
Глава 10

Остеопенический синдром

Проблема остеопенических состояний является универсальной, биологической, хотя отдельные ее аспекты исследуются клиницистами разных специальностей – ортопедами, эндокринологами, ревматологами, терапевтами, гематологами, стоматологами, радиологами и др. Многие механизмы развития остеопении и остеопороза изучены в экспериментах на животных. Остеопенический синдром неизбежно развивается при многих тяжелых заболеваниях с разным патогенезом [Ю. Франке, Г. Рунге, 1995; Б.Л. Риггз, Л.Дж. Мельтон III, 2000] и с возрастом, особенно у женщин после менопаузы [В.В. Поворознюк, 1998; 2000]. Это указывает на то, что костная ткань является резервуаром и донатором жизненноважных веществ, которые избыточно расходуются в процессе борьбы организма за выживание. В предисловии к книге «Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани» [А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов и В.Г. Емельянов, 1998] М.В. Волков справедливо пишет: «Клиницисты привыкли ошибочно трактовать остеопороз как самостоятельное заболевание, приводящее к повышенной ломкости кости, на которую и следует воздействовать, а не как синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме в целом метаболические сдвиги любой этиологии». Авторами упомянутой книги предложена гипотеза, базирующаяся на результатах изучения обмена костной ткани, полученных в последние годы, согласно которой все известные этиологические факторы, приводящие к возникновению остеопороза, объединены общим патогенетическим механизмом. По мнению создателей гипотезы, это ауторегуляторный механизм воспроизведе-

дения костного матрикса, именно он служит основой развития остеопенического (или остеопоротического) синдрома. Внеклеточный матрикс, будучи продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным и, в свою очередь, активно влияет на их функции, тем более что сам он не постоянен. Другим важнейшим условием ауторегуляторного остеогенеза служит процесс клеточных взаимодействий между остеоцитами, остеобластами и внеклеточным матриксом.

Как это нередко бывает, данная гипотеза отличается односторонностью, так как, в основном, больше объясняет сущность процессов скелетогенеза, нежели истинные причины резорбции костной ткани. С нашей точки зрения, несмотря на ее прогрессивность и синтетический подход к проблеме, гипотеза не отвечает на коренные вопросы – почему (вследствие чего) возникает остеопенический синдром и каковы возможные условия его прогрессирования (прогредиентности)?

Явление местного остеопороза в связи с более или менее длительным систематическим воздействием радиоизлучателей в малых дозах на отдельные участки тела человека или кратковременным и фракционированным локальным облучением большими дозами ионизирующей радиации стало известно в ближайшие десятилетия после открытия в 1895 г. В.К. Рентгеном X-лучей. Сообщения о возможности развития системного (генерализованного) остеопороза после общего относительно равномерного облучения всего организма сублетальными, средними и малыми дозами радиации появились значительно позже, в середине 20-ого столетия. Однако и до сего времени не сложились четкие представления об истинных причинах и механизмах возникновения и развития пострadiационного остеопенического синдрома, прежде всего потому что костная ткань сама по себе традиционно считается весьма радиорезистентной.

После аварии на Чернобыльской АЭС радиационная загрязненность естественной среды, как в зоне отчуждения, так и в других регионах радиоэкологического контроля, начиная с 1989 года обусловлена, в основном, ^{137}Cs и ^{90}Sr . При участии ^{137}Cs формируется 90–93% суммарной дозы, при участии ^{90}Sr – около 7%. Основное количество (95%) этих радионуклидов осело в верхнем гумусном пласте грунта, затем они попадают в организм человека и животных преимущественно с пищей растительного происхождения. ^{137}Cs относительно быстро переходит в грунте в такое состояние, в котором растения усваивают его слабо, и поэтому количество этого радиоактивного элемента в продуктах питания уменьшается. В то же время ^{90}Sr поглощается растениями беспрепятственно. Именно ^{137}Cs и ^{90}Sr , которые накапливаются в мышцах и костях, создают на загрязненных территориях

основную радиационную нагрузку на организм (до 80–93 % суммарной дозы). Известно, что по преимущественному распределению в тканях организма ^{90}Sr относится к остеотропным радионуклидам (99% его депонируется в костной ткани), ^{137}Cs – к миотропным радионуклидам (80% – в мышечной ткани, 8% – в костной). Присутствие этих радионуклидов серьезно сказывается на состоянии опорно-двигательного аппарата. ^{137}Cs и ^{90}Sr по своим химическим свойствам близки к калию и кальцию и, соответственно, становятся их «конкурентами» в биохимических процессах. Попадая в организм через желудочно-кишечный тракт, радионуклиды всасываются в кровь в виде ионов, высокодисперсных коллоидов и комплексных соединений (цитраты, аминокислоты), образуют «диффузную» фракцию, которая проникает сквозь капиллярную стенку в ткани. В кости, которая растет, ^{90}Sr попадает в остеогенные клетки (остеобласты, остециты) и включается в их метаболизм. Затем радионуклид взаимодействует с органическими соединениями на поверхности кости, прежде всего с сульфатированными гликозаминогликанами и «замуровывается» в новообразовавшийся костный матрикс – межклеточное вещество ткани, создавая «горячие пятна». В зрелой кости радионуклид проникает в костные каналы и матрикс, где замещает кальций. Степень накопления определяется интенсивностью ростовых и обменных процессов в том или другом участке кости. Отношение активности в зрелой кости и в «горячих пятнах» приблизительно 1:5. Среди факторов, которые активизируют накопление радионуклидов в кости, значительную роль играют кровоснабжение кости, большая плоскость поверхности костных балочек – трабекул, близлежащих к кровотоку, трофическая каналулярно-лакунарная сеть (система, по которой проходят кровеносные сосуды и питательные вещества), а также особенности ростовых процессов в кости. Рост кости приводит к перемещению радионуклидов вглубь костных структур. Радионуклиды включаются в метаболически активные зоны роста кости. «Критические зоны» скелета, где преимущественно накапливается ^{90}Sr , размещаются в губчатой кости. В трубчатых костях губчатое вещество находится в шейке бедренной кости, ребрах, позвонках, костях черепа и т.п. Коэффициент накопления ^{90}Sr в губчатой кости – 70–80%. Усвоение ^{90}Sr зависит от возраста человека, состояния его желудочно-кишечного тракта, характера питания. Экспериментальные данные об усвоении растворимых соединений ^{90}Sr , которые помещаются в пищевых продуктах, у взрослых дают величину в диапазоне от 15 до 45%, у детей – до 70%, причем у них этот процесс происходит быстрее. Активизировать его могут многие побочные факторы. Если питание бедное на кальций (а ныне потребность в кальции в рационе населения большей частью удов-

