого видиху за 1 сек
ОФВ <sub>6</sub>	об'єм форсованого видиху за 6 сек
ПОШ	пікова об'ємна швидкість
РО вд	резервний об'єм видиху

ТОХ	тест з оцінки ХОЗЛ
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ФЗЄ	функціональна залишкова ємність
ФК	функціональний клас недостатності кровообігу
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ЧАЕС	Чорнобильська атомна електростанція
ВМІ	індекс маси тіла
GOLD	Глобальна ініціатива із вивчення хронічного обструктивного захворювання легень
H2AX	ядерний протеїн, гістон H2AX
MRC	показник задишки шкали Британської ради з проведення наукових досліджень у медицині
RTL	relative telomere length (відносна довжина теломер)
$\gamma$ -H2AX	фосфорильована форма гістону H2AX

## ВСТУП

Техногенні небезпеки радіаційного походження характеризуються тривалим і не завжди прогнозованим впливом на довкілля та здоров'я людей. Для сучасної України навіть через 32 роки наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), зокрема її віддалені медичні наслідки, залишаються однією з найбільших проблем і безсумнівним пріоритетом для лікарів загальної практики, терапевтів, та радіобіологів. Надходження у навколишнє середовище величезної кількості різноманітних радіоактивних ізотопів, зокрема тих, що входять до складу "гарячих" часток, спричинило їх потрапляння через легені в організм постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, котрі жили, та працювали в 30-кілометровій зоні навколо станції. З них найбільш ураженою та однією з найчисельніших категорій є учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, особливо ті з них, котрі були причетні до післяаварійних робіт 1986-1987 років.

За результатами досліджень з дії іонізуючої радіації та інгаляційного надходження радіонуклідів на бронхолегеневу систему осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС виявлено, що:

- бронхолегенева система стає однією з основних тканин-мішеней, що в подальшому клінічно реалізується у хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ);
- патоморфоз ХОЗЛ характеризується початком захворювання у ранньому періоді після опромінення, особливостями функціональних порушень; гіпореактивним характером запалення, інтенсифікацією фібрилогенезу та інволюційних реакцій у слизовій оболонці бронхів із змінами імунної відповіді;
- відзначається поєднання недостатності запальної відповіді з перерозподілом клітин у Т-системі зі зниженням відносного вмісту основних субпопуляцій Т-клітин при порівняно великій кількості цитотоксичних клітин і макрофагів.

Метою даних методичних рекомендацій є визначення клінічних та імуногенетичних критеріїв діагностики ураження бронхолегеневої системи у віддаленому періоді аварії на ЧАЕС.

Сферою застосування методичних рекомендацій є заклади охорони здоров'я, які надають: первинну медичну допомогу, вторинну (спеціалізовану) та третинну високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Методичні рекомендації призначені для сімейних лікарів, лікарів загальної практики, пульмонологів, які залучені до надання медичної допомоги особам – учасникам ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Підготовлені в Україні вперше.

## **ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ІМУНОГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ В УЧАСНИКІВ ЛНА НА ЧАЕС**

Встановлення діагнозу ХОЗЛ проводиться за класифікацією і рекомендацією Міжнародного (GOLD перегляд 2018р.) та Національного консенсусів з хронічного обструктивного захворювання легень та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. за наступними критеріями: I стадія, легка визначалась, якщо показник  $ОФВ_1 > 80\%$  від належних,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ; II стадія, середня:  $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ; III стадія, тяжка:  $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$  від належних значень;  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  від належних значень, IV, вкрай тяжка:  $ОФВ_1 < 30\%$  від належних,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ .

Загострення при ХОЗЛ визначаються, як гостра подія, що характеризується погіршенням респіраторних симптомів пацієнта, яке виходить за межі повсякденної варіабельності та потребує змін в лікуванні. Найкращий предиктор частих загострень ( $\geq 2$  за рік) — це анамнез попередніх загострень, що потребували лікування. Посилення бронхообструкції також вказує на збільшення ризику розвитку загострень та ризику смерті. Для оцінки ризику розвитку несприятливих подій у перебігу в майбутньому пропонується два



шляхи. Один враховує критерії класифікації ступеня порушень бронхіальної прохідності (ОФВ<sub>1</sub>): 3-й та 4-й ступінь (тяжкий та дуже тяжкий ступінь бронхообструкції, ОФВ<sub>1</sub> < 50 % від належних) вказують на високий ризик. Інший підхід базується на врахуванні анамнезу загострень протягом останнього року: два та більше загострень, або одне загострення протягом року, що потребувало госпіталізації, вказують на високий ризик.

При розходженні між категорією ризику згідно з класифікацією за ступенем порушень бронхіальної прохідності (ОФВ<sub>1</sub>) та анамнезом загострень, враховується найбільший ризик.

Алгоритм проведення комплексної оцінки: спершу проводиться оцінка симптомів за шкалою MRC (показник задишки шкали Британської ради з проведення наукових досліджень у медицині) або ТОХ (тест з оцінки ХОЗЛ) та визначається, чи відноситься пацієнт до лівої колонки — менше симптомів (MRC 0–1, або загальна оцінка ТОХ тесту менше 10), чи до правої — більше симптомів (MRC  $\geq$  2, або загальна оцінка ТОХ тесту  $\geq$  10).

