

Глава 4. ВНУТРИУТРОБНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

4.1. В в е д е н и е

В 1920-1940 гг. было установлено, что внутриутробное облучение приводит к тяжелым умственным нарушениям. Первые радионейроэмбриологические наблюдения касались беременных женщин, получавших лучевую терапию по поводу миомы или рака матки. Среди *эффектов внутриутробного облучения* были описаны тяжелейшие формы радиационного поражения центральной нервной системы: микроцефалия, микрофтальмия, гидроцефалия и дефекты психики [Zappert J., 1926; Robinson M.R., 1927; Goldstein L., Murphy D.P., 1929a, 1929b; Shall L., 1933; Stocckel W., 1933; Murphy D.P. et al., 1942]. В последующие годы факт увеличения мозговых аномалий (анэнцефалия, гидроцефалия, микроцефалия) при пренатальном облучении в результате рентгенодиагностических процедур также нашел подтверждение [Granroth G., 1979].

В радиационной биологии считается аксиоматическим, что митотически активные клетки более подвержены повреждающему действию ионизирующих излучений, чем дифференцированные, которые не делятся или делятся редко. Если радиочувствительность зрелой нервной системы на протяжении уже почти столетия представляет собой предмет острой дискуссии, то высокая чувствительность к воздействию ионизирующих излучений развивающейся нервной системы сомнений не вызывает [Bergonie J., Tribondeau L., 1906, 1959; Mole R.H., 1986; Michel C., 1989; Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987; Holahan E.H. Jr., 1987; Давыдов Б.И. и соавт., 1991; Москалев Ю.И., 1991].

Внутриутробное повреждение головного мозга вследствие облучения относят к так называемым *эмбриотоксическим эффектам* ионизирующих излучений. Эти эффекты - *пороки развития* - занимают промежуточное место между соматическими и генетическими радиационными повреждениями [Баженов В.А. и соавт., 1990]. *Тератогенные эффекты облучения* (врожденные уродства), к которым часто относят внутриутробное повреждение мозга, является более широким понятием, так как предполагает формирование аномалий и уродств в результате нарушений процесса эмбрионального развития как из-за внутриутробного облучения, так и за счет генетического действия ионизирующих излучений. Нельзя согласиться с утверждением Д.Гофмана (1994), о том, что внутриутробное облучение является исключительно нестохастическим эффектом ионизирующих излучений: известно, что облучение *in utero* с диагностическими целями увеличивает частоту опухолей мозга на 30% [Москалев Ю.И., 1991]. Следовательно, при внутриутробном облучении наряду с *нестохастическими (детерминистскими) последствиями* (олигофрения, микроцефалия и др.) наблюдаются и *стохастические (вероятностные) эффекты* (канцерогенез и, возможно, генетические эффекты).

В период внутриутробного развития нейроны мозга человека образуются со скоростью более чем 250.000 в минуту. Это позволяет заключить, что нервная ткань является критической при облучении в период пренатального развития. В развитии мозга выделяют восемь последовательных стадий:

- 1) индукция нервной пластинки,
- 2) локализованное деление клеток в различных участках,
- 3) миграция клеток из зоны, в которой они возникли, к местам, где они останутся окончательно,
- 4) агрегация клеток, приводящая к формированию идентифицируемых участков мозга,
- 5) дифференцировка незрелых нейронов,
- 6) формирование связей с другими нейронами,
- 7) избирательная гибель некоторых клеток и
- 8) ликвидация одних ранее сформированных связей и стабилизация других.

Установлена жесткая детерминированность сроков прекращения митотической активности нейробластов, причем считается, что эти периоды наиболее критичны в жизни всех нейронов [Dobbing J. & Sands J., 1973; Rakic P., 1975, 1978; Коуэн У., 1984; Edelman G.M., 1985].

Первые 8 недель внутриутробного развития соответствуют эмбриональному периоду или стадии органогенеза. С 8-й недели до рождения продолжается фетальный (плодный) период. Японские и американские радионейроэмбриологи придерживаются четырехэтапной схемы периодизации пренатального развития нервной системы. 1-й этап (0-7 недель после оплодотворения) соответствует образованию предшественников нейронов и нейроглии, а также их митотической активности. Во 2-м (8-15 недель) периоде происходит увеличение числа нейронов, миграция их на постоянные места и утрата митотической активности. На 3-м (16-25 недель) этапе усиливается клеточная дифференцировка, увеличивается синаптогенез (начавшийся на 8-й неделе), намечается цитоархитектоника мозга. 4-й (26 и более недель) период - продолжение и усиление клеточной дифференцировки, формирование цитоархитектоники и синаптогенеза [Mole R.H., 1982, 1986; Shull W., Otake M., 1986, 1991; Michel C., 1989; Otake M., 1994].