летворяется не полностью), организм для поддержания минерального гомеостаза пополняет свою потребность в этом элементе, изымая ионы кальция из минеральной компоненты костей. Уменьшение кальция и белка в рационе увеличивает усвоение ^{90}Sr до 50–70%. Радиостронций, который попадает с пищей, замещает кальций в минерализованной кости. Это означает, что даже при невысоком уровне суточного попадания ^{90}Sr его присутствие в организме будет опасным, поскольку коэффициент накопления ^{90}Sr очень большой, а время установления так называемого динамического равновесия – почти 70 лет. Поэтому если долго сохраняется постоянный уровень радиоактивности рациона, происходит постепенное накопление ^{90}Sr в костной ткани, и он остается в организме практически на протяжении всей жизни человека [Н. Родионова, 1999]. При однократном поступлении больших доз ^{90}Sr в организм имеет место пятнистое распределение изотопа в костной ткани, при хроническом поступлении в небольших дозах распределение изотопа более равномерно [В.В. Фролькис и соавт., 1999].

Вследствие попадания радионуклидов в костную и мышечную ткани в организме образуется источник хронического излучения. Инкорпорированный ^{90}Sr взаимодействует с электронами ближайших атомов и вызывает их ионизацию. Ионизированные атомы участвуют в сложной цепи реакций, в результате которых образуются чрезвычайно активные «свободные радикалы». Последние реагируют друг с другом и другими молекулами, вызывая химические и биологические изменения в клеточных элементах. Наибольшему риску радиационного поражения подвергаются делящиеся клетки: преостеобласты и остеобласты. Специфическое действие ^{90}Sr на составные элементы костной ткани состоит в образовании «преостеобластического провала», деструкции костной ткани, диспластического фиброза, нарушении энергетического метаболизма костной ткани, малигнизации. По данным В.В. Поворознюка и соавт. [1997], радиологический эффект остеотропных нуклидов направлен прежде всего на угнетение предшественников остеобластов – преостеобластов, нарушение соотношений в системе «остеобласты – остеокласты» в пользу последних вплоть до потери прочностных свойств кристаллической решетки гидроксиапатита. Эти изменения изучены еще недостаточно, поскольку только в последние годы отброшены представления об «антирадионуклидной» стойкости костной ткани. Отрицательные последствия могут проявляться в нарушении процессов кроветворения в костном мозге, поскольку костная ткань и ее клетки являются необходимыми элементами кроветворного микроокружения. Именно поэтому проблема состояния костно-мышечной системы у людей, которые испытали влияние радиации, приобретает социальное значения.

Влияние инкорпорированных радионуклидов на состояние костной ткани отмечено в экспериментальных работах на животных [В.В. Фролькис и соавт., 1999; Н. Родіонова., 1999], в которых показано, что при хроническом поступлении с пищей и водой ^{90}Sr абсорбируется в межклеточную жидкость и 99% его откладывается в костях. В.Б. Борисевич и Б.В. Борисевич [1993] изучали трепанобиоптаты губчатой кости коров из хозяйств загрязненной радиоцезием зоны. Работа проводилась в 1991–1992 гг. в Полесском районе Киевской области с плотностью радиоактивного загрязнения почв около 15 Ки/км² и около 40 Ки/км². Выявлены очаги незавершенного остеогенеза, частичная гибель остеоцитов, фокусы остеонекроза, различные виды резорбции с образованием микротрещин и отделением костных и хрящевых фрагментов внутрь костно-мозговых ячеек. В костно-мозговых ячейках имело место лизирование жировых клеток, кровоизлияния с последующим отделением воды и образованием кистоидных пузырей, внутри которых микросеквестры деминерализуются, гомогенизируются и постепенно растворяются. Макрофагальная инфильтрация и фибробластическая пролиферация приводит к развитию внутри ячеек нежнволокнуистой соединительной ткани с выраженным размножением мегакариоцитов, регенерацией поврежденных костных балок и жирового костного мозга.