Потім оцінюється ризик загострень, щоб визначити, до якого ряду — нижнього (низький ризик) або верхнього (високий ризик) віднести пацієнта. Це можна наступним чином:

оцінити кількість загострень у пацієнта протягом попередніх 12 місяців (0 або 1 загострення вказує на низький ризик; 2 та більше, або одне, що потребувало госпіталізації, — на високий ризик).

- хворі з високим ризиком несприятливих подій мають тяжке і дуже тяжке обмеження прохідності дихальних шляхів (GOLD 3 та 4) та їх можна ідентифікувати згідно з їхніми анамнестичними даними;

- вищий рівень ймовірності загострень асоціюється з швидшим падінням ОФВ<sub>1</sub> та виразнішим погіршенням здоров'я;

- загальна оцінка ТОХ  $\geq$  10 асоціюється з виразнішим погіршенням здоров'я.

Задишка у хворих на ХОЗЛ оцінюється за шкалою Британської ради з проведення наукових досліджень у медицині (MRC) (табл. 1).

Таблиця 1. Оцінка задишки за шкалою MRC

Ступінь	Тяжкість	Симптоми
0	Немає	Задишка не турбує за виключенням дуже інтенсивного навантаження
1	Легка	Задишка при швидкій ходьбі або при підйомі на невелике підвищення
2	Середня	Задишка приводить до повільнішої ходьби порівняно з іншими людьми того ж віку, або вимагає робити зупинки при ходьбі по рівній поверхні
3	Тяжка	Задишка вимагає хворого робити зупинку при ходьбі на відстані до 100 м, або через декілька хвилин ходьби по рівній поверхні
4	Дуже тяжка	Задишка робить неможливим для хворого вихід за межі його житла або задишка з'являється при одяганні та роздяганні

Оцінка фізичної працездатності хворих на ХОЗЛ проводиться за тестом з 6-хвилинною ходою. Толерантність до фізичного навантаження вважається високою, якщо пацієнт може пройти дистанцію більше 550 м (відповідність функціональному класу недостатності кровообігу ФК 0); 426 –549 м –високою (I ФК); 300 –425 м – середньою (II ФК), 151 –300 м – низькою (III ФК), менше 150 метрів – дуже низькою (IV ФК).

Функція зовнішнього дихання (ФЗД) оцінюється на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної

здатності легень вранці натще. При оцінці основних спірометричних показників враховуються належні величини відповідно до статі, віку, зросту та маси тіла пацієнтів.

Вивчаються такі показники ФЗД: загальна ємність легень (ЗЄЛ); життєва ємність легень (ЖЄЛ); ємність вдиху (Євд); форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ); об'єм форсованого видиху за 1 с. (ОФВ<sub>1</sub>); об'єм форсованого видиху за 6 с (ОФВ<sub>6</sub>) співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ; миттєва швидкість видиху при 25 % форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>25</sub>); миттєва швидкість видиху при 50 % форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>50</sub>); миттєва швидкість видиху при 75 % форсованої життєвої ємності легень (МОШ<sub>75</sub>). Усі показники обчислювались в абсолютних величинах та відсотках до належних величин, котрі розраховували за Knudson (1983).

За межове нормальне значення параметрів ФЗД береться показник 80 % від наявних розрахункових значень після бронходилятаційного тесту. Під час проведення спірографічного обстеження виконується фоновий запис показників спірограми (вранці, натще, за умови незастосування швидкодіючих бета-2-агоністів не менше ніж за 12 годин та пролонгованих теофілінів – не менше, ніж за 12 годин).

Вивчення структури загальної ємності легень (ЗЄЛ) за даними бодіплетизмографії проводиться з розрахунком функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ), залишкового об'єму легень (ЗО), показника ЗО/ЗЄЛ, резервного об'єму видиху (РОВид).

При вивченні легеневих об'ємів оцінюються два патологічних патерни: рестрикція, яка визначається при ЗЄЛ, менше 80 % від належних величин, та гіперінфляція, яка визначається при ФЗЄЛ більше 120 % або співвідношенні ЗО/ЗЄЛ більше 120 %.

Дифузійна здатність легень (ДЗЛ) оцінюється з використанням методу одиничного вдиху, при виконанні якого пацієнт робить швидкий вдих 0,3 % СО

та 10 % Не, затримує подих впродовж 10 с, після чого робить швидкий видих. Тест повторюється через 5 хвилин; якщо результати двох технічно задовільних спроб варіюються в рамках не більше 10 % (або 3 ммоль/хв/кРа), та розраховується середня величина для кінцевого результату.

Якщо немає результатів попереднього дослідження ДЗЛ, результати дослідження інтерпретуються шляхом порівняння їх з належними величинами. За критеріями Американської медичної асоціації та Американського торакального товариства, тяжке респіраторне порушення інтерпретується як зниження ДЗЛ нижче 40 % від належних величин. Порогові значення для пограничних, легких та середніх порушень ДЗЛ поки не стандартизовані, але в якості орієнтирів можуть бути використані дані з таблиці 2.

