УДК 614.876+615.9:617.741-004.1:001.5

# КОМБІНОВАНИЙ ВПЛИВ ПРОФЕСІЙНО-ЗУМОВЛЕНОГО РАДІАЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ, ТОКСИЧНИХ РЕЧОВИН ТА ВІКУ НА РОЗВИТОК КАТАРАКТИ У КОГОРТИ ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

**Вітте П.М.**

ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ

Предметом епідеміологічного дослідження було вивчення залежності розповсюдженості та виникнення нових випадків радіаційної катаракти від впливу хімічних сполук в когорті 9481 Ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, у яких була встановлена індивідуальна доза опромінення. Попри те, що вибірка обстежених була більше включених в аналіз, дослідження були обмежені тими особами, які пройшли обстеження двічі в динаміці проспективного епідеміологічного та офтальмологічного дослідження. Аналіз даних анкет скринінгу засвідчив, що гіпотеза оцінки радіаційного риску для органа зору ґрунтується на помилкових припущеннях. Ця гіпотеза припускає, що радіаційна катаракта не повинна виникати при дозі менше 2000 mSv (2,0 Sv). – відповідно, катаракта розглядається по своїй природі, як явище детерміноване даним порогом радіаційного впливу. Одержані нами результати показують зовсім іншу картину. Професійно-зумовлені дози опромінення менші ніж 100 mSv, менш ніж через 12 років після опромінення, достовірно свідчать про наявність випадків виникнення катаракти. Як «заважаючий» чинник вивчено вплив віку та токсичних речовин, які впливали в процесі виконання професійних обов'язків ліквідаторами аварії на ЧАЕС. В дослідженні намагалися виявити синергізм або антагонізм цих чинників по відношенню до ефектів, визваних іонізуючою радіацією. Епідеміологічний аналіз впливу екзогенних хімічних чинників засвідчив наявність синергізму їх впливу з радіаційним чинником. Є багато професійних зовнішніх чинників, включаючи чинники способу життя, які заслуговують на подальше дослідження.

**Ключові слова: епідеміологія, катаракта, ліквідатори аварії на ЧАЕС, доза, професійне радіаційне опромінення, віковий чинник, токсичні речовини, умови праці**

## Вступ

В медицині праці раніше не розглядався вік, як додатковий чинник ризику комбінованого впливу радіаційного опромінення та токсичних речовин на розвиток катаракти у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС (ЛНА).

***Актуальність*** вивчення змін стану здоров'я під впливом такого виробничого чинника, як радіаційне опромінення, яке в реальних умовах впливає в комбінації з іншими чинниками виробничого оточення, в тому числі хімічними, дуже велика. Одночасно було відзначено, що в більшості досліджень, з однієї сторони, не визначеним є саме рівень опромінення, тобто не стандартизована достовірність отриманої індивідуальної дози опромінення робітників. В нашому разі ми розглядали когорту ЛНА з максимально точно визначеною (реконструйованою) дозою опромінення в НЦРМ АМН України. З іншої сторони, не були стандартизовані ефекти – діагностики катаракти, як захворювання. Це іноді призводило до гіпер- або гіподіагностики, що утруднювало аналіз.

В теперішній період часу нема визначеної класифікації вікової катаракти у дорослих осіб. Це пояснюється тим, що в більшості випадків нема повної ясності про походження катаракти. Так, в одній публікації вважають пресенільною катарактою таку, яка виникає до 60 років, а термін «сенільна (тобто вікова) катаракта», визначає процес зменшення прозорості кришталика після 60 років. Не зрозуміло, яким чином вони відрізняються морфологічно? Автору здається, що така класифікація не має наукового обгрунтування [1, 2].

Розглядаючи отримані раніше результати варто підкреслити, що основна кількість приросту розповсюдженості та виникнення нових зрілих катаракт в Україні спостерігається після 65 років. До 65 років відзначаються тільки поодинокі випадки катаракти. Значне поширення катаракти зумовлює її велику соціально-медичну значущість. Окремі автори вважають, що в Україні це захворювання посідає перше місце в структурі інвалідності осіб працездатного віку. При розгляді показників на всю популяцію, поширення катаракти становить від 13

до 15 випадків на 1000 населення. Таким чином, вік є одним із основних чинників ризику виникнення катаракти. Крім того, суттєвими чинниками ризику є генетична спадковість, дія фізичних чинників (висока або низька температура навколишнього середовища, іонізуюче опромінення та електромагнітні хвилі), хімічна експозиція (агресивні гази та рідини, токсини, толуол, розчинники, лікарські препарати, гормони тощо).