Существенное воздействие на состояние костной ткани оказывает также внешнее радиоактивное воздействие. После однократного острого тотального облучения собак в дозе 4,0 Гр отмечалось снижение минеральной насыщенности в области губчатой костной ткани дистального эпифиза бедра и межзубных перегородок в области фронтальных и жевательных зубов нижней челюсти, т.е. структур с преобладанием спонгиозной костной ткани. Вместе с тем, в зонах компактной костной ткани её плотность повышалась [А.И. Волжин и соавт., 1990]. Различие в изменении плотности костной ткани после острого тотального облучения авторы связывают с разной минерализацией этих структур из-за их неодинаковой метаболической активности.

Действие радиации на костные структуры может быть как прямым, непосредственно во время облучения, так и опосредованным (через изменения в кровяном русле) в более отдаленный срок [Л.В. Завербна, 2000]. В сосудах нарастают изменения – от гиперемии до тромбоза и кровоизлияний. Гиалуроновая кислота, имея высокую радиочувствительность, теряет способность связываться с белком. Изменения в строении эндотелиальных клеток у животных в эксперименте начинались под воздействием ионизирующего излучения в дозе 3 Гр [В.А. Завьялова, Л.А. Иванчикова, 1975]. Отмечены ранние изменения в митохондриях – увеличение их объ-

ема, разрушение крипт. Цитоплазма клеток истончается, в ней появляются миелиновые фигуры. Просвет капилляра по всей длине значительно отличается в связи с разной степенью набухания эндотелиальных клеток. Одонтобласты отмирают вследствие нарушения трофики. Под влиянием ионизирующего излучения в дозе 5 Гр в пульпе образуется дентиноподобное вещество, а при более высоких дозах начинается образование петрификатов [P. Dambain, 1988]. В молодом возрасте чувствительность зубов к облучению повышенная, поскольку более быстро происходят дегенеративные изменения в одонтоблестах, наблюдается разрежение в виде ниши вокруг корневого канала, которое объясняется неполноценным восстановлением предентина. В старшем возрасте одонтобласты более стойкие к облучению и сохраняют способность продуцировать вторичный дентин.

Изменения костной ткани при многократном и однократном облучении различаются [А.А. Прохончуков, В.В. Паникаровский, 1963]. В ранний период острой лучевой болезни и в период ее обострения регенерации костной ткани не происходит. Преобладает активная остеокластическая резорбция костной ткани. Восстановление начинается на 20–30-е сутки после однократного кратковременного облучения. При многократном облучении интенсивность резорбции костной ткани намного ниже, чем при однократном. Резорбция в основном происходит при участии одноядерных макрофагов, которые выполняют функцию остеокластов. Наряду с резорбцией кости отмечаются явления аппозиции костной ткани, новообразовавшаяся кость наслаивается на старые костные балки.

А.М. Македонская [1961] особое внимание обращала на то, что изменения в костях у больных после дистанционной рентгенотерапии были более постоянными и выраженными, чем в мягких тканях. В случаях, если мягкие ткани не были некротизированы, в костях отмечали одиночные участки деструкции с образованием мелких секвестров. Для радионекроза кости характерно отсутствие периостальных реакций. В легких случаях во время рентгеноскопии выявляют очаги поражений, чаще множественные, в тяжелых – тотальный некроз кости. Клинические признаки остео-некроза описаны Г.Ф. Галанцевой [1982]. Его проявления характеризуются изъязвлением слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти, чаще из внутренней поверхности с сопутствующим воспалением, выраженной болью, тризмом. В других случаях отмечают незначительно выраженный хронический процесс с образованием фистул, патологических переломов нижней челюсти, ухудшением общего состояния больного. На рентгенограмме наблюдают очаги деструкции с размытыми контурами, в поздних стадиях – остеосклероз.

Авария на Чернобыльской АЭС усилила интерес к проблеме радиационных остеопении и остеопороза, по различным аспектам которой появилась серия публикаций. Так, в работе [В.Т. Зайцев, 1994] отмечено, что у многих участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС развиваются нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза, проявляющиеся в виде рахита взрослых, недостаточностью витамина Д разной степени, признаками паратиреоидизма. Клинически могут обнаруживаться стойкая цефалгия с потерей сознания, ослаблением памяти, боли в суставах и костях конечностей, мочекаменная болезнь. Возможны эпизоды остановки сердца. Подчеркивается, что определение концентрации в крови кальция и фосфора должно войти в комплекс обязательных лабораторных исследований пострадавших.

За период с 1986 по 1999 г. уровень заболеваемости, связанной с нарушениями костно-мышечной системы и соединительной ткани, возрос среди персонала чернобыльской зоны отчуждения в четыре раза, а процент трудопотерь от этих болезней – более чем втрое. У УЛПА на ЧАЭС и жителей г. Славутича участились заболевания позвоночника (остеохондроз) и суставов (артрозы и т.п.). Почти треть этих людей жалуется на боли в суставах, трубчатых костях (оссалгии). До 1986 г. менее чем у трети обследованных в анамнезе отмечались заболевания позвоночника и суставов, после аварии – в 72,5%. Среди лиц контрольной группы такая тенденция не наблюдалась. Характерной является высокая частота проявлений синдрома полиартралгий у пациентов молодого и среднего возраста. Этот синдром четко зависит от дозовой нагрузки и коррелирует со снижением минерализации костной ткани [Н. Родіонова, 1999]. Отмечено, что у УЛПА на ЧАЭС через 5–7 лет после выхода из зоны отчуждения стали увеличиваться заболевания костно-мышечной системы, риск возникновения которых достоверно выше у УЛПА 1986 года или с поглощенными дозами облучения более 20 сГр [И.Д. Никифорова и соавт., 2000]. Это объясняется тем, что общее облучение в сочетании с местным действием остеотропных и миотропных радионуклидов (^{90}Sr , $^{134,137}\text{Cs}$) приводит к снижению минеральной плотности и прочностных характеристик костной ткани, а так же ее ускоренному старению; причем более выраженные изменения выявляются у лиц молодого и зрелого возраста [В.В. Поворознюк и соавт., 1995]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что снижение минеральной плотности костной ткани ниже 1,0 стандартного отклонения наблюдается примерно у 1/3 УЛПА на ЧАЭС, а частота остеопороза среди них сопоставима с таковой у женщин в периоде менопаузы [В.Н. Сорочкая и соавт., 1999].