Таблиця 2. Класифікація змін легеневої дифузії

Ступінь змін	Відсотки від належних величин
Високий	> 140
Нормальний	81–140
Пограничне зниження	76–80
Легке зниження	61–75
Середнє зниження	41–60
Важке зниження	< 40

Субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові вивчається методом проточної цитофлуориметрії у прямому імунофлуоресцентному тесті за допомогою панелі МКАТ серії Leu (Becton Dickinson, США) до основних субпопуляцій лімфоцитів: CD45, CD14, CD3, CD19, CD4, CD8, HLA<sup>-</sup>DR, CD3<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-</sup>, CD16, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. Контролем слугували мікросфери

«CaliBRITE» (Becton Dickinson, США), мічені відповідно до FITC чи PE, та МКАТ проти імуноглобулінів миші IgG1-FITC/IgG2a-PE. Визначення середньої довжини теломер проводиться за допомогою Telomer PNA Kit/FITC (DakoCytometry, Denmark). Набір рекомендовано для визначення теломер в ядерних гемопоетичних клітинах із використанням зв'язаних із флуоресцеїном зразків пептидної нуклеїнової кислоти (PNA). Результати обробляються за допомогою проточної цитометрії із застосуванням джерела лазерного випромінювання з довжиною хвилі 488 нм. Методика проведення аналізу складалась з декількох етапів, а саме: попередня обробка, денатурація, гібридизація (1-й день); промивання, фарбування ДНК, аналіз (2-й день).

### **КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХОЗЛ УЧАСНИКІВ ЛНА НА ЧАЕС**

Було обстежено 120 учасників ЛНА на ЧАЕС 1986–87 рр. чоловічої статі та 30 осіб групи порівняння, хворих на хронічні неспецифічні захворювання бронхолегеневої системи та без сформованих у нозологічну форму порушень бронхолегеневої системи, віком ( $62,3 \pm 7,9$ ) років. Середня доза іонізуючого опромінення УЛНА становила ( $40,91 \pm 4,78$ ) сЗв. Курінням зловживали 76,7 % пацієнтів.

Аналіз клініко-анамнестичних даних підтвердив, що основними чинниками розвитку непухлинних захворювань бронхолегеневої системи в УЛНА є традиційні – стать (переважно чоловіки), вік пацієнтів (частота бронхолегеневих захворювань збільшувалась після 45 років), паління. Однак, значний внесок мав також вплив ІВ. Так, було встановлено, що доза опромінення, отримана учасниками ЛНА на ЧАЕС з наявністю непухлинних захворювань бронхолегеневої системи, була вищою, ніж в осіб, в яких патології бронхолегеневої системи не було виявлено ( $242,9 \pm 8,2$  мЗв та  $145,8 \pm 6,2$  мЗв, відповідно,  $p = 0,001$ ). Стосовно окремих нозологічних форм непухлинної патології, отримана доза опромінення була вірогідно вищою серед учасників

ЛНА, в яких розвинулись хронічний необструктивний бронхіт ( $243,7 \pm 10,1$  мЗв проти  $175,9 \pm 6,3$  мЗв в осіб без даного діагнозу,  $p = 0,001$ ) та хронічне обструктивне захворювання легень, порівняно з учасниками ЛНА без зазначеної патології ( $256,4 \pm 17,5$  мЗв та  $197,3 \pm 5,9$  мЗв відповідно,  $p = 0,001$ ). У цілому, коефіцієнт кореляції між дозою опромінення і розвитком соматичної патології бронхолегеневої системи склав  $0,117$ ,  $p = 0,001$ .

Крім самостійного впливу фактору ІВ на розвиток соматичної патології бронхолегеневої системи мало місце його поєднана дія з іншими чинниками, а саме з віком пацієнтів та палінням. Так, за умов отримання однакової дози опромінення, ризик розвитку захворювань був вірогідно вищим серед курців в переважній більшості діапазонів доз (до 10 мЗв, 10-50 мЗв, 50-100 мЗв, 100-250 мЗв, 250-500 мЗв, понад 500 мЗв). Аналогічно, у вікових категоріях, починаючи з 45 років, отримана доза опромінення була вищою серед осіб, в яких наявна патологія бронхолегеневої системи, порівняно з особами без патології.

Оскільки групи хворих на ХОЗЛ УЛНА та контролю було підібрано відносно рівномірно, за основними спірографічними критеріями, які б свідчили про обструкцію дихальних шляхів, достовірних відмінностей у групах спостереження не було. Так, показники  $ОФВ_1$  та  $ФЖЄЛ$  достовірно не відрізнялися у групах спостереження,  $ОФВ_1$  був дещо нижчим, а  $ФЖЄЛ$  незначно вищим у осіб з основної групи, але нижче за норму, що свідчить про наявність поряд, як обструктивних, так і рестриктивних змін. Співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  та показник  $ОФВ_6$ , які є критеріями бронхіальної обструкції, також вірогідно не відрізнялись, але співвідношення  $ОФВ_1/ОФВ_6$  було достовірно нижчим у хворих на ХОЗЛ, які постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС ( $53,69 \pm 1.53$  %) та ( $57,34 \pm 0.88$  %) відповідно,  $p < 0,05$ . На виразніші порушення бронхіальної прохідності на рівні великих бронхів у основної групи, вказують достовірно нижчі показники  $МОШ_{25}$  ( $2,12 \pm 0,13$ ) л/с та ( $2,45 \pm 0,09$ ) л/с, відповідно,  $p < 0,05$  при незначно знижених  $МОШ_{50}$  та  $МОШ_{75}$ .

Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між дозою іонізуючого опромінення та показниками  $ОФВ_1$  в учасників ЛНА на ЧАЕС, незалежно від наявності хронічного обструктивного захворювання легень рис. 1.

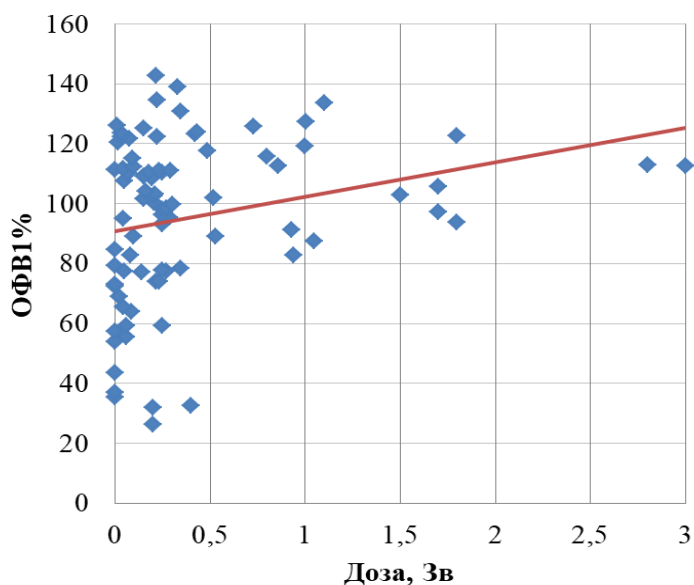


Рисунок 1. Дозова залежність  $ОФВ_1$  % від належних значень в УЛНА на ЧАЕС

Цей зв'язок спостерігався і для показника  $МОШ_{75}$  в учасників ЛНА на ЧАЕС, незалежно від наявності хронічного обструктивного захворювання легень рис. 2.

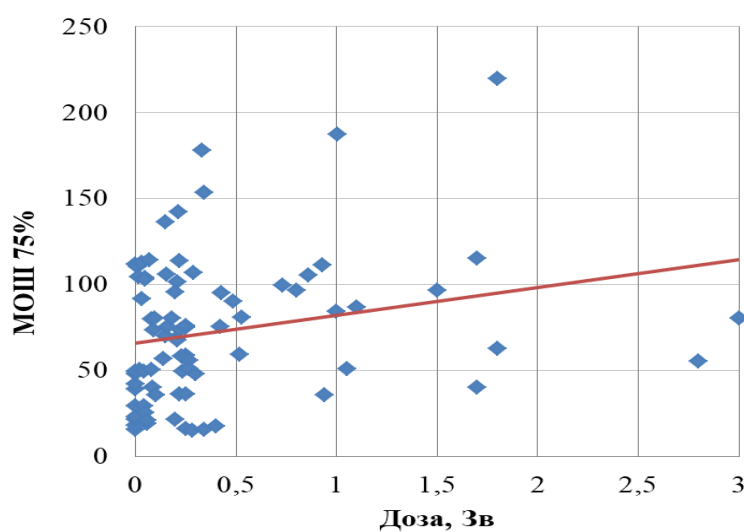


Рисунок 2. Дозова залежність  $МОШ_{75}$  % від належних значень в УЛНА на ЧАЕС

Всі пацієнти, які хворіють на ХОЗЛ, мали порушення ФЗД за обструктивним типом, проте порушення співвідношення легеневих об'ємів спостерігалось у відносно більшій кількості випадків у хворих на ХОЗЛ, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Отримані під час спірографічного обстеження дані знайшли підтвердження при проведенні бодіплетизмографії та дослідженні дифузійної функції легень. Результати вивчення показників легеневих об'ємів та дифузійної функції легень наведені в таблиці 3.

За результатами бодіплетизмографії у хворих на ХОЗЛ постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС на ЧАЕС порівняно з контролем спостерігається значне достовірне порушення співвідношення легеневих об'ємів, а саме: збільшення ВТГ –  $(140,6 \pm 38,9) \%$  та  $(157,4 \pm 47,5) \%$  відповідно,  $p < 0,05$ ; ЗЄЛ –  $(113,76 \pm 2,26) \%$  та  $(106,67 \pm 1,57) \%$  відповідно,  $p < 0,05$ ; ЗОЛ –  $(168,69 \pm 6,66) \%$  та  $(153,81 \pm 3,73) \%$  відповідно,  $p < 0,05$ , що свідчить про зниження еластичності легень, більш виражені респіраторні порушення внаслідок легеневої гіперінфляції.

Виявлено тенденцію до підвищення загальної ємності легень, і резервного об'єму  $V_{re}$ , та достовірно нижчі показники дифузійної спроможності легень ( $DL_{CO}$ ) в групі УЛНА хворих на ХОЗЛ відносно групи контролю  $(72,1 \pm 3,6 \%$  та  $84,4 \pm 4,0 \%$  відповідно,  $p < 0,05$ ), що підтверджує більш тяжкий перебіг захворювання з частішим виявленням ознак пневмофіброзу та емфіземи при рентгенологічному обстеженні пацієнтів основної групи.

