

УДК 617.735–002–02:616.13–004.6:621.039.9

Закономірності розвитку судинної патології сітківки у віддаленому періоді після радіаційного впливу

П. А. Федірکو¹, д-р мед. наук, професор, Н. А. Гарькава², канд. мед. наук

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Інститут радіаційної гігієни і епідеміології; Київ (Україна)

²Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»; Дніпро, (Україна)

E-mail: eye-rad@ukr.net

Актуальність. Судинна система сітківки чутлива до впливу іонізуючої радіації і вимагає пріоритетного медичного спостереження. Зростання імовірності великомасштабного забруднення навколишнього середовища радіоактивними речовинами змушує детально вивчати наслідки Чорнобильської катастрофи.

Мета досліджень — проаналізувати закономірності розвитку патології судин сітківки у віддаленому періоді після радіаційного впливу.

Матеріал і методи. Використано результати тривалого спостереження двох когорт учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС в період 1986–1987 рр. Перша когорта — 5195 УЛНА, період спостереження 1992–2004 рр.; друга когорта — 2892 УЛНА, період спостереження 1988–2001 рр.

Результати. Показано, що ангіопатія сітківки є найбільш поширеною патологією очей у опромінених осіб у віддаленому періоді після впливу іонізуючої радіації та має характерні клінічні особливості. Ризик розвитку ангіопатії залежить від віку, часу перебування під ризиком і дози опромінення, поява статистично значущого ексцесу ризику можлива через 4–5 років після опромінення. Рівень захворюваності досяг максимуму через 9 років після радіаційного впливу, з повторним підйомом ще через 4 роки.

Висновок. Патологія судин сітківки є найбільш поширеною патологією очей у осіб, які зазнали радіаційного опромінення, її розвиток можна очікувати вже через 4–5 років після опромінення. Ступінь ризику її розвитку залежить від віку опромінених і дози зовнішнього опромінення. Первинна захворюваність досягла першого максимуму через 9 років після радіаційного впливу, другий максимум — через 13 років після опромінення.

Ключові слова: патологія судин сітківки, радіаційний вплив

Актуальність. Внаслідок Чорнобильської катастрофи 1986 року постраждало майже 5 мільйонів людей. Тільки в нашій країні було забруднено радіоактивними нуклідами більше 2 тисяч міст та селищ з населенням приблизно 2,6 млн. Великі групи населення України, залучені до участі в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, зазнали впливу іонізуючого випромінювання. Радіоактивне опромінення, порівнюване за своїми наслідками з ядерною війною, спричинило стійкі негативні зміни здоров'я населення, які характеризуються спрямованістю у майбутнє. Виникла нова, штучна геохімічна провінція [1], підвищений в порівнянні з «доатомною» нормою радіаційний фон в якій тривало впливатиме на стан здоров'я, і, безперечно, на очну захворюваність людей. Крім того, на зруйнованому реакторному комплексі, відомому як об'єкт «Укриття», ведуться роботи по перетворенню цього об'єкту на екологічно безпечну систему. Працюючий на об'єкті «Укриття» персонал постійно зазнає радіаційного навантаження.

Імовірність нового аварійного широкомасштабного забруднення довкілля радіоактивними речо-

винами, що зберігаються, є фактором, який змушує детально вивчити уроки Чорнобиля. Кожен лікар мусить бути готовим до протидії, наскільки це можливо, негативним наслідкам радіаційного впливу.

Доведено, що судинна система сітківки надзвичайно чутлива до впливу іонізуючої радіації [5]. Враховуючи, що зміни судинної системи ока дають підґрунтя багатьом тяжким захворюванням ока, судинна система ока у радіаційно опромінених потребує пріоритетного медичного спостереження.

Мета досліджень — провести аналіз закономірності розвитку патології судин сітківки у віддаленому періоді після радіаційного опромінення.