При изучении методом гистоморфометрии биоптатов из крыла подвздошной кости УЛПА отмечено развитие трех типов нарушений: а) остеопороза кортикальной кости, б) остеопороза кортикальной и губчатой кости и в) изменений, условно обозначенных как «остеосклероз» [С.С. Родионова, В.Н. Швец, 1999]. Количественные отклонения параметров костной ткани при первых двух типах нарушений оказались идентичными тем, которые имеют место при постменопаузальной, сенильной формах остеопороза и остеопорозе у лиц молодого и среднего возраста. Однако если при других формах остеопороза потерю костной массы «запускает» угнетение процесса костеобразования, а снижение интенсивности резорбции происходит позже, то при остеопорозе у УЛПА одновременно или даже раньше угнетается процесс резорбции. Подтверждением возможности подобного нарушения механизмов ремоделирования служит выявленная у них при кортикальном остеопорозе выраженная депрессия остеокластов. Веским аргументом в пользу более раннего повреждающего влияния малых доз ионизирующего излучения на процесс резорбции являются изменения, обнаруженные при так называемом «остеосклерозе». Наблюдаемое в этих случаях увеличение объема губчатой кости и сохранение нормальной ширины кортикальных пластинок, несмотря на наличие морфологических признаков угнетения костеобразования, можно объяснить только тем, что депрессия остеокластов и торможение процессов резорбции предваряют угнетение костеобразования. Снижение интенсивности резорбции, несмотря на имеющиеся указания о резистентности зрелых остеокластов к низким дозам облучения, С.С. Родионова и В.Н. Швец [1999] объясняют замедлением пополнения пула остеокластов из-за уменьшения числа клеток-предшественников, которые развиваются из стволовых кроветворных клеток, более чувствительных к ионизирующей радиации, чем стволовые остеогенные клетки (родоначальницы остеобластов и остеоцитов).

В 2001–2004 гг. методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости на денситометре «Achilles+» производства «Lunar Corp.» (USA) нами проведено исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 325 УЛПА на ЧАЭС мужского пола [В.А. Тугучев, А.Н. Коваленко, 2004]. Из них снижение МПКТ ниже одного стандартного отклонения (индекс $T < -1$) выявлено у 99 человек (30,5%), а с остеопорозом ($T < -2,5$) оказалось 20 человек (6,2%). Возраст УЛПА на момент обследования находился в пределах от 36 до 77 лет (в среднем $52 \pm 0,54$ года). Из общего количества обследованных 69 человек, перенесли ОЛБ разной степени тяжести. У 19 реконвалесцентов ОЛБ (27,5%) снижение МПКТ было < -1 (остеопенический синдром), у 4 (5,8%) – $< -2,5$ (остеопороз), то есть нет су-

ществленных различий частоты встречаемости остеопении и остеопороза между УЛПА на ЧАЭС, которые перенесли ОЛБ (дозы облучения 1–7,1 Зв) и не перенесли ОЛБ (дозы облучения ниже 1 Зв). Средний возраст пациентов со сниженной МПКТ равен $52 \pm 1,0$ года и, как видим, полностью совпадает со средним возрастом общей выборки. Следовательно, частота остеопенического синдрома и остеопороза в обеих группах УЛПА практически одинакова и не зависит от возраста и уровня поглощенных доз. По данным В.В. Поворознюка [2000], развитие остеопении и остеопороза у мужского населения Украины происходит в возрасте 70–79 лет. Полученные результаты указывают на ускоренное старение костной ткани УЛПА на ЧАЭС. Учитывая, что у мужчин ликвидаторов снижение МПКТ происходит более быстрыми темпами и частота остеопении и остеопороза среди них сопоставима с таковой у женщин в периоде менопаузы можно ожидать в ближайшем будущем среди этого контингента повышение количества остеопоротических переломов, что усугубит и без того высокий уровень инвалидизации УЛПА на ЧАЭС. Эти факты подтверждают приводимые в литературе данные об увеличении интегрального и парциального биологического возраста лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, иными словами, их ускоренном старении [Н.Г. Ахаладзе и соавт., 1992, 1993, 1997; Н.Г. Ахаладзе, 1997; А.М. Полюхов и соавт., 1992; А.Н. Коваленко, 1995, 1996а,б].