В УЛНА при однаковій стадії ХОЗЛ та ступеню задишки (показник MRC) показник  $ОФВ_6$  був достовірно нижчим, ніж у групі контролю.

Це відповідає існуючим уявленням щодо дрібних бронхів, як основної ланки бронхіального дерева, що уражується як при ХОЗЛ, так і при інгаляційному впливі радіонуклідів. Саме на рівні дрібних бронхів та термінальних бронхіол, відповідно до аеродинамічного діаметра пилових частинок, концентрується основна частина інгальованих радіонуклідів та розгортаються головні патогенетичні події з розвитку та прогресування ХОЗЛ.



Таблиця 3. Характеристика показників бодіплетизмографії та дифузійної спроможності легень в ЛНА на ЧАЕС хворих на ХОЗЛ, та осіб групи контролю

Показники	Групи спостереження			
	УЛНА (n = 120)		Контроль (n = 30)	
	абс.	% від належних	абс.	% від належних
РОВИД	1,1 ± 0,5	97,7 ± 42,2	1,0 ± 0,4	93,3 ± 41,8
Євд	2,7 ± 0,7	86,3 ± 20,58	2,3 ± 0,8	86,5 ± 1,59
ВГТ	4,99 ± 1,4	140,6 ± 38,9	5,5 ± 1,7	157,4 ± 47,5*
ЗОЛ	3,9 ± 1,3	168,7 ± 6,7	4,56 ± 1,5*	153,8 ± 3,7
ЗЄЛ	7,7 ± 1,2	113,8 ± 2,3	7,8 ± 1,4	106,7 ± 1,6*
ЗОЛ / ЗЄЛ	49,6 ± 10,1		57,6 ± 10,5	
ВГТ / ЗЄЛ	64,2 ± 9,7		69,9 ± 12,4	
ДЗЛ	6,3 ± 2,4	72,1 ± 3,6	5,3 ± 1,9*	84,4 ± 4,0*
ЗО -He	2,8 ± 0,7	114,5 ± 30,4	2,5 ± 0,6	102,7 ± 25,8
ЗЄЛ -He	6,26 ± 1,0	90,5 ± 14,2	5,4 ± 0,9	82,3 ± 15,3
ЗО -He / ЗЄЛ -He	44,4 ± 9,4		45,4 ± 8,8	
kCO	76,9 ± 26,4		76,3 ± 24,7	
* Достовірні відмінності у групах спостереження, p < 0,05.				

При аналізі зв'язку показників дифузійної спроможності легень з дозою опромінення виявлено тенденцію до зниження показників при дозах більше за 500 мЗв, але суттєвих розбіжностей між абсолютними та відносними цифрами, у групах УЛНА не встановлено. Можливо, це обумовлено неоднорідністю сформованих груп УЛНА на ЧАЕС за дозами опромінення на легені, що більш суттєво впливає на виразність ефектів після опромінення в умовах Чорнобильської катастрофи.

Таким чином, дослідження респіраторних порушень у хворих на ХОЗЛ за допомогою бодіплетизмографії та дифузійної функції легень методом одиночного вдиху, дозволило значно доповнити дані спірометрії та виявити суттєві відмінності у виразності ураження легень в УЛНА на ЧАЕС у порівнянні із групою контролю.

## **ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГЕНЕТИЧНИХ ПРОЯВІВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ**

Аналіз імунологічних даних вказує на зміни в організації імунокомпетентних клітин, пов'язані як з поглинутою дозою, так і з наявністю ХОЗЛ у віддаленому період після опромінення. ХОЗЛ у опромінених в інтервалі малих доз супроводжується активацією популяції Т-клітин, пов'язаних з ефекторними механізмами та антитіло-залежною цитотоксичністю (ЦТЛ, Т-хелперів), які більшою мірою визначалися при тривалому перебігу захворювання.

У хворих на ХОЗЛ в групах учасників ЛНА на ЧАЕС опромінених в дозових діапазонах менше та більше 500 мЗв встановлена дозова залежність змін клітинного імунітету, зокрема достовірне зниження числа  $CD3^+$  Т-клітин ( $75,2 \pm 9,1$  % та  $69,3 \pm 10,3$  %,  $p < 0,05$ ), у той час як число  $CD4^+$  клітин ( $45,2 \pm 3,5$  % та  $46,8 \pm 4,8$  %,  $p < 0,05$ ) вірогідно було вищим в порівнянні з групою контролю у всьому інтервалі доз, зниження цитотоксичних  $CD3^+16^+56^+$ Т лімфоцитів ( $9,2 \pm 1,8$  % та  $5,5 \pm 1,3$  %,  $p < 0,05$ ), підвищення  $CD3^+16^+56^+$  природних кілерів ( $6,8 \pm 1,9$  % та  $11,1 \pm 2,4$  %,  $p < 0,05$ ), підвищення  $CD3^+19^+B^+$  лімфоцитів ( $7,7 \pm 1,5$  % та  $16,7 \pm 2,1$  %,  $p < 0,05$ ), а також гуморального імунітету (IgA ( $2,04 \pm 0,1$  г/л та  $1,6 \pm 0,1$  %,  $p < 0,05$ ), IgG ( $9,8 \pm 1,4$  г/л та  $10,1 \pm 1,3$  %,  $p < 0,05$ )), що вказує на залежність імунного стану від поглинутої дози опромінення.