На протяжении 8-15-й недель после фертилизации - наиболее ответственного периода формирования коры головного мозга - развивающийся мозг максимально радиочувствителен. Ряд исследователей склоняется к мнению, что радиочувствительная фаза развивающегося мозга у человека соответствует 10 неделям беременности, на которые приходится экспоненциальное увеличение количества нейробластов. По замечанию Б.И.Давыдова и И.Б.Ушакова (1987), используя в качестве критерия радиочувствительности активность пролиферации нейробластов, следует признать, что развивающийся мозжечок должен быть наиболее радиочувствительным в последнем триместре беременности, когда "малые" нейробласты коры мозжечка быстро делятся.

J.Dobbing & J.Sands (1973) и P.Rakic (1975, 1978) показали, что пролиферация нейронов практически заканчивается к 16-й неделе после оплодотворения. В пренатальном развитии коры головного мозга известны два пика миграции нервных клеток из пролиферативных зон: первый происходит на 7-10-й неделях, а второй - на 13-15-й неделях после фертилизации [Winick M., 1976; Rozovski S.J. & Winick M., 1979].

Процесс миграции недифференцированных нервных клеток из перивентрикулярных зон, где происходит пролиферация корковых нейронов, к местам их окончательного расположения, является активным временным феноменом, который преимущественно определяется взаимодействием поверхностей клеток. Любые повреждения клеточных мембран, даже транзиторные, могут нарушить время миграции. Хотя, по мнению M.Otake et al. (1989), еще нет прямых указаний о влиянии малых доз ионизирующих излучений на нейрональные мембраны или радиальные глиальные клетки, которые служат направляющим механизмом мигрирующих нейронов, очень малые дозы ионизирующих излучений, в пределах 0,01 Гр, могут и фактически вызывают изменения в клеточной тимидин-киназе и плазматической мембране мигрирующих гемопоэтических стволовых клеток [Feinendegen et al., 1982, 1984]. Несмотря на то, что эти эффекты и транзиторные (длятся 10-14 часов), в таком пунктуальном процессе, как нейрональная миграция, любая задержка может проявиться дисфункцией в дальнейшем из-за нарушений в занятии нейронами их естественных функциональных мест. Кроме того, известно, что при химическом повреждении развивающегося мозга грызунов наблюдаются количественные изменения в протеине, принимающем участие в "узнавании" радиальных глиальных клеток и глиальном фибриллярном ацидо-протеине [Brock T.O. & O'Callaghan J.P., 1987], что, очевидно, может происходить и при радиационном поражении.

Хотя и существуют различия в сроках и продолжительности специфических процессов внутриутробного развития мозга, церебральный кортикальный гистогенез у человека в целом схож с остальными млекопитающими в отношении их морфологических характеристик и этапов развития. Как отмечают M.Otake et al.

(1989), значительный гистологический интерес представляет сопоставимость сроков наивысшей радиочувствительности, при которых выявлены нейроэмбриологические нарушения коры головного мозга у человека, обнаруженные при эпидемиологических исследованиях пренатально облученных людей в результате атомных бомбардировок, и экспериментальными находками у облученных грызунов [Kameyama Y. et al., 1978, 1985- 1989; Hoshino K., Kameyama Y., 1988].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что клетки эмбриона на ранней стадии развития являются самым уязвимыми и чувствительными к облучению из всех клеток млекопитающих. С другой стороны, считается, что *нервная ткань* является самой радиочувствительной из всех клеток эмбриона. Так, облучение эмбриона мыши в дозе 0,05 Гр через полдня после зачатия вызывало морфологические и цитологические нарушения в нервной ткани. Rugh R. (1962) пришел к заключению о возможности появления аномалий центральной нервной системы в результате облучения в малых дозах в ближайший после оплодотворения период.

S.J.Kaplan (1962) после внутриутробного облучения крыс в дозах 0,1-2,0 Гр наблюдал поведенческие нарушения и признаки органической патологии головного мозга.

D.M.Schlesinger & R.L.Brent (1978) выявили, что облучение в преимплантационном периоде приводит к высокой частоте гибели зиготы, а выжившие имеют нормальную морфологию и потенцию к росту.

B. MacMahon (1985) показал, что облучение *in utero* с диагностическими целями увеличивает частоту *опухолей мозга* на 30 %.