Согласно нашим данным [В.А.Тугучов, О.М. Коваленко. 2004], у обследованных УЛПА (325 человек), независимо от состояния МПКТ, такие биохимические показатели в сыворотке крови, как концентрация общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, не имели отклонений от нормы. При анализе концентрации электролитов сыворотки крови выявлено у 2,3% незначительное снижение $[Ca^{2+}]$ и в 1% несущественное превышение его нормы. Превышение $[Pi]$ наблюдалось в 3,7% случаев. Значительно чаще встречалось снижение $[Pi]$ (22%). Снижение $[Mg]$ в крови регистрировалось у 8% пациентов, а его повышение у 12%. Вместе с тем, во всех случаях отклонения в концентрации исследуемых электролитов были незначительны и не связаны с величиной МПКТ. Полученные результаты указывают на отсутствие прямой зависимости между МПКТ и концентрацией Ca и Pi в сыворотке крови УЛПА с различными уровнями поглощенных доз. Следовательно, в отдаленные сроки после облучения гомеостаз этих минеральных веществ достаточно четко регулируется и не связан с величиной поглощенной дозы.

По составу цемент зубов сходен с трубчатой костью. Дентин минерализован почти на 72%, а в эмали неорганический компонент составляет 96%,

апатит – 89,8%. Элементарной функциональной единицей белковой матрицы эмали является кальцийсвязывающий белок, способный в нейтральной среде оседать в присутствии ионов Ca^{2+} в виде нерастворимого комплекса с кальцием и создавать нерастворимую трехмерную структуру – белок-кальций-белок (белковую матрицу). Органический матрикс дентина и цемента идентичен кости [А.Т. Шохе, 1940]. Он состоит из клеток – остеобластов, остеоцитов, остеокластов; волокон (в основном коллагеновых) и склеивающего вещества (мукополисахаридов и гликопротеина). Минеральный компонент, в свою очередь, состоит из кристаллов гидроксиапатита $[\text{CaO} \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$, а также примесей солей – CaCO_3 , CaF_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ и др. На основе данных морфологических исследований можно констатировать, что непосредственное облучение вызывает определенные изменения в зубах. Изменения в эмали появляются через 3–6 месяцев после облучения [Г.М. Барер и соавт., 1977; Л.А. Иванова, М.Г. Щелконогова, 1993] и, как правило, с гиперестезии – неприятного ощущения или боли при употреблении пищи контрастных температур. Клинические проявления поражения твердых тканей зубов зависят от непосредственного лучевого действия на зубы, а также от дозы облучения. Результаты клинических обследований свидетельствуют, что эмаль зубов теряет характерный блеск, становится тусклой, хрупкой, все поверхности зубов стертые, особенно режущие края. Изменения твердых тканей напоминают некариозные поражения – некроз эмали, а иногда и дентина зуба. В других случаях на эмали, которая утратила блеск, появляются шероховатые участки более темной окраски, причем размягченная эмаль легко удаляется острым инструментом послойно. В дентине облученных зубов появляются значительные отклонения в строении по сравнению с нормой [Г.М. Барер и соавт., 1977]. Иногда дентинных канальцев нет на значительной площади – тогда появляется фибриллярная структура с соответствующей линейностью, характерной для коллагена. Появляются волоконные образования, которые переплетаются без четкой ориентации в форме сетки. В отдельных случаях канальцы дентина облитерированы кристаллами ромбовидной или кубической формы. По данным электронно-микроскопических исследований слоев эмали не выявлено тенденции к восстановлению этих тканей даже в отдаленные сроки. В литературе [В.В. Паникаровский и соавт., 1968; В.М. Елизарова, И.Т. Сегень, 1974] приводятся сведения, согласно которым в основе лучевых поражений твердых тканей зуба лежит нарушение обмена веществ, в особенности фосфора и кальция. При раннем поражении эмали происходят изменения в распределении фтора и гидроксила не только в патологически измененном участке, но и в оптически не пораженной эмали (в меньшей сте-

пени). В очаге деминерализации снижается концентрация ионов фтора и повышается концентрация ионов гидроксила. В пластах клинически неизменной эмали снижается концентрация воды и повышается содержание фтора в сравнении с поврежденной эмалью. Под влиянием ионизирующего излучения в ионном обмене между фтором и гидроксидом происходят взаимопротивоположные изменения.

Очень большое влияние на состояние костной ткани оказывает развитие паратиреоидного синдрома, которое может быть связано не только с изменением С-клеток щитовидной железы, но и с радиационным повреждением паращитовидных желез. У подопытных животных он характеризуется наличием гиперплазии или новообразований в паращитовидной железе в сочетании с фиброзной остеодистрофией и нефрозом.

В Хиросиме и Нагасаки среди 6102 секционных наблюдений было обнаружено 18 случаев аденомы паращитовидной железы. Из 18 в 2 случаях аденомы были гигантскими (диаметром 5 см) и осложнились гиперпаратиреозом. В одном случае облучение произошло в возрасте 55 лет в дозе 0,55 Гр, в другом – в возрасте 44 лет в дозе 0,28 Гр. Гибель наступила через 16 и 27 лет после облучения [N. Takeichi et al., 1983]. I. Rozen et al. [1984] наблюдали 8 больных с гиперпаратиреозом, который развился после лечения ^{131}I по поводу заболевания щитовидной железы. У 3 больных вводимая активность ^{131}I превышала 1,11 МБк, латентный период после введения ^{131}I и появления признаков гиперпаратиреоза составлял от 4 до 20 лет. Гиперпаратиреоз был обусловлен аденомой или гиперплазией околощитовидных желез и проявлялся повышенным содержанием кальция в крови и моче. После лечения уровень его нормализовался.