Одним із аспектів професійного впливу іонізуючої радіації на людину є вияв у вигляді ушкоджуючого ефекту на кришталик ока при виробничому контакті. Вперше цей ефект ушкодження кришталика ока під час виконання досліджень з джерелом опромінення був згаданий в публікації вже через один рік після того, як були винайдені Рентгеном промені, що названі його ім'ям в 1896 році [H. Chalupecky, Zbl. Prakt. Augenheilk/ 1897, 21, 386–401.]. Але з тієї самої пори продовжуються сперечання вчених про природу цього захворювання, про поріг дози опромінення і інші ефекти, як вияви радіаційного ушкодження організму в цілому та ока, зокрема, що реєструється у вигляді дострокового зниження прозорості кришталика, яке діагностується як «променева катаракта». Оскільки кришталик добре збережений протягом еволюційного розвитку у всього класу хребетних, раніше проведені багаточисельні експерименти на тваринах дали змогу дійти до висновку про можливий механізм та наслідки впливу радіації на розвиток катаракти у людини. Однак, було значно менше достовірних наукових досліджень, які можливо екстраполювати на людину. Це, насамперед, відноситься до кількісної оцінки впливу дози на катарактогенез у людини. Не зважаючи на залежність типу «доза-відповідь (ефект)», для експериментальної променевої катаракти у тварин, аналіз отриманих даних був специфічним [3]. Водночас, результати досліджень не дали змоги зробити припущення, що подовжений динамічний нагляд за тваринами дасть можливість екстраполювати ці ефекти на людину. Недостатність зазначених даних у експонованих осіб відносно фундаментальних положень порога ушкоджуючої дози для кришталика ока призводила до складності у спеціалістів з оцінки професійного радіаційного ризику, які повинні були розробити основні принципи захисту від професійного та не професійного впливу іонізуючої радіації [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Прийнята була точка зору, що при хронічній експозиції радіаційна катаракта є детермінованою встановленим порогом дози у 2 Гр, який повинен бути перевищений для виникнення катаракти від цього впливу [8, 9]. Але на сьогодні, цей поріг вже не є достатньо обгрунтованим. Приймаючи до уваги, що кришталик є дуже чутливою до радіації тканиною через регламентацію дози опромінення на нього, захищається весь організм людини. У науковій літературі, щодо цього захворювання, автори публікацій свідчать, що у вибірках пацієнтів після обстеження на комп'ютерному томографі, у астронавтів і космонавтів відзначається достовірне збільшення частоти катаракти, при цьому, у разі можливості отримати коректну дозиметрію, відзначається чітка залежність також і від дози опромінення [8, 9, 10].

Водночас, саме кількісне наповнення дослідженнями та їх стандартизація, в наявних базах даних епідеміологічних досліджень людей з радіаційною катарактою та з комбінованим впливом радіації та хімічних виробничих чинників, викликає найбільші труднощі. Так, наприклад, база даних обстежених у Японії, де до аварії на ЧАЕС, спостерігалася найбільша вибірка опромінених, однак, вона складала не більш 800 осіб з дозами менше 1 Гр. [12]. В офтальмологічному плані дослідження проводилося без розширення зіниць, що призводило до суттєвих ускладнень у досягненні якісної стандартної діагностики розвитку помутнінь кришталика. Подібні дослідження призвели до сумнівної характеристики радіаційного ризику для органа зору. У зв'язку з вищевикладеним, це дослідження, ставило перед собою завдання відповісти на питання, – чи є променева катаракта стохастичним чи детермінованим радіацією процесом у працівників (ЛНА)? Якщо цей процес детермінований, тоді необхідно визначити ризик виникнення катаракти на одиницю дози. Однак, як показують окремі епідеміологічні дослідження, іноді додаткові чинники що «заважають» оцінці ризику, в тому числі хімічні професійні впливи, забезпечують більш істотний біологічний ефект, ніж основний («головний») чинник ризику [11, 13]. Тому особливого значення набуває визначення ступеня впливу зазначених професійних чинників на формування досліджуваного ефекту.