Матеріал та методи

Використано результати тривалого спостереження двох когорт учасників аварійних робіт на ЧАЕС у період 1986–1987 рр. Перша когорта — УЛНА на ЧАЕС (5195 осіб) з числа внесених до клініко-епідеміологічного реєстру постраждалих при Чорнобильській катастрофі; період обстеження когорти 1992–2004 рр., середній вік обстежених —

47,19±0,13 років, розподіл обстежених по віковим групам нормальний. Відомості про дозові навантаження отримані з бази даних клініко-епідеміологічного реєстру, поглинута надлишкова доза радіаційного опромінення коливалась від 0,0001 до 3,22 Гр, середня доза становила 0,30±0,01 Гр; розподіл обстежених по дозовим групам пуассонівський ($I=2,76$, $\chi^2=136,66$, $p < 0,001$). Друга когорта — 2910 радіаційно опромінених осіб — УЛНА на ЧАЕС — мешканців Дніпропетровської області. Проведено 15 етапів обстеження, нараховується 26753,33 людино-років спостереження. Середній вік пацієнтів на момент першого обстеження — 35,48±0,13 років; розподіл за віком нормальний. Для всіх обстежених відомі офіційні дози зовнішнього опромінення всього тіла — від 0,01 до 0,7 Гр, середня доза — 0,21±0,001 Гр, розподіл по дозам нормальний. Період спостереження 13 років, з 1988 року по 2001 рік. Використовували зовнішній контроль (2 когорти, загальною чисельністю 1488 осіб, що не зазнали радіаційного ураження), і внутрішній контроль в когортах — групи УЛНА, дозове навантаження яких менше за 5 сГр).

Проводилося офтальмологічне обстеження пацієнтів за стандартизованою схемою, проводилась біомікроскопія, зворотна і пряма офтальмоскопія, як додатковий метод — калібретрія судин сітківки (вимірювали калібр верхньотемпоральної гілки центральної артерії сітківки і однойменної вени, що мають меншу мінливість діаметру і менший діаметр у порівнянні з нижньотемпоральною і нижньоназальною гілками).

При статистичному аналізі здійснена оцінка таких параметрів, як ризик, середнє значення, дисперсія, середнє квадратичне відхилення, вклад факторів, коефіцієнт функціональних залежностей. Визначено абсолютний ризик виявленої офтальмопатології, показники поширеності і захворюваності, відносні ризики для різних віково-дозових груп УЛНА на ЧАЕС. Створено моделі абсолютного, відносного і атрибутивного ризику. Для порівняння кількісних показників використовували критеріальну статистику за методом Student, з 95 % рівнем вірогідності.

Результати дослідження

Тривале спостереження когорти з 5195 учасників аварійних робіт на ЧАЕС продемонструвало виражене зростання поширеності ангіопатії сітківки, що відбувалось щорічно і було вірогідним (314,8±14,5 на 1000 осіб у 1993 і 911,9±19,7 на 1000 осіб в 2004 році). Її відносний ризик у 1998 році у порівнянні з 1994 роком становив 1,16 (1,1; 1,23) при $\chi^2 = 19,31$ і $p < 0,001$. При офтальмоскопії УЛНА на ЧАЕС патологічні зміни судин сітківки (ангіопатію або ангіосклероз) ми спостерігали частіше, ніж інтактні судини (табл. 1.). Високою була частота патології судин сітківки у відносно молодих вікових групах (табл. 1.). Якщо у віковій групі до 39,9 років відносний ризик для УЛНА в порівнянні з контролем становив 3,98, то для групи 40–49,9 років — 2,3; 50–59 років — 2,6; 60 і більше років — 2,26. Таким чином, частота ангіопатії збільшувалась переважно за рахунок молодих вікових груп. Подібні результати отримали не тільки ми, але і інші автори [2–4].