Имеются сообщения о случаях гипопаратиреоза, возникающего после лечения радиоактивным йодом. В качестве возможного объяснения развития гипопаратиреоза рассматриваются а) радиационное повреждение внутритиреоидных паращитовидных желез, б) существовавший ранее гипопаратиреоз, маскируемый гипертиреозом, и в) временный выброс кальцитонина в период лечения. Прямое радиационное повреждение, вызывающее дисфункцию паращитовидных желез, менее вероятно, поскольку сами паращитовидные железы не поглощают йода и уровень радиации в них поэтому несколько снижен. Более приемлемым объяснением является одновременное существование дисфункции паращитовидных желез, проявляющееся в результате лечения гипертиреоза. Повышенные уровни гормона щитовидной железы могут привести к усилению поглощения кальция в костях, что будет компенсировать гипопаратиреоз, пока возвращение к состоянию эутиреоза не приведет к проявлению скрытого гипопаратиреоза. Со-

общение о гипопаратиреозе, развивающемся после лечения антитиреоидными препаратами, поддерживает эту точку зрения. Кроме того, кальцитонин накапливается и секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы и большие его количества могут выбрасываться вовремя острой стадии тиреоидита и временно понижать уровни кальция в крови [G.D. Graham, K.D. Burman, 1986].

Независимо от лечения (^{131}I , внешнее облучение) увеличение частоты случаев гиперпаратиреоза может наблюдаться среди пациентов, страдающих тиреотоксикозом. Одна из потенциальных причин такой связи заключается в том, что нарушение гомеостаза кальцитонина может постоянно стимулировать паращитовидные железы, приводя к гиперплазии и гиперфункции их. Сопутствующее облучение, индуцирующее появление аденом, также является возможной причиной. Патоморфологический анализ проб, взятых во время операции у больных, страдающих гиперпаратиреозом, который связан с ранее проведенным лечением радиоактивным йодом, позволил обнаружить 9 аденом и 2 гиперпластические железы, являющиеся причиной гиперпаратиреоза [G.D. Graham, K.D. Burman, 1986].

В экспериментах на самках крыс линии Вистар обнаружено развитие аденом паращитовидной железы при внутрибрюшинном введении ^{131}I в количестве 185 и 370 кБк крысятам через сутки после рождения. Частота аденом паращитовидной железы зависела от содержания витамина Д в диете и составляла 55, 32,6 и 19,5%, соответственно, при отсутствии, нормальном (1000 МЕ на 1 кг массы тела) и избыточном (40 000 МЕ) содержании витамина Д в диете. В контрольных группах с таким же содержанием витамина Д через 12–24 мес опухолей паращитовидных желез не обнаружено [V. Wynford-Thomas et al., 1983]. Через 24 мес у крыс с опухолями паращитовидных желез содержание Ca^{2+} в плазме крови выше ($2,4 \pm 0,03$), чем без опухолей ($2,28 \pm 0,04$) ммоль/л.

Большое беспокойство вызывает пока не изученный, незаметно развивающийся после лечения радиоактивным йодом остеопороз. Такое осложнение наблюдали после полного удаления щитовидной железы, причем их предположительно связывали с нарушением нормальной функции кальцитонина. Поскольку причиной остеопороза является гипертиреоз, страдающие этим заболеванием лица еще до лечения радиоiodом могут быть предрасположены к такому осложнению [G.D. Graham, K.D. Burman, 1986].

Изучение [Ca^{2+}] и [Pi] в сыворотке крови у 3217 УЛПА в 1999–2000 гг. (на момент аварии они находились в возрасте 22–43 лет) ни в одном случае не выявило отклонений за пределы границ нормы концентрации общего Са и лишь в 32 случаях отмечено небольшое уменьшение [Pi] (1%) или не-

большое увеличение – в 14 (0,44 %) [А.Н. Коваленко и соавт., 2001]. Чтобы избежать возможных (тем более длительных) отклонений кальциево-фосфорного гомеостаза природой предусмотрен комплексный механизм его регуляции (гормональный – паратгормон (ПТГ) и кальцитонин (КТ), 1,25-диоксикальциферол, являющийся метаболитом витамина Д с гормональной активностью, кортизол, половые стероиды и другие гормоны; экскреторный – кишечник, почки; скелет, как резервуар Са и Р, откуда они могут при необходимости извлекаться, а при избытке откладываться). Концентрация Са²⁺ в крови может повышаться при гиперпаратиреозидизме. Однако определение концентрации ПТГ и КТ у УЛПА на ЧАЭС 1986 г с поглощенными дозами в диапазоне 0,25–1 Гр в разные послеаварийные годы [А.Н. Коваленко и соавт., 2001] показало, что на этапе 1989–1990 гг. (т.е. в ближайшие 3–4 года после аварии) регистрировались пониженные уровни ПТГ, в то время как концентрация КТ повышалась. В отдаленном периоде (2003–2004 гг.) эти изменения существенно углубились. За прошедшие 17–18 послеаварийных лет уровень ПТГ по сравнению с контролем снизился на порядок, одновременно почти в 5 раз повысилась концентрация КТ в сыворотке крови.