S.Michel & H.Fritz-Niggli (1986) после облучения рентгеновским излучением в дозах 0,125-0,25 Гр мышей, находящихся на 8-м дне беременности, обнаружили у потомства увеличение частоты ($p < 0,05$) аномалий глаз и мозга по сравнению с контролем. Однако при облучении в дозах свыше 0,5 Гр дальнейшего увеличения частоты уродств глаз и мозга замечено не было.

R.P.Jensh et al. (1995) исследовали *гистологические и нейрофизиологические постнатальные эффекты* рентгеновского облучения крыс в дозе 2,0 Гр на 17-м дне гестации. У пренатально облученного потомства в зрелом возрасте были установлены следующие радиационные эффекты: отставание в росте; морфологические изменения мозга в виде микроцефалии, патологических изменений в клетках коры мозжечка, поражения цитоархитектоники гиппокампа, ухудшение выработки рефлексов, гиперактивность. Авторы пришли к выводу о том, что пренатальное облучение вызывает *поведенческие и морфологические повреждения*, которые сохраняются на протяжении всей жизни.

Структурно-функциональная дефектность головного мозга при внутриутробном облучении может быть результатом как прямого действия ионизирующих излучений на нейробласты, так и следствием нарушения работы клеточных генов, необходимых для нормального функционирования мозга. А.Э.Боровицкая и соавт. (1989) в целях выяснения возможности поддержания нервными клетками в постнатальный период нормальный уровень *экспрессии структурных генов* облучали крыс в дозах 0,5 Гр на 18-й день внутриутробного развития. Авторами установлено, что клетки пренатально облученного головного мозга неспособны поддерживать высокий уровень генной экспрессии в течение длительного времени и, таким образом, компенсировать развивающиеся структурно-функциональные нарушения.

Считается доказанным, что облучение в дозах свыше 0,5 Гр представляет значительный риск для развивающейся нервной системы, а воздействие ионизирующих излучений на ребенка в высоких дозах (4-5 Гр) в течение неонатального периода может привести к умственной отсталости. Риск анатомических уродств (гидроцефалия, анэнцефалия, энцефалоцеле и spina bifida) высок при облучении в дозах 0,5-1,5 Гр в периоде 18-30-го дня беременности. К 30-50-м дням беременности риск анатомической мальформации несколько снижается, однако с 60-го по 130-е дни эмбрион снова становится чувствительным к облучению, после которого может возникать микроцефалия и умственная отсталость [Dekaban A.S., 1968; Mole R.H., 1982].

По мнению ряда исследователей, все периоды беременности могут иметь патологические эффекты вследствие облучения *in utero*. Хотя эти эффекты и различны, R.L.Brent et al. (1986) пришли к заключению, что нет ни одного периода беременности, в котором бы эмбрион (плод) не пострадал при облучении в дозах свыше 0,5 Гр. Пороговая же доза составляет около 0,2 Гр. Все радиационные эмбриологические эффекты, по мнению этих авторов, являются многоклеточными и, вероятно, *нестохастическими*. Исходя из имеющихся экспериментально-клинических данных, максимально допустимым облучением для женщин репродуктивного возраста считают 0,005 Гр-год⁻¹, а облучение при рентгенодиагностических процедурах только до 0,05 Гр позволяет не прерывать беременность [Brent R.L. et al., 1986; Kriegel H. et al., 1986].

В то же время существуют взгляды, ставящие под сомнение высокую радиочувствительность развивающейся нервной системы человека, особенно в области так называемых малых доз ионизирующих излучений. В частности, M.V.Meyer, J.A.Tonascia, T.Merz (1976) при обследовании 1455 детей, пренатально облученных малыми дозами в результате диагностических процедур в области таза их матерей, не обнаружили увеличения частоты случаев тяжелой умственной отсталости. K.Neumeister (1976) также не выявил случаев тяжелой умственной отсталости у 19 детей, облученных пренатально в дозах от 0,015 до 0,1 Гр. В дальнейшем K.Neumeister & S.Wasser (1988) на основании обследования 221 ребенка в отдаленном периоде (20 лет) после внутриутробного облучения при проведении рентгенодиагностических процедур заключили, что облучение *in utero* в дозах меньше 0,1 Гр *не требует* прерывания беременности.