Визначено прямий зв'язок респіраторних порушень у хворих на ХОЗЛ з рівнем  $CD3^+16^+56^+$  цитотоксичних Т-лімфоцитів, а саме ОФВ<sub>1</sub> ( $61,2 \pm 8,5$  % та

57,1 ± 7,3 %,  $p < 0,05$ ), ПОШ<sub>25</sub> (42,5 ± 8,1 % та 37,4 ± 8,4 %,  $p < 0,05$ ), ПОШ<sub>75</sub> (27,1 ± 9,8 % та 24,1 ± 8,3 %,  $p < 0,05$ ) та DLco (75,5 ± 16,6 % та 68,3 ± 14,4 %,  $p < 0,05$ ), що є підґрунтям важкого клінічного перебігу.

Дослідження параметрів клітинного імунітету довело достовірне зниження числа CD3<sup>+</sup> Т-клітин, переважно за рахунок CD8<sup>+</sup> субпопуляції при дозах, вищих за 500 мЗв, у той час як число CD4<sup>+</sup> клітин вірогідно було вищим у всьому інтервалі доз.

Зниження експресії CD3 антигену, який тісно пов'язаний з мітоген-залежною активацією, спостерігалось після опромінення та є радіаційно-індукованим. Зниження середньогрупових показників природних кілерів та Т-цитотоксичних лімфоцитів встановлено у хворих з дозами меншими за 500 мЗв. При більших дозах для природних кілерів виявлялося згладжування цієї тенденції, а для цитотоксичних лімфоцитів – більш значне зниження.

Аналіз показників В-ланки імунітету свідчив про зменшення концентрації імуноглобуліну А, пов'язаного з захистом слизових оболонок, зниження концентрації циркулюючих імунних комплексів та тенденцію до зниження концентрації імуноглобуліну М. Найбільшою мірою зміни були вираженими при більших дозах опромінення.

Зміни загального числа В-клітин носили більш складний характер: число CD19<sup>+</sup> В-клітин у хворих на ХОЗЛ у віддаленому періоді після дії опромінення в малих дозах було нижчим за контрольні показники, тоді як, після великих доз опромінення відзначено збільшення загального числа В-клітин та HLADR<sup>+</sup> клітин.

З врахуванням одночасного збільшення числа CD4<sup>+</sup> клітин вказані зміни можна трактувати як ознаки неспецифічної активації, ефективність якої обмежується зниженою експресією CD3 антигену.

Імунологічні зміни при ХОЗЛ відбуваються як комбінація активації антимікробного захисту організму з проявами імунологічної недостатності. На відміну від групи учасників ЛНА, концентрації циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів G та M, були підвищеними. У обстежених нами

учасників ЛНА з ХОЗЛ збільшення популяції Т-цитотоксичних лімфоцитів-ефекторів ( $CD4^+HLADR^+16^+56^+$ ) супроводжується не збільшенням, а навпаки зменшенням концентрації імуноглобулінів А, М та циркулюючих імунних комплексів. Вказані зміни свідчать про незавершеність процесів антитілозалежної цитотоксичності, можливо пов'язані з дією іонізуючого опромінення. Підтвердженням цього є найбільша виразність вказаних змін при дозах, більших за 500 мЗв. Про морфогенетичну спрямованість вказаних змін імунної системи свідчить і те, що нормальне число цитотоксичних клітин у периферичній крові асоціюється з кращими показниками функції зовнішнього дихання. У комплексі з наведеними даними щодо цитотоксичних лімфоцитів, отримані результати вказують на можливу незавершеність механізмів імунокомплексного запалення при ХОЗЛ у віддаленому періоді після опромінення та протективну роль Т-цитотоксичних лімфоцитів.

Вивчався вплив функціонального стану бронхолегеневої системи на радіогенні мутації за кількістю TCR-варіантних лімфоцитів периферичної крові, геномну нестабільність за визначенням гістону  $\gamma$ -H2AX, відносну довжину теломер (RTL) у хворих на хронічні неспецифічні захворювання бронхолегеневої системи та без сформованої у нозологічну форму порушень стану бронхолегеневої системи – учасників ЛНА на ЧАЕС у віддаленому післяаварійному періоді. Результати наведені у таблиці 4.

Тенденція до підвищення  $TCR\gamma\delta$  встановлена у групах осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Оцінка результатів дослідження відносної довжини теломер продемонструвала статистично достовірне скоротшення відносної довжини теломер у групі УЛНА, які хворіють на ХОЗЛ, порівняно із контрольною групою.

Таблиця 4 – Характеристика рівня гістону  $\gamma$ -H2AX, відносної довжини теломер (RTL) у групах спостереження.