Анализируя сдвиги ПТГ и КТ, можно говорить о том, что после воздействия радиоэкологических факторов аварии отмечается «лабораторный» гипопаратиреоз. Предположительно столь существенное снижение базальной концентрации ПТГ должно обусловить противоположные физиологические эффекты тем, которые вызываются повышением секреции этого гормона. Во-первых, это уменьшение резорбции костного матрикса, мобилизации и выхода в кровь Са²⁺; во-вторых, ослабление всасывания Са²⁺ в тонком кишечнике; в-третьих, угнетение реабсорбции Са²⁺ и усиление реабсорбции фосфатных ионов; в-четвертых, уменьшение синтеза гормонально активной формы витамина D₃ (1,25(OH)₂D₃). КТ по большинству своих эффектов является антагонистом ПТГ и, отчасти, витамина D₃. Поэтому повышение его концентрации в крови должно способствовать торможению резорбции кости и усилению отложения в ней минерализованного Са, ослаблению процесса всасывания Са²⁺ и фосфатов в кишечнике, усилению экскреции кальция и фосфатов почками.

В конечном итоге, и снижение уровня ПТГ, и повышение уровня КТ у ликвидаторов 1986 г может служить одной цели – сохранению минеральной составляющей костного матрикса. По-видимому, в биологическом отношении это целесообразная адаптивная и компенсационная реакция гормональной системы, регулирующей кальциево-фосфорный гомеостаз, в ответ на структурные изменения в костных тканях (повышение элиминации

из них фосфатных анионов, снижение их минерализации, увеличение пирофосфатов в моче), которые являются прямым проявлением системного радиационного остеопенического синдрома вследствие разрушения полифосфатных соединений гидроксиапатита [В.В. Поворознюк и соавт., 1995; В.Г. Бебешко и соавт., 2001].

Существенно, что у детей в возрасте 5–11 лет, рожденных после аварии на ЧАЭС и проживающих на загрязненных радионуклидами территориях (уровень инкорпорации α -радионуклидов во временных зубах в среднем составил $2,7 \pm 14$ Бк/кг), также отмечено снижение концентрации паратгормона в крови на фоне нормокальциемии [Л.П. Арабська та співавт., 2000]. Согласно авторам данного исследования, у мальчиков чаще развивался «латентный гипопаратиреоз», у девочек – «псевдогипопаратиреоз», характеризующийся снижением функциональной активности паратгормона. Следовательно, есть основания полагать, что наблюдаемые гормональные сдвиги у пострадавших в связи с аварией на ЧАЭС взрослых и детей в большей степени имеют вторичный, регуляторный характер и направлены на торможение резорбции костного матрикса и активизацию процесса минерализации.

О.П. Лукашова и соавт.[1999] изучали воздействие фракционного рентгеновского облучения (ежедневно по 0,25 Гр) в суммарной дозе 0,75 Гр на ультраструктуру и функциональную активность С-клеток щитовидной железы крыс. Установлено, что облучение в относительно небольшой дозе приводило к ранней (на 3 сутки) дегрануляции кальцитониноцитов с возрастанием количества электроннопрозрачных везикул, появлением вторичных лизосом. Одновременно увеличивалось количество профилей гранулярной эндоплазматической сети, гипертрофировался аппарат Гольджи, что могло быть связано с усилением биосинтеза КТ в С-клетке с образованием новых гранул взамен секретированных. В более поздние сроки (на 7 сутки) наблюдалось значительное накопление секреторных гранул в цитоплазме С-клеток. Таким образом, в ответ на облучение С-клетки отвечают ранней реакцией дегрануляции, которая сопровождается усилением белкового синтеза с дальнейшим накоплением секреторных гранул на фоне некоей активации процессов дегрануляции. Изменение $[Ca^{2+}]$ в крови было недостоверным, хотя и имело тенденцию к снижению на 7 и 30 сутки после облучения, что авторы связывают с усилением секреции КТ С-клетками щитовидной железы.

На метаболизм костной ткани оказывают влияние многие гормоны. Как уже отмечено, наиболее важными прямыми (специфическими) регуляторами активности процессов остеогенеза и резорбции костной ткани

являются ПТГ и КТ. Другие гормоны (глюкокортикоиды, тестостерон, эстрогены, соматотропин, инсулин, трийодтиронин, тироксин) при изменениях в силу разных причин их продукции и секреции также могут оказывать существенное воздействие на течение этих процессов. Состояние нейроэндокринной регуляции после радиационного воздействия рассматривалось в четвертой главе. Поэтому здесь мы ограничимся изложением возможных последствий изменений концентрации отдельных гормонов под влиянием ионизирующего излучения на процессы образования и резорбции костной ткани.

После аварии на ЧАЭС проведены исследования, посвященные действию ионизирующей радиации на железы внутренней секреции животных и человека [В.И. Дедов и соавт., 1993; М.Ю. Тайц и соавт., 1988; О.П. Лукашова та співавт., 1999; О.П. Лукашова, 1999]. В условиях поступления в организм значительного количества радиоактивных изотопов и при наличии выраженных морфологических изменений в паренхиме железы может отмечаться доминирование прямого влияния радионуклидов. В тех случаях, если последние не накапливаются в эндокринных железах, может преобладать опосредованное влияние.

Среди гормонов, которые сдерживают формирование костной ткани, влияя, главным образом, на процесс ее резорбции, кортизол играет существенную роль. Состояние длительного гиперкортицизма вследствие радиобиологического стресса может способствовать уменьшению костной массы за счет угнетения образования костной ткани (катаболический эффект), повышения чувствительности к ПТГ (пермиссивный эффект), стимуляции дифференцировки остеобластов, усиления резорбции, снижения абсорбции кальция в кишечнике. Во взаимодействии с другими гормональными сдвигами стойкий послерадиационный гиперкортицизм, наблюдавшийся у многих УЛПА на ЧАЭС, может быть одним из факторов риска развития остеопении и остеопороза.