М.М.Косенко и соавт. (1992) не зарегистрировали снижения плодовитости и рождаемости потомства среди населения, подвергшегося облучению вследствие сбросов радиоактивных отходов в реку Теча на Южном Урале и получившего среднюю дозу на гонады 0,16 Зв. В изложении материалов Международного симпозиума *“Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов”* (Челябинск, 9-13 января 1995 г.) Л.А.Булдаков (1996) привел данные сообщения С.А.Шалагинова о том, что не выявлено прямой связи антенатального облучения с частотой развития *олигофрении*; частота олигофрении, по данным этого автора, зависела от этнической принадлежности населения и образа жизни. Среди потомков, облучившихся антенатально, частота умственно отсталости также не превышала контрольных показателей.

Вместе с тем имеются данные о патогенном влиянии даже повышенного естественного радиационного фона, основанные на результатах исследований состояния здоровья 70.000 жителей Китая, где выявлено возрастание частоты хромосомных aberrаций [Тао Z., Wei L., 1986]. Однако, D.Chen & S.A.Mednik (1990) при обследовании детей 10-11 лет в областях Китая с высоким естественным радиационным фоном не обнаружили у них нарушений интеллектуального развития и даже установили более высокие значения вербального интеллекта в сравнении с контролем.

В то же время N.Butorina & E.Malinina (1995,1996), обследовав 219 детей в возрасте 6-8 лет с проблемами в школьной успеваемости, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях Урала, обнаружили у них значительные нарушения психического здоровья. Авторы пришли к заключению, что хроническое облучение как в пренатальном периоде, так и на протяжении всей жизни может привести к *церебральному астеническому симптомокомплексу*, наиболее полно соответствующему *органическому психосиндрому* (F07.8). При неспецифическом типе ЭЭГ-отклонений церебрального сочеталась со *школьными проблемами* (F81.3), *гиперкинетическим* (F90.0 & F90.1) *эмоциональным и соматоформным* (F45.1) *расстройствами*. Пароксизмальный тип ЭЭГ соответствовал *эпилептиформному синдрому*. Дальнейшее наблюдение, показавшее полиморфизм пограничных расстройств, их специфические особенности и пароксизмальный характер, позволили авторам предположить развитие *пограничного типа эпилепсии*.

Риск *умственной отсталости* в результате облучения плода, особенно в период 8-15 недель беременности, может превосходить традиционно рассматриваемые риски

канцерогенеза и генетических последствий: при дозе 0,01 Гр на плод индуцируются ≈ 200 случаев умственной отсталости на 10^5 человек, что составляет 0,2 % [Hoel D.G., 1987]. По данным R.D.Saunders (1989) и O.Vos (1989) риск *олигофрении* оценивается в 43-48 % на 1 Гр или 0,4-0,5 % на 0,01 Гр при облучении на 8-15-й неделях беременности.

Эпидемиологическое исследование Y.Rodvall et al. (1989) на когорте близнецов в Швеции, матери которых подвергались рентгенологическому исследованию в период беременности, показало, что относительный риск для развития *опухолей центральной нервной системы* у этих детей равняется 1,5 (для лейкозов - 1,7). Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что плод может быть подвержен *канцерогенному риску* при рентгенологическом исследовании плода. При этом риск развития опухолей нервной системы один из наибольших из всей группы онкозаболеваний.

G.Coscia & A.Pilot (1994) считают, что риски, связанные с рутинными рентгенодиагностическими процедурами во время беременности, не превышают приемлемого уровня, тогда как такие методы, как компьютерная томография, могут быть более опасны. В любом случае, подчеркивают авторы, следует избегать неоправданное облучение в период беременности.

Согласно “*Международным основным стандартам безопасности для защиты от ионизирующих излучений и безопасности источников излучения*” [Gonzalez A., 1995], последствия облучения эмбриона появляются после облучения в любой стадии эмбрионального развития и включают гибель потомства, уродства, умственную отсталость и канцерогенез. Снижение умственных способностей (IQ) выявляется после острого облучения в больших дозах, преимущественно в период 8-15 недель после зачатия. Для малых доз облучения эти потенциальные последствия для эмбриона среди новорожденных не выявляются.

Риск эффектов облучения эмбриона в период от 8-й до 15-й недели после зачатия:

- Снижение IQ на 30 баллов на 1 Зв
- Доза, требуемая для понижения IQ от нормального до уровня тяжелой умственной отсталости - 1 Зв и более
- Доза, требуемая для понижения IQ от малого до уровня тяжелой умственной отсталости - несколько сотен миллизиверт [Gonzalez A., 1995].

По нашему убеждению, при интерпретации эффектов внутриутробного облучения головного мозга следует прислушаться к мнению экспертов в этой области - Masanori Otake & William J. Schull, которые посвятили всю свою жизнь исследованию радионейроэмбриологических эффектов у жертв атомных бомбардировок: “...До сих пор, однако, ни экспериментальные, ни эпидемиологические данные не предоставили достаточных оснований для подтверждения существования или отсутствия порога в зависимости “доза-эффект”, что представляет собой предмет чрезвычайной важности с точки зрения радиологической защиты...”