Розвиток судинної патології ока у радіаційно опромінених осіб має характерні клінічні особли-

Таблиця 1. Частота ангіопатій і ангіосклерозу сітківки у різних вікових групах УЛНА на ЧАЕС у порівнянні з контрольною групою, %.

| Вікова група | УЛНА на ЧАЕС | Контрольна група |
|-------------------|----------------|------------------|
| до 40 років | 49,35 ± 1,38 * | 12,38 ± 3,23 |
| 40–49 років | 66,7 ± 1,09 * | 28,9 ± 4,78 |
| 50–59 років | 83,2 ± 0,96 * | 31,5 ± 5,47 |
| 60 і більше років | 92,2 ± 1,23 * | 40,7 ± 9,63 |

Примітка. * — різниця з контролем вірогідна, $p < 0,05$

вості: починається зі змін капілярів і венул, далі спостерігаються зміни судин більшого діаметру, потім виникають органічні зміни судинної стінки.

Найперші зміни судин сітківки у учасників аварійних робіт на Чорнобильській атомній електростанції мали дистонічний характер, відбувалось розширення венул, порушення калібру вен. Приблизно в 10 % випадків ангіопатій спостерігався розвиток мікроаневризму у осіб без цукрового діабету.

Пізніше у радіаційно опромінених осіб серед ангіопатій переважають ангіопатії гіпертензивного типу. У 52 % випадків діагноз ангіопатії встановлювався при наявності звуження артерій і розширення вен, у 5 % спостерігалось звуження і вен і артерій, у 8 % — розширення артерій і вен і в інших випадках розширення вен без суттєвої зміни діаметру артерій. Спостерігались також інші варіанти судинної патології сітківки — у деяких пацієнтів внаслідок різкого розширення артерій вони дорівнювали за діаметром венам, в інших випадках спостерігався спазм судин у макулярній зоні при розширенні інших судин сітківки, виявлялись випадки аномальної звивистості судин. Поява мікроаневризму у осіб без цукрового діабету спостерігалась приблизно в 5 % випадків.

Середні діаметри артерій і вен сітківки (верхньотемпоральні гілки) для УЛНА по періодам обстеження представлено у табл. 2. У контрольній групі в цілому (включно з особами, які мали артеріальну гіпертензію) середній діаметр артерій становив 0,053±0,0008, вен — 0,085±0,0013.

Як бачимо з наведених даних (див. табл. 2.), діаметр артерій у УЛНА був вірогідно меншим, ніж у контрольній групі, діаметр вен, за винятком обстежених у 1993 році — вірогідно більшим. Вірогідним було збільшення діаметру вен за період обстеження: у порівнянні з 1994 роком у 1998 році середній діаметр вен у УЛНА збільшився на 5,32 % ($t=3,95$, $p<0,01$).

Таким чином, аналіз результатів калібретрії судин сітківки засвідчив, що у клінічній картині ангіопатій у УЛНА на ЧАЕС переважали звуження артерій і прогресуюче розширення вен. Подальший аналіз даних офтальмоскопії з залученням результатів калібретрії засвідчив переважання серед ангіопатій на початку нашого дослідження ангіо-

Таблиця 2. Середні діаметри судин сітківки (верхньотемпоральної гілки ЦАС) у групах первинно обстежених УЛНА на ЧАЕС, $M \pm m$, mm (n = 2876)

| Судини | Рік обстеження | | | | | |
|---------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 |
| артерія | 0,046±0,002* | 0,046±0,0002* | 0,048±0,0003* | 0,047±0,0003* | 0,048±0,0002* | 0,047±0,002* |
| вена | 0,093±0,004 | 0,094±0,0009* | 0,097±0,0009* | 0,099±0,0006* | 0,102±0,0006* | 0,099±0,0009* |

Примітка. * — різниця з контрольною групою вірогідна, $p < 0,05$

патій гіпертензивного типу. У 79 % випадків діагноз ангіопатії встановлювався при наявності звуження артерій і розширення вен, у 6 % спостерігалось звуження і вен і артерій, у 3 % — розширення артерій і вен і у 12 % — розширення вен без суттєвої зміни діаметру артерій.

Виявлені варіанти судинної патології сітківки (у деяких пацієнтів внаслідок різкого розширення артерій вони дорівнювали за діаметром венам, у інших випадках спостерігався спазм судин у макулярній зоні при розширенні інших судин сітківки), виявлялись випадки аномальної звивистості судин.