Показники	Групи хворих		
	УЛНА на ЧАЕС, хворі на ХОЗЛ, n = 128	УЛНА на ЧАЕС, без БЛП, n = 52	Контроль, n = 27
TCR $\gamma\delta$	4,76 $\pm$ 3,45	5,07 $\pm$ 4,2	2,69 $\pm$ 1,39
RTL	13,91 $\pm$ 2,62*	14,68 $\pm$ 2,89	15,50 $\pm$ 3,20
H2AX	1,10 $\pm$ 1,22	2,04 $\pm$ 1,89	2,62 $\pm$ 3,76
* Достовірні відмінності у групах спостереження, p < 0,05.			

Найбільша відносна довжина теломер була у групі контролю (15,5  $\pm$  3,2), найнижча у групі учасників ЛНА на ЧАЕС, хворих на ХОЗЛ (13,91  $\pm$  2,62).

### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВІОРЮВАНЬ ТА ІМУНОГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ В УЧАСНИКІВ ЛНА НА ЧАЕС**

Для визначення патогенетичного значення стану імунної системи при ХОЗЛ у віддаленому періоді після опромінення нами було проведено вивчення значення деяких імунологічних показників у формуванні порушень респіраторної функції.

Існує зв'язок між показниками клітинного імунітету та респіраторної функції – високий відсоток CD3<sup>+</sup> Т-лімфоцитів у периферичній крові спостерігається в учасників ЛНА з кращими показниками респіраторної функції. Зокрема, з високим ступенем достовірності розрізняються параметри максимальної швидкості видиху на рівні видиху 25, 50 та 75% FVC. Існує можливість взаємного впливу вказаних показників.

Зокрема, з високим ступенем достовірності розрізняються параметри максимальної швидкості видиху на рівні видиху 25, 50 та 75% ФЖЄЛ. Існує можливість взаємного впливу вказаних показників.

Водночас, у хворих в віддаленому періоді після опромінення така залежність відсутня. Це можна пояснити зниженою експресією CD3 внаслідок радіогенної мутації Т-клітинного рецептора.

Дослідження показників респіраторної функції в залежності від значення співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  клітин показало аналогічні закономірності. Встановлено, що з підвищеними значеннями співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  клітин асоціюються не тільки більш високі значення числа  $CD3^+$  та  $CD4^+$  лімфоцитів, але й кращі показники респіраторної функції.

У хворих на ХОЗЛ, опромінених в межах природного фону, існує зворотна залежність цих показників, при цьому значенням  $ОФВ_1$  більше 80 % відповідає вміст  $CD3^-16^+56^+$  клітин менше 5 %.