4.2. Последствия внутриутробного облучения жертв атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки

Изучение последствий внутриутробного облучения головного мозга в результате атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки началось в 1948 г., когда детям было 2 года, и продолжается до сих пор. К лицам, облученным *in utero*, отнесены дети, рожденные между 6 (для Хиросимы) или 9 (для Нагасаки) августа 1945 г. до 31 мая 1946 г. Наиболее важным фактором в определении характера повреждающего действия ионизирующих излучений на развивающийся плод, по мнению японских коллег, является *гестационный возраст (Y)*:

$$\text{Гестационный возраст (Y)} = [280 - (\text{дата рождения} - 6 \text{ или } 9.08.1945)] \quad (1)$$

В большинстве случаев (83 %) гестационный возраст был определен на основании оценки количества дней беременности на момент атомных бомбардировок

при учете даты рождения ребенка со слов матери во время интервью. В остальных случаях гестационный возраст был рассчитан на основании зарегистрированной даты рождения в так называемых *koseki*-записях. *Гестационные недели (G)* после овуляции (фертилизация) рассчитывали по формуле:

$$\text{Гестационные недели } G = (Y - 14 \text{ дней}) / 7 \text{ дней}, \quad (2)$$

причем G принималось за ноль в случае $G < 0$.

Первоначальные количественные оценки воздействия ионизирующих излучений в результате атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки основывались на расстоянии, на котором от эпицентра взрыва находился пораженный. До настоящего времени в японской и американской литературе сохранились термины “*проксимально*” и “*дистально*” облученные, где под первыми, как правило, понимаются лица, находившиеся на расстоянии до 2.000 м от эпицентра, а под вторыми, как правило, - на расстоянии, превышающем 2.000 м.

Японские и американские исследования последствий внутриутробного облучения головного мозга преимущественно ограничены изучением тяжелой умственной отсталости, IQ, школьной успеваемости, припадков, микроцефалии, роста и развития.

Все случаи *тяжелой умственной отсталости* были диагностированы клинически к 17-летнему возрасту внутриутробно облученных детей. Японские и американские коллеги руководствовались следующими диагностическими критериями тяжелой умственной отсталости:

1. Неспособностью выполнять простые вычисления;
2. Неспособностью поддерживать простую беседу;
3. Неспособностью к самообслуживанию или полной неуправляемостью;
4. Нахождением в специализированных медицинских и/или учебных учреждениях.

Интеллектуальные тесты были предъявлены в 1955-1956 гг. в клинических учреждениях Хиросимы и Нагасаки, когда внутриутробно облученные дети находились в возрасте 10-11 лет. Использовали улучшенную версию теста Кога, тест Такака В, японскую версию теста Stanford-Binet.

Школьная успеваемость оценивалась на основании изучения школьных оценок детей с 1-го по 4-й классы в 44 начальных Хиросимских школах в 1956 г., когда детям было 10-11 лет.

Используемый японскими и американскими исследователями термин “*припадки*” включал в себя все случаи припадков, эпилепсии и судорог во избежание путаницы.

Микроцефалия диагностировалась в случае, если размер окружности головы оказывался меньшим $M-2\sigma$ при исследованиях в 9-19-летнем возрасте пренатально облученных жертв атомных бомбардировок.

Дозиметрическое обеспечение основывалось на пробной оценке доз по моделям, приведенным в научных отчетах T65DR 1965 г. и DS86 1986 г.

Исследования, проведенные Комиссией по установлению причинной связи заболеваний с атомной бомбардировкой (АВСС) в Хиросиме и Нагасаки в 50-60 х годах, показали увеличение распространенности *умственной отсталости* у лиц, пренатально облученных в непосредственной близости к эпицентрам атомных взрывов. В 1954 г. была обследована группа из 169 Хиросимских детей, которая в то время рассматривалась как группа, включавшая всех внутриутробно облученных детей, которые родились от беременных, находившихся в пределах 2.200 м от эпицентра атомного взрыва. Необычно высокая концентрация *олигофрении* (и *микроцефалии*) была отмечена у тех детей, которые находились на момент взрыва на 7-15-й гестационных неделях и были облучены на расстоянии до 1.200 м от эпицентра [Plummer G., 1952; Yamazaki J.N. et al., 1954.; Miller R.W., Mulvihill J.H., 1956; Yokota S. et al., 1963].