При спостереженні в динаміці простежувалась трансформація ангіопатії в ангіосклероз: потовщувались стінки артерій, рефлекс на них ставав контрастнішим, просвіт судин зменшувався, калібр ставав нерівномірним.

Поширеність ангіосклерозу сітківки вірогідно збільшувалась з плином часу також при первинному обстеженні, у значній мірі за рахунок відносно молодих вікових груп (табл. 3).

Відносний ризик ангіосклерозу у 1995 році порівняно з 1994 роком становив 1,1 (довірчий інтервал — 1,01; 1,24) за рахунок вікової групи 50–59 років, де він дорівнював 1,35 (1,19; 1,54). У 1996 році порівняно з 1995 роком відносний ризик вірогідно не змінився.

Відносний ризик у 1997 році у порівнянні з 1996 знову був вірогідно вищим (1,1, довірчий інтервал — 1,02; 1,18) при $\chi^2=5,22$, $p=0,02$. Зростання ризику відбулось за рахунок вікової групи до 40 років, для якої він становив = 2,15 (1,05; 4,37). У 1998 році ризик не був вірогідно вищим, ніж у 1997 році — 1,04 (0,94; 1,16).

Аналіз дозових залежностей виявив, що відносний ризик ангіосклерозу сітківки є вірогідно більшим для осіб, що зазнали зовнішнього опромінення у більших дозах. Для опромінених у дозі 0,5 Гр і більше у порівнянні з опроміненими у дозі до 0,1 Гр він становив 1,6 (1,37; 1,88) при $\chi^2 = 34,1$ і $p < 0,001$.

Ризик ангіопатії та ангіосклерозу сітківки для груп з різним дозовим навантаженням у порівнянні з контролем представлений в табл. 4.

В період до 10 років після опромінення спостерігалась дозова залежність поширеності ангіопатії. Так, у 1994 році відносний ризик для опромінених в дозі 0,05–0,99 Гр у порівнянні з опроміненими в дозі до 0,05 Гр становив 1,13, CL 1,01; 1,27, для опромінених в дозі 0,1–0,249 Гр у порівнянні з опроміненими в дозі до 0,05 Гр — 1,19, CL 1,08; 1,31, $p < 0,01$.

Адекватна модель абсолютного ризику ангіопатії в групі учасників аварійних робіт на ЧАЕС описувалась формулою (1):

$$Z_{ab}(t, v, d, \theta) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 v + \beta_3 / (1 - \log(d)))}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 v + \beta_3 / (1 - \log(d)))} \quad (1)$$

де Z_{ab} — абсолютний накопичений ризик;

t — час перебування під ризиком;

v — вік на момент обстеження;

d — доза опромінення.

Поширеність ангіопатії сітківки, таким чином, залежала від часу перебування під ризиком після опромінення, віку на момент обстеження, дози опромінення.

Модель відносного ризику ангіопатії (модель адекватна, Likelihood Ratio Statistic on 2 DF = 297,78, $p < 0,001$) описувались формулою (2):

$$\lambda = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 * \log(d)}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 * \log(d)}} \quad (2)$$

де d — доза, Гр.

Розрахований за моделлю (1) відносний ризик ангіопатії становить 1,29, відносний інтервал — 1,07; 1,56. Показано, що основними факторами, які обумовлюють ризик ангіопатії сітківки, є вік і час перебування під ризиком: внесок дози опромінення є меншим.