Длительная гиперкортизолемиа у ликвидаторов с поглощенными дозами менее 1 Гр в ближайшие годы после аварии (1988–1992 гг.) способствовала достоверному повышению секреции инсулина на фоне нормогликемии. Инсулин по отношению к белковому синтезу является анаболическим гормоном. Он стимулирует синтез костного матрикса и обеспечивает нормальную минерализацию кости за счет стимуляции синтеза коллагена и перевода аминокислот в кость [М. Sokolic, 1998]. Стимулирующее действие инсулина на синтез костного матрикса осуществляется путем увеличения секреции в печени и повышении активности инсулиноподобных факторов роста (ИФР), преимущественно ИФР-I и ИФР-II [Б.Л. Ригтз, Л.Дж. Мелтон

III, 2000], стимулирующих остеобластный остеопоз [P.M. Jehle et al., 1998; M.T. Rosato et al., 1998]. Гиперинсулинемию, по-видимому, можно рассматривать, как защитный механизм, направленный на компенсацию действия кортизола и сохранение прочностных свойств скелета. В отдаленные сроки (на этапе 2003–2004 гг.) базальная концентрация инсулина у УЛПА заметно снизилась, приближаясь к нормальным значениям, иными словами, произошла нормализация функциональной активности β -клеток островков Лангерганса, по крайней мере у большинства из них, так как у некоторых лиц появились признаки синдрома инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией.

В то же время у пациентов, перенесших ОЛБ, на этапе 1988–1992 гг. не наблюдалось первичного повышения уровня базальной секреции этого гормона. Отчасти это можно объяснить выраженным угнетением двух дифферонов стволовых клеток – кроветворной, которая через ряд предшественников превращается в остеокласты (макрофаги) и остеогенной, являющейся родоначальницей остеобластов и остеоцитов. Оба дифферона полипотентных стволовых клеток функционируют в тесном взаимодействии. Поэтому угнетение гемопоэза и остеопоза в данной группе наиболее облученных лиц было столь выраженным, что, по-видимому, не потребовалось дополнительной секреции инсулина для стимуляции синтеза костного матрикса. Нельзя, конечно, исключить и некоторую функциональную недостаточность β -клеток вследствие повреждающего действия высоких доз ионизирующего излучения. На этапе 2003–2004 гг. у тех реконвалесцентов ОЛБ, которые продолжают жить и не страдают онкологическими заболеваниями или метаболическим синдромом, базальная концентрация инсулина полностью соответствует нормальным показателям.

Среди других изменений гормонального гомеостаза у УЛПА немаловажным для рассматриваемой проблемы, является нарушение баланса половых гормонов. Полученные результаты свидетельствуют о снижении гормональной активности гонад у мужчин молодого возраста, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Более того, низкий уровень тестостерона у них сочетался с достоверным увеличением концентрации эстрадиола. Меняющееся соотношение полово- и неполовоспецифических гормонов у мужчин в сторону эстрогенизации, как проявление гипогонадизма, является неблагоприятным фактором с точки зрения гормонального обеспечения не только репродуктивных, но и метаболических процессов, в частности, в костной ткани. Гипогонадизм создает благоприятный эндокринный фон для нарушения метаболизма кальция, снижения костной массы.

Известно, что избыточная продукция тиреоидных гормонов – тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) усиливает катаболизм в костной ткани и уменьшает ее прочность. В нашем случае у детей и взрослых, подвергшихся воздействию радиоизотопов йода в связи с аварией на ЧАЭС, в течение ближайших 6 и более месяцев (практически в течение первого послеаварийного года) характерным гормональным сдвигом было повышение концентрации в крови общего тироксина (T_4) без существенного изменения уровней ТТГ и биологически активного свободного тироксина. В количественном отношении величина первичной реакции щитовидной железы на облучение – эутиреоидной гипертироксинемии была обратно пропорциональна возрасту пострадавших. В дальнейшие годы стали проявляться нестохастические эффекты облучения щитовидной железы в виде хронического тиреоидита с исходом в гипотиреоз, главным образом, начиная с 1992– 1993 гг. Группу повышенного риска развития хронического тиреоидита и гипотиреоза составили лица, у которых отмечался наиболее сложный комбинированный характер облучения щитовидной железы – сочетание внутреннего облучения ^{131}I и короткоживущими изотопами йода с внешним γ -облучением. К ним, в основном, относятся бывшие жители 10-километровой зоны отчуждения и ликвидаторы 1986 г., работавшие в «йодный период».

Таким образом, при остеопеническом синдроме, фактором риска развития которого может быть воздействие ионизирующей радиации, получены доказательства, что потеря костной массы может происходить вследствие гормональных сдвигов, способствующих как снижению интенсивности костеобразования, так и усилению процесса резорбции. Описанные изменения в крови УЛПА на ЧАЭС базальных уровней гормонов, участвующих в регуляции обмена кальция и фосфора (ПТГ, КТ), процессах адаптации (кортизол, АКТГ), репродукции (тестостерон, эстрадиол), обмена углеводов и липидов (инсулин), которые наблюдаются в ближайшие и отдаленные сроки после воздействия радиоэкологического стресса, являются частью сложных эндокринных реакций (перестроек). Они могут быть как причиной, так и следствием развития и прогрессирования системного остеопенического синдрома и его тяжелой формы – остеопороза.