R.W.Miller (1956, 1965) указывал, что единственной причиной умственной отсталости и микроцефалии является *внутриутробное облучение*. Среди 169 детей,

облученных *in utero* в Хиросиме, было 33 случая микроцефалии (размер головы менее, чем $M-2\sigma$), из которых 15 страдали умственной отсталостью, а 18 были психически здоровы; также было 13 случаев выраженной микроцефалии (размер головы менее, чем $M-3\sigma$), все из которых были облучены в раннем периоде беременности между 7-й и 15-й неделями (8 случаев на расстоянии менее, чем 1.200 м от эпицентра взрыва, 4 - на расстоянии 1.201-1.500 м и один - 1.501-2.000 м) и лишь 4 из этих детей с выраженной микроцефалией были психически здоровы. Среди расстройств, сопровождавших микроцефалию в Хиросиме, R.W.Miller (1956, 1965) называл у проксимально облученных *in utero* детей значительное отставание в росте, 2 случая монголизма, 2 случая дислокации тазобедренного сустава, 3 случая косоглазия и 1 смертный случай от первичной карциномы печени. Наряду с микроцефалией у внутриутробно облученных детей были отмечены: укорочение средней фаланги 5-го пальца, врожденное отсутствие нескольких фаланг, врожденный нанизм, гепатит, пиелонефрит, липидоз, псаммома мозга, миопия, сакральное менингоцеле, гипоспадия.

G.N.Burrow, H.B.Hamilton & Z.Hrubec (1964, 1965) обследовали в возрасте 13-14 лет внутриутробно облученных детей в Нагасаки и сообщили о том, что *умственная отсталость и врожденные уродства* увеличивались у мальчиков, облученных в пределах 1.999 м от эпицентра. Эти авторы отметили также, что средняя окружность головы была наименьшей в группе рожденных от матерей с наибольшими поглощенными дозами ионизирующих излучений, превышавшими 0,5 Гр, которые были облучены на расстоянии до 1.500 м от эпицентра и имели симптомы острой лучевой болезни. Кроме того, у девочек, облученных на первом триместре беременности, чьи матери имели симптомы острой лучевой болезни, была снижена острота зрения, имелись признаки отставания в росте и физическом развитии, однако исследователи не наблюдали лейкемии или малигнизации. По мнению авторов, согласно результатам исследования пульса, кровяного давления и урологического обследования, у них не имелось признаков воздействия ионизирующих излучений.

S.Kawamoto (1966) привел данные о том, что из 102 внутриутробно облученных на расстоянии до 1.999 м от эпицентра атомного взрыва в Нагасаки ребенка 7(6,9 %) обнаруживали *микроцефалию* (менее, чем $M-2\sigma$; мальчики - менее 52,0 см, девочки - менее 50,0 см), а из 173 пренатально облученных на расстоянии между 2.000 и 2.999 м детей - лишь 5(2,9 %) страдали микроцефалией (3 с умственной отсталостью). Автор в качестве возможной причины большего числа случаев микроцефалии у внутриутробно облученных в пределах до 2.000 м от эпицентра взрыва в Нагасаки, чем в Хиросиме высказывал предположение о том, что γ -излучение при атомном взрыве в Нагасаки было большим, чем в Хиросиме, а поглощенные дозы облучения на идентичных расстояниях от эпицентра были большими в Нагасаки, чем в Хиросиме. По мнению автора, частота фетальной, неонатальной и детской смертности могла быть очень высокой у проксимально облученных, что сочеталось с относительно низким уровнем микроцефалии (по сравнению с Хиросимой), тогда как частота микроцефалии возрастала у детей, облученных на расстояниях до 2.500 м от эпицентра. S.Kawamoto (1966) сообщал также, что в некоторых случаях микроцефалия сочеталась с психическими расстройствами, страбизмом, миопией, нистагмом, хроническим гастроэнтеритом, возможной болезнью Реклинхгаузена, средним отитом и тонзиллярной гипертрофией.

S.Kawamoto, T.Fujino, H.Fujisawa (1965), обследовав в 1961 г. 218 внутриутробно облученных в Нагасаки детей на предмет *офтальмологической патологии*, сообщили о многочисленных случаях мелких гетерохромных пятен или пигментных невусов на радужке, зрачковой перепонке, помутнении хрусталика. Авторы обратили внимание на то, что особенно много случаев субкапсулярного помутнения хрусталика наблюдалось у тех внутриутробно облученных детей, которые находились на расстоянии до 1.400 м от эпицентра атомного взрыва.