Таблиця 3. Поширеність атеросклеротичної патології судин сітківки ока у УЛНА на ЧАЕС, на 1000 осіб

| Група УЛНА | Період обстеження | | | | |
|------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 |
| всі УЛНА | 364,48±14,55 | 424,63±17,60 | 421,85±15,25 | 471,23±16,06 | 535,39±32,53 |
| УЛНА 40–49 років | 288,89±23,63 | 290,33±24,91 | 235,96±21,84 | 281,63±23,54 | 269,67±46,52 |
| УЛНА 50–59 років | 556,69±28,17 | 741,47±29,52 | 738,99±24,29 | 770,99±25,53 | 873,24±38,68 |

Примітка. Враховано тільки випадки з наявністю склерозу стінки артерій

Таблиця 4. Відносний ризик судинної патології сітківки для опромінених в різних дозах у порівнянні з контролем

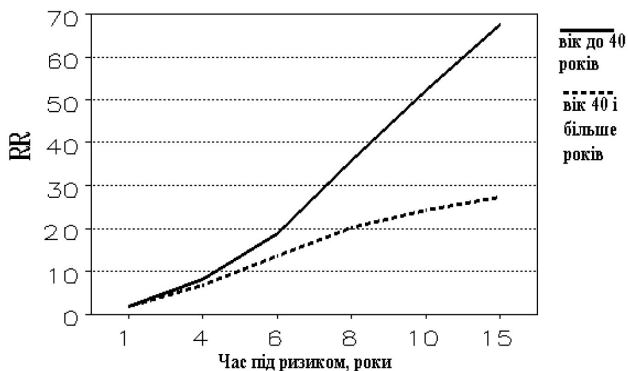
| Показник | Дозовий інтервал | | |
|-------------------|------------------|------------------|----------------|
| | до 0,1 Гр | 0,1 – до 0,25 Гр | 0,25 Гр і вище |
| RR | 2,51 | 2,69 | 2,65 |
| довірчий інтервал | 2,03; 3,1 * | 2,17; 3,32 * | 2,15; 3,26 * |
| χ^2 | 121,61 | 126,13 | 161,24 |
| p | < 0,001 * | < 0,001 * | < 0,001 * |

Примітка. * — різниця вірогідна, $p < 0,05$

Поява статистично вагомого ексцесу ризику судинної патології сітківки можлива через 4–5 років, далі — стрімке зростання абсолютного ризику між п'ятим і десятичним роком після опромінення.

Імовірність появи ангіопатії сітківки у віддаленому періоді, після 15 і більше років перебування під ризиком стає суттєво більшою для опромінених у молодому віці. Цей ефект ілюструє рис. 1, де показано динаміку відносного ризику ангіопатії сітківки, розрахованого за моделлю для різних вікових груп дозової групи 50–200 сГр в залежності від часу перебування під ризиком. Відносний ризик для вікових груп починає суттєво різнитися після 4–5 років перебування під ризиком після опромінення.

Результати вивчення первинної захворюваності на ангіопатію сітківки в учасників аварійних робіт на ЧАЕС при тривалому спостереженні 2892 радіаційно опромінених осіб засвідчили, що за період тривалого спостереження вона суттєво зростає. Ха-

**Рис. 1.** Динаміка розрахованого відносного ризику ангіопатії сітківки для різних вікових груп дозової групи 50–200 сГр в залежності від часу перебування під ризиком.**Рис. 2.** Динаміка первинної захворюваності на ангіопатію сітківки серед учасників аварійних робіт на ЧАЕС

рактерною була хвилеподібна тенденція до погіршення стану судин сітківки за цей період (рис 2).

Захворюваність зростала в період перебування під ризиком і досягла максимуму через 9 років після радіаційного впливу, далі спостерігалось деяке зниження захворюваності, з повторним підйомом через 13 років після радіаційного ураження.

Встановлено, що для групи опромінених в дозі 30–70 сГр у порівнянні з опроміненими в дозі 1–30 сГр відносний ризик становив 1,67 (1,0; 2,79). Тобто, шанс захворіти на ангіопатію сітківки для опроміненого в дозі ≥ 30 сГр в 1,67 разів вищий, ніж для опроміненого в дозі < 30 сГр.

Таким чином, вперше виявлено статистично вірогідно вищий рівень первинної захворюваності на ангіопатію сітківки після радіаційного впливу у опромінених в більшій дозі. Отримані дані свідчать, що зміни судинної системи ока у радіаційно опромінених осіб можуть розглядатись як радіаційно індукований ефект.