Ці положення і слугували призводом поставити за ***мету*** даної роботи *дослідження комбінованого впливу професійно-зумовленого радіаційного опромінення, віку та токсичних речовин як виробничих чинників сприяючих чи перешкоджаючих розвитку професійно зумовленої радіаційної катаракти у ЛНА.*

## Матеріали та методи дослідження

Все дослідження має три головні незалежні складові частини: офтальмологічну, епідеміолого-гігієнічну і дозиметричну (реконструкція дози). Кожна з цих частин має свої методологію, кваліфікований персонал і систему набору й аналізу даних, які були детально опубліковані раніше [10, 11, 13]. Саме дослідження в Україні виконувалося в ДУ «Інститут медицини праці АМН України», ДУ «НЦРМ АМН України» та НМАПО. Слід відзначити, що використовувалися стандартизовані та узгоджені анкети опитувальники. Вони, відповідно, складалися з трьох частин: соціально-гігієнічної, дозиметричної та офтальмологічної. Всі частини були мінімізовані та виготовлені таким чином, щоб їх можна було обробляти автоматично з допомогою ліцензійного програмного та апаратного забезпечення. Методи обстеження були обговорені на міжнародній науково-практичній конференції НАТО в 1997 році та видані, як монографія в 1999 році [3]. Під час проведення епідеміологічних досліджень забезпечувався «контроль якості» отриманих результатів кожної частини дослідження: епідеміологічної, дозиметричної та офтальмологічної. Саме такі умови дозволяли забезпечити досягнення максимальної об'єктивності і незалежності збору матеріалів під час обстеження та гарантувати те, що офтальмологи будуть обстежувати ЛНА, не маючи гігієнічної та дозиметричної інформації, а дозиметрична частина не буде мати інформації про діагнози.

Перед початком дослідження було розроблено детальний протокол дослідження. Було визначено, що відібрана в 7-ми містах 6-ти областей України когорта ЛНА, має бути обстеженою двічі через 20–26 місяців (тобто з інтервалом у 2 роки), під час виконання проекту.

Математичний аналіз результатів, що були введені у відповідні бази даних, проводився за допомогою пакетів епідеміолого-статистичних програм, що включають не тільки оцінку абсолютного та відносного ризику окремих чинників, а також комплексний аналіз внеску в загальний ризик розвитку катаракти кожного з чинників з обліком долі інших вивчених показників (метод логістичної регресії).

***Обсяг дослідження***: Під час пілотного дослідження були обстежені 750 ЛНА з встановленими дозами радіаційного опромінення з метою остаточно визначитися про валідну кількість обстежених та стандартизувати методи офтальмологічного обстеження всієї когорти. Обстеження проведено на щілинній лампі Шеймпфлюга, та на Оксфордській ретроілюмінаційній камері із застосуванням розширення зіниці до 5 мм за допомогою мідріатиків і комп'ютерним документуванням змін у кришталику ока. Результати обстеження дали змогу розрахувати мінімальну кількість в 6000 ЛНА для включення у когорту нагляду, щоб отримати валідні результати впливу дози опромінення на катарактогенез.

Перед початком основного обстеження науковцями НЦРМ АМН України був складений перелік кандидатів для включення в когорту спостереження, щодо яких було можливо з найменшою невизначеністю реконструювати дозу професійного опромінення іонізуючою радіацією, яка отримана під час ліквідації аварії на ЧАЕС. Цей попередній пул включав 32826 осіб, вибраних з державного реєстру України потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС. З них було обстежено когорту в 11979 ЛНА і включено в розглянуту вибірку 9481 ЛНА. Вік обстеженої когорти був 32,7 (стандартне відхилення [SD] = 7,3) років під час опромінення, 44,9 (SD = 7,2) під час першого та 47,0 (SD = 7,45) під час другого обстеження.

Епідеміологічне дослідження основної когорти, що складалася з 9481 особи, проводилося згідно розробленої методики на Робочій Нараді НАТО (1997 р.) за даними пілотного епідеміологічного дослідження згідно запропонованим міжнародним співтовариством стандартним критеріям, а виключення з переліку обстежених проводилося відповідно до медичних критеріїв, епідеміолого-гігієнічних вимог, включаючи дозиметрію, повноти інформації анкет і переліку протипоказань [3, 10, 11, 13].