J.W.Wood, K.G.Johnson, Y.Omori (1967a, 1967b, 1967c) обследовали в динамике с 1954 г. 183 внутриутробно облученных хиросимских ребенка. Из них у 33 наблюдалась *микроцефалия* (менее, чем $M-2\sigma$), а у 14 - выраженная микроцефалия (менее, чем $M-3\sigma$). В 15 случаях сочетания *микроцефалии и олигофрении* отмечалось: у 10 -

выраженная микроцефалия, 13 были облучены в пределах 1.500 м от эпицентра взрыва, 11 находились на 7-15 неделях гестации, в 2 случаях были преждевременные роды и у двоих наблюдался монголизм. Средний возраст матерей во время рождения микроцефальных детей был 28,7 лет, в то время как для случаев микроцефалии без умственной отсталости был 27,0 лет, а для 15 случаев микроцефалии с умственной отсталостью - 30,8 лет. Из 10 случаев выраженной микроцефалии (менее, чем М-3 σ) с олигофренией по меньшей мере 9 отставали в росте (менее, чем М-2 σ). Кроме того, в этих 15 случаях сочетания микроцефалии и олигофрении наблюдался страбизм (4 случая), тяжелая миопия с микрокорнеа (1 случай), врожденный вывих тазобедренного сустава (1 случай). Из этих 15 детей четверо умерли от следующих причин: утопление (имел признаки монголизма), острый полиомиелит, туберкулезный перитонит и первичная гепатокарцинома. В то же время у 18 детей с микроцефалией, но без умственной отсталости наблюдали 2 случая почечной патологии, 3 случая миопии, гепатит, воронкообразную грудь, врожденный вывих бедра, врожденное отсутствие нескольких фаланг на правой руке. Кроме того, авторы при обследовании 150 внутриутробно облученных детей без признаков микроцефалии выявили гемипарез, обусловленный псаммомой мозга; ювенильный цирроз (гепатоспленомегалия и лейкоцитоз); гипоспадию; врожденную глаукому; врожденный сифилис (3 случая); туберкулез печени, нефрит. Из этих 150 детей трое умерли от лихорадки и судорог, менингоцеле и пиелонефрита, а также суицида. J.W.Wood et al. (1967) заключили, что дети с микроцефалией, но без умственной отсталости не имеют высокой распространенности неинфекционных заболеваний или отставания в росте и развитии, тогда как дети с микроцефалией и олигофренией имеют значительное отставание в росте и развитии, чаще болеют и больше умирают.

Профессор Tabuchi et al. (1967) из Хиросимского университета в 1963-1966 гг. провели динамическое наблюдение за детьми, которые были облучены внутриутробно в Хиросиме. Из 545 детей, облученных внутриутробно в радиусе до 3.000 м от эпицентра взрыва, у 45(8,3%) обнаруживалась *микроцефалия*, причем у 12 (2,2 %) микроцефалия достигала выраженной степени (менее, чем М-3 σ), что было достоверно чаще, чем 13 (2,7%) случаев микроцефалии у 473 необлученных контрольных детей. Среди 152 детей, облученных *in utero* в первые 3 месяца беременности было 26 (17,1 %) случаев микроцефалии и 10 (6,6 %) выраженной микроцефалии, тогда как из 211 детей, облученных на 4-7 месяцах беременности, микроцефалия встречалась у 15 (7,1 %) детей, а тяжелая микроцефалия - у 2(0,9 %). Из 12 проксимально (на расстоянии до 999 м) облученных *in utero* детей 6(50 %) обнаруживали микроцефалию, выраженной степени во всех случаях, из 108 детей, облученных на расстоянии 1.000-1.499 м от эпицентра взрыва 24(22,2 %) имели микроцефалию, а у 6(5,6 %) она достигала выраженной степени. Авторы пришли к заключению о том, что частота микроцефалии у детей, облученных внутриутробно на раннем периоде беременности, наиболее высокая. В дальнейшем, к концу 1965 г., были подтверждены и оставались живыми 44 пациента с микроцефалией. Микроцефалия была осложнена *дегенеративными признаками* на лице и голове, выраженными нарушениями пигментации кожи, дегенеративными изменениями конечностей, в том числе брахидактилией, гематологическими заболеваниями, а также высоким риском развития *эпилептиформных судорог*.

R.J.Connog, S.Kawamoto, Y.Omori (1971) обследовали 1.608 внутриутробно облученных детей в Хиросиме и Нагасаки. У тех детей, чьи матери были облучены в дозах свыше 1,0 Гр, *размеры головы и рост* в возрасте 10-17 лет были снижены, причем между всеми детьми, облученными *in utero* в радиусе до 2.000 м от эпицентра взрыва, авторы не выявили различий в развитии и скорости роста. Уменьшение размеров головы как радиационный эффект был наибольшим среди облученных на первом триместре гестации.