Висновки

Патологія судин сітківки — найбільш поширена патологія ока у осіб, які зазнали радіаційного впливу, розвиток її можна очікувати вже через 4–5 років після опромінення.

Основними факторами ризику її розвитку в когортах учасників аварійних робіт є вік опромінених і доза зовнішнього опромінення.

Первинна захворюваність на ангіопатію досягла першого максимуму через 9 років після радіаційного впливу, з повторним підйомом через 13 років після опромінення.

Література

1. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє : Національна доповідь України. — Київ : Атіка, 2006. — 232 с.
2. Федірко П. А. Клінічні особливості ангиопатій сітківки у учасників аварійних робіт на ЧАЕС / П. А. Федірко, Н. А. Гарькава, І. П. Кринична // Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання. Матер. Міжнар. наук. — практ. конф. (Київ, 23–25 травня 2007 р.) — К., 2007. — 148–149.
3. Котелянская К. Е. Ангиопатии органа зрения у жителей радиационно пораженных территорий Ровенской области / К. Е. Котелянская, Г. А. Обуховский // Офтальмол. журн. — 2000. — № 5. — С. 43–45.
4. Набилъ Хмидан. Нарушения гемодинамики глаза и кардиогемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и возможные пути их коррекции / Набилъ Хмидан, П. М. Писковатский, А. М. Солдатова // Офтальмол. журн. — 1997. — № 4. — С. 259–264.
5. Buzunov V. Ophthalmopathology in victims of the Chernobyl catastrophe — results of clinical epidemiological study / V. Buzunov, P. Fedirko // In: Ocular radiation risk assessment in populations exposed to environmental radiation contamination / A. K. Junk, Y. Kundiev, P. Vitte, B. V. Worgul (ed). — KluwerAc. Publish. — Dordrecht / Boston / London, 1999. — P. 57–67.

Закономерности развития сосудистой патологии сетчатки в отдаленном периоде после радиационного воздействия

П. А. Федирко¹, д-р мед. наук, профессор, Н. А. Гарькава², канд. мед. наук

¹Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины АМН Украины»,
Институт радиационной гигиены и эпидемиологии; Киев (Украина)

²Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»;
Днепр, (Украина)

Актуальность. Сосудистая система сетчатки чувствительна к воздействию ионизирующей радиации и требует приоритетного медицинского наблюдения. Возрастание вероятности крупномасштабного загрязнения окружающей среды радиоактивными веществами заставляет детально изучать последствия Чернобыльской катастрофы.

Цель исследований — проанализировать закономерности развития патологии сосудов сетчатки в отдаленном периоде после радиационного воздействия.

Материал и методы. Использованы результаты длительного наблюдения двух когорт участников ликвидации последствий аварии (УЛНА) на ЧАЭС в период 1986–1987 гг. Первая когорта — 5195 УЛНА, период наблюдения 1992–2004 гг.; вторая когорта — 2892 УЛНА, период наблюдения 1988–2001 гг.

Результаты. Показано, что ангиопатия сетчатки является наиболее распространенной патологией

глаза у облученных лиц в отдаленном периоде после воздействия ионизирующей радиации и имеет характерные клинические особенности. Риск развития ангиопатии зависит от возраста, времени пребывания под риском и дозы облучения, появление статистически значимого эксцесса риска возможно через 4–5 лет после облучения. Уровень заболеваемости достиг максимума через 9 лет после радиационного воздействия, с повторным подъемом еще через 4 года.

Вывод. Патология сосудов сетчатки является наиболее распространенной патологией глаза у лиц, подвергшихся радиационному облучению, ее развития можно ожидать уже через 4–5 лет после облучения. Степень риска ее развития зависит от возраста облученных и дозы внешнего облучения. Первичная заболеваемость достигла первого максимума через 9 лет после радиационного воздействия, второй максимум — через 13 лет после облучения.

Ключевые слова: патология сосудов сетчатки, радиационное воздействие

Поступила 28.10.2016