## Результати дослідження та їх обговорення

Виконані обстеження на підставі запропонованих стандартних критеріїв визначення катаракти, дали змогу створити об'єднані бази даних для епідеміологічного аналізу. Отримані результати пілотного дослідження дали можливість розробити, апробувати в епідеміологічному дослідженні та затвердити в Наказі МОЗ України за № 322 від 06.08.2001 р. критерії зменшення прозорості кришталика ока, що необхідно як для осіб які можуть бути опроміненими, а також запропонувати на цій основі групи робітників для диспансерного нагляду. Створення таких критеріїв є основою стандартизації медичних ефектів радіаційного опромінення у вигляді клінічних діагнозів, що відповідало також вимогам епідеміологічного аналізу.

**Критерії визначення радіаційної катаракти при попередніх та періодичних офтальмологічних оглядах робітників, що можуть бути експоновані.**

Необхідність у критеріях зумовлена потребою в чіткому розподілі обстежених осіб, які мають офтальмологічні протипоказання для праці в умовах впливу іонізуючого випромінювання, наприклад, робітники з прогресуючою радіаційною катарактою, та на тих, у котрих таких перешкод немає. До осіб, які не мають протипоказань до праці в умовах іонізуючого випромінювання слід відносити, у тому числі, осіб з травматичною та віковою катарактою, яка не прогресує і гострота зору з корекцією у яких не знижується менше 0,5. Це співпадає з діючими регламентами, загальними протипоказаннями та обмеженнями, з боку органу зору, до праці з іонізуючим випромінювання.

Для оцінки ступеня помутніння кришталика ока слід впровадити апробовану нами класифікацію помутнінь кришталика ока по стадіях, яка була опублікована в 1999 році за даними Робочої Наради НАТО в 1997 році та використовується зараз в Україні та в інших країнах, учасниках наради. Для оцінки ступеня погіршення прозорості кришталика ока потрібно використовувати біомікроскопію з розширенням зіниці не менше ніж на 5 мм при огляді кришталика з допомогою щілинної лампи.

Нема потреби надавати всю класифікацію що викладена у згаданому Наказі МОЗ України. Вважаємо за доцільне визначити лише дві основні групи:

I – особи з ранніми, іноді оборотними змінами кришталика ока, які слід відносити до прекатарактальних змін;

II – особи з першою стадією катаракти, у яких визначаються зміни в кришталику ока, які носять вже необоротний характер та впливають на зір. Водночас вони не завжди потребують невідкладного оперативного лікування, але саме особам цієї групи слід визначати діагноз катаракта. Всі наступні стадії характеризуються збільшенням перешкод прозорості кришталика ока.

Проведені дослідження засвідчили, що вікові зміни прозорості кришталика ока у ЛНА реєструються вже після 40 років, а не тільки після 60, як визначалося раніше відносно неекспонованої популяції. Тобто катаракта у ЛНА істотно «помолодшала».

В зв'язку з вищенаведеним, при попередніх медичних оглядах, перед прийманням на роботу нових працівників, наприклад, на об'єкти атомної енергетики або інших виробництв, на яких робітники мають ризик знаходитися під впливом іонізуючого опромінення, претенденти повинні пройти ретельний офтальмологічний огляд та вони повинні бути розподілені на дві основні вікові підгрупи: до та після 40 років.

Відібрана когорта ЛНА, яка обстежувалася через 20–26 місяців (тобто з інтервалом у 2 роки), два рази, відповідно до розробленого протоколу дослідження. Згідно до етичних вимог, усі включені у когорту, інформувалися про мету і завдання дослідження, про їхні права та переваги, про те, що особисті дані, отримані внаслідок дослідження не підлягають розголошенню, а само медичне обстеження є безкоштовним, і, після цього, відібрані особи підписували стандартизовану Інформовану Згоду на участь в обстеженні. У разі виявленої під час обстеження необхідності в оперативному втручанні для заміни кришталика (звичайно це друга і вище стадія помутніння), обстежені отримували ще одну Інформовану Згоду на дозвіл на подальше використання частин тканин, що звичайно після видалення утилізуються, для наступного наукового аналізу. Весь Протокол дослідження періодично розглядався на етичних комісіях в Україні й у Колумбійському Університеті в США. Результати етичної експертизи затверджувалися в Національному комітеті з питань біоетики при Президенті США і в комісії з питань біоетики при Кабінеті Міністрів України.

Відповідно до отриманих результатів, у складі обстежених було всього 4% жінок і 96% чоловіків. Це можна пояснити тим, що відібрана когорта ЛНА, яким можна було достовірно відновити дозу опромінення, складалася, переважно, з чоловіків.