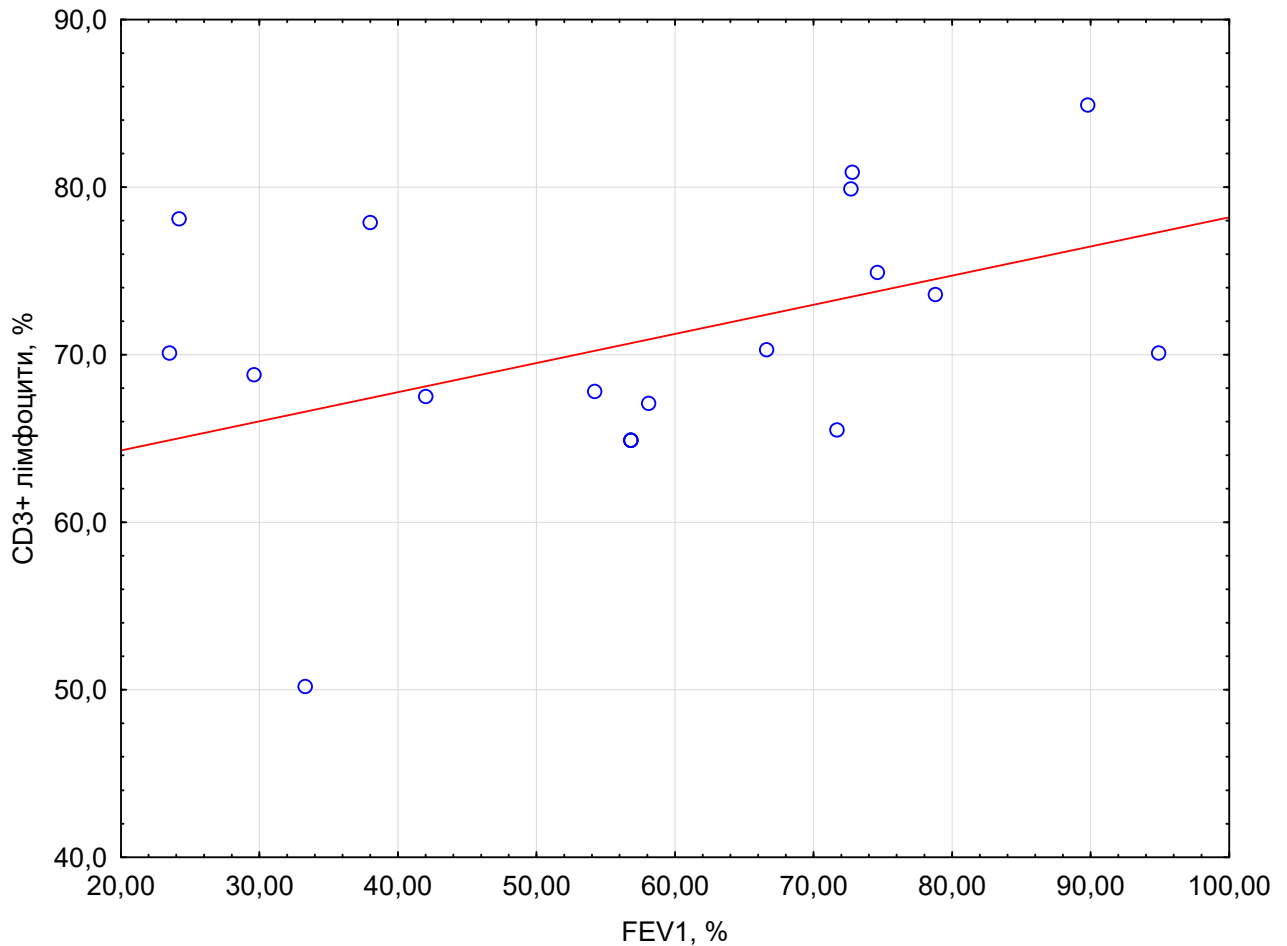


Рисунок 3. – Точкова гістограма кореляційної залежності між числом  $CD3^+$  Т-лімфоцитів та  $ОФВ_1$  у хворих на ХОЗЛ, опромінених в межах природного фону

В результаті комплексного аналізу змін показників імунної системи у хворих на ХОЗЛ у віддаленому періоді після опромінення встановлено достовірне зниження відносного числа  $CD3^+$  Т-клітин, виражене головним чином після опромінення у високих дозах, а за абсолютними показниками – у всьому інтервалі доз, з достовірними змінами у співвідношенні  $CD4^+$  та  $CD8^+$  лімфоцитів. Зниження експресії  $CD3$  антигену, який тісно пов'язаний з мітоген-залежною активацією, спостерігалось після опромінення та може відображати стійкі радіаційно-індуковані порушення в імунній системі. Зміни в субпопуляційній організації імунокомпетентних клітин можуть бути пов'язаними як з поглинутою дозою, так і з наявністю ХОЗЛ. При ХОЗЛ визначено збільшення популяції клітин, пов'язаних з антитіло-залежною цитотоксичністю, та активацію Т-ланки, переважно за рахунок  $CD4^+$  Т-

хелперів, які більшою мірою визначалися при пізніх стадіях захворювання. З іншого боку, збільшення популяції Т-цитотоксичних лімфоцитів-ефекторів ( $CD3^+4^+HLADR^+16^+56^+$ ) супроводжується не збільшенням, а навпаки зменшенням концентрації імуноглобуліну А та циркулюючих імунних комплексів. Вказані зміни свідчать про незавершеність процесів антитілозалежної цитотоксичності, найбільш виразні при великих дозах.



## ВИСНОВКИ

При проведенні комплексної оцінки стану бронхолегеневої системи та вирішенні експертних питань рекомендується включати в план обстеження учасників ЛНА на ЧАЕС, окрім спірометрії, дослідження легневих об'ємів (бодіплетизмографія) та дифузійної спроможності легень з метою комплексної верифікації респіраторних порушень, що дозволить визначити адекватну терапію, розробити індивідуальний план диспансерного спостереження з визначенням термінів моніторингу показників спірометрії та бодіплетизмографії, програму реабілітаційних заходів.

Для хворих на ХОЗЛ учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС є характерним значне порушення співвідношення легневих об'ємів за рахунок достовірного зростання залишкового об'єму та загальної ємності легень при опроміненні у різному діапазоні доз.

Наявність радіаційно обумовлених імунологічних відхилень у хворих на ХОЗЛ свідчить про необхідність включення до програми комплексного диспансерного обстеження визначення параметрів клітинного і гуморального імунітету та залучення клінічних імунологів до нагляду цієї категорії пацієнтів.

**ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Bazyka D. Biological markers of external and internal exposure in shelter construction workers: a 13-year experience [www] / D. Bazyka, I. Iliencko, V. Sushko, et all // Radiation Protection Dosimetry. – 2018. – PA. 1-8. <https://academic.oup.com/rpd/advance-article-abstract/doi/10.1093/rpd/ncy128/5088056>.
2. Ilyenko I., Bazyka D., Liaskovska O. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation // Exp.Oncol. – Vol. 33. – 2012. – P. 235 – 238.
3. Shvayko L. The genomic instability in clean-up workers of Chernobyl NPP with COPD [www] / L. Shvayko, K. Bazyka, I. Iliencko, N. Golyarnik // Eur. Resp. J. – 2018. – Vol. 48, suppl. 60. – PA. 4285.
4. Сушко В. О. Результати тридцятирічного дослідження стану бронхолегеневої системи в учасників ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи [Текст] / В. О. Сушко, Л. І. Швайко, К. Д. Базика, та ін. // Журнал НАМН України. - 2016. – № 2. – С. 193–197.
5. Сушко В.О. Ураження бронхолегеневої системи у учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (1988–2016 рр.): Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки : Національна доповідь України/ за ред. Базика Д.А., Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г., Сердюк А.М., Сушко В.О. – Київ, 2016. С. 126-130.
6. Фещенко Ю. И. Основы спирометрии и её особенности при хроническом обструктивном заболевании легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 22–27.