Проведений аналіз разом з фахівцями кафедри очних хвороб НМАПО по популяції України засвідчив, що поширення зрілих катаракт спостерігається у осіб після 65 років. У осіб молодше цього віку спостерігаються тільки поодинокі випадки катаракти (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Поширеність катаракти у населення України по віковим групам**

| Вік, років | Прекатаракта, % | Зріла катаракта,% |
|---|---|---|
| 25–34 | 2 | 0,02 |
| 35–44 | 12 | 0,7 |
| 45–54 | 27 | 1,1 |
| 55–64 | 40 | 5 |
| 65–74 | 70 | 18 |
| 75–84 | 90 | 50 |

При розгляді ролі комбінації таких нерадіаційних чинників, як вік і вплив хімічних речовин з професійним опроміненням, отриманим на ЧАЕС під час робіт по ЛНА, мабуть найбільш доцільно розглядати поширення і нові випадки катаракти (стадія більше за 1+) і прекатарактальні (ранні зміни кришталика) зміни по вікових групах (табл. 2). Було стандартизовано, що перша стадія катаракти і вище є «випадком», що реєструється в наших дослідженнях розглянутої у вибірці – 9481 ЛНА.

Як бачимо з таблиць 2 та 3, визначені суттєві відмінності в частотах змін у кришталику залежно від віку обстежених. Вони також значно відрізняються від популяційних показників поширення катаракти в Україні (див. таб. 1). При цьому, ранні зміни і перша стадія катаракти відзначаються навіть у осіб у віці менше за 30 років і достовірно зростають вже з 40 років. Ці результати, в більшості положень, збігаються з раніше опублікованими даними та за матеріалами пілотного дослідження 1996–98 років [3, 10]. Зазначені результати вже на цій стадії вимагають ретельного розгляду, у зв'язку з тим, що викликані виробничими чинниками впливу на організм робітника зменшення прозорості кришталика ока

**Таблиця 2**

**Вік та реєстрація нових випадків катаракт у обстеженої когорти з наявністю хімічного фактора**

| Вік, років | Прекатаракта, % | | Катаракта (стадія 1+), % | |
|---|---|---|---|---|
| | Розповсюдженість | Інсидент (нові випадки) | Розповсюдженість | Інсидент (нові випадки) |
| 25–34 | 1,32 | 1,15 | 0 | 0 |
| 35–44 | 46,05 | 51,72 | 25,0 | 26,92 |
| 45–54 | 50,0 | 45,98 | 52,94 | 52,56 |
| 55–64 | 2,63 | 1,15 | 20,59 | 19,23 |
| 65–74 | 0 | 0 | 1,47 | 1,28 |
| 75–84 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Таблиця 3**

**Віковий розподіл кількості якісних змін зменшення прозорості кришталиків ока у всієї обстеженої когорти (%%)**

| Вікова група | Розповсюдженість (в %). 1-е обстеження | | |
|---|---|---|---|
| | Без помутнінь | Ранні (прекатарактальні) зміни | 1-ша стадія+ |
| > 30 | 0,11% | 0,01% | 0,02% |
| 31–35 | 7,33% | 1,10% | 0,40% |
| 36–40 | 15,89% | 4,08% | 1,82% |
| 41–45 | 13,69% | 8,03% | 3,78% |
| 46–50 | 9,79% | 7,84% | 5,95% |
| 51–55 | 3,84% | 2,70% | 4,36% |
| 56–60 | 1,37% | 1,02% | 2,44% |
| 61–65 | 0,52% | 0,35% | 1,59% |
| >66 | 0.1% | 0,09% | 0,62% |
| Всього | 52,64% | 25,22% | 20,98% |
| | Нові випадки (Інсидент в %). 2-е обстеження | | |
| > 30 | 0,01% | 0,00% | 0,02% |
| 31–35 | 1,91% | 0,40% | 0,15% |
| 36–40 | 13,70% | 3,74% | 1,20% |
| 41–45 | 13,05% | 7,71% | 3,50% |
| 46–50 | 9,43% | 9,85% | 6,20% |
| 51–55 | 4,96% | 4,49% | 6,98% |
| 56–60 | 1,57% | 1,36% | 3,49% |
| 61–65 | 0,60% | 0,58% | 2,38% |
| >66 | 0,12% | 0,19% | 1,5% |
| Всього | 45,36% | 28,33% | 24,98% |