W.Blott & R..W.Miller (1972) обследовали когорту из 1613 лиц, облученных внутриутробно при атомных бомбардировках Хиросимы и Нагасаки. Авторы исследовали корреляции между распространенностью *умственной отсталости* в 17-летнем возрасте и *поглощенными дозами* облучения матери. Достоверное увеличение распространенности олигофрении наблюдалось при дозах более 0,5 Гр в Хиросиме и

2,0 Гр в Нагасаки, причем риск умственной отсталости увеличивался пропорционально поглощенной дозе излучения. По мнению авторов, более низкий дозовый порог олигофрении в Хиросиме по сравнению с Нагасаки объяснялся вкладом нейтронов в суммарную дозу облучения, которые фактически отсутствовали в Нагасаки.

Таким образом, изучение последствий внутриутробного облучения вследствие атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки в 50-70-х годах выявило в ряде случаев *микроцефалию, олигофрению, отставание в физическом развитии, стигмы дизэмбриогенеза*. Однако случайный характер изученных выборок и недостаточность дозиметрического обеспечения потребовали переоценки ранних наблюдений за облученными *in utero* жертвами атомных бомбардировок. В результате ревизии дозовых нагрузок, в частности, было определено, что вклад дозы от нейтронов (относительная биологическая эффективность которых одна из максимальных) значительно выше в Хиросиме, чем в Нагасаки.

Дальнейшие исследования последствий внутриутробного облучения головного мозга в RERF в Хиросиме проводятся под руководством *W.J.Schull & M.Otake*. В течение многих лет Комиссия по установлению причинной связи заболеваний с атомной бомбардировкой (АВСС), а затем ее преемник - RERF составили несколько взаимно перекрещивающихся моделей последствий внутриутробного облучения в результате атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки.

Первой является начатое в 1959 г. исследование *тяжелой умственной отсталости* - клинический пример последствий пренатального облучения в Хиросиме и Нагасаки. Согласно дозиметрической оценке DS86, клинические случаи внутриутробного облучения головного мозга составляют 1.544 лиц (96,6 %) из 1,598 клинических случаев (включая 509 необлученных), на которые существовали дозы облучения по предварительной оценке T65DR. В числе этих лиц находятся все 30 случаев (включая 5 у необлученных) диагностированной тяжелой умственной отсталости [Otake M. et al., 1987]. Тридцать случаев олигофрении были диагностированы в возрасте до 17 лет в клинических учреждениях АВСС на основании только клинического впечатления без интеллектуальных тестов.

Вторая исследовательская модель использовала *психометрическое определение IQ*. Эти исследования были начаты в 1953 г. в Хиросиме и в 1955 г. в Нагасаки. Идентификация внутриутробно облученных проводилась на основании регистрации рождений и историй беременности, использованных также в генетическом проекте АВСС в 1948-1954 гг. Интеллектуальный коэффициент (IQ) определялся в клинических учреждениях Хиросимы и Нагасаки при использовании тестов Koga, Tanaka B и японской версии теста Stanford-Binet. Первоначально объект исследований составлял 1,768 случаев. В дальнейшем он был уменьшен до 1,673 случаев (595 из них необлученные), включая 9 случаев с неизвестными дозами и 86 без интеллектуального тестирования из-за отказов от обследования, заболеваний, а также миграции из города до начала проведения психометрических исследований. Восемь из этих детей, находясь в возрасте 10-11 лет, страдали тяжелой умственной отсталостью; шесть из них были из числа 470 детей, внутриутробно облученных в дозах от 0,01 Гр и более; два были из 595 необлученных детей. IQ в этих восьми случаях находился в пределах от 56 до 64 баллов. Ни одного случая тяжелой умственной отсталости не было выявлено среди 608 детей, находившихся на момент бомбардировки в этих городах, но облученных в дозах менее 0,01 Гр. Дозиметрическая оценка DS86 была осуществлена на 1.202 (71,8 %) внутриутробно облученных хибакуси из тех 1.673 лиц, на которых существовали оценки IQ и были определены дозы облучения по T65DR, включая 8 случаев тяжелой умственной отсталости [Schull W.J. et al., 1991].

Третья исследовательская модель основывалась на оценке *школьной успеваемости* учеников с первого по четвертый классы из 44 начальных хиросимских школ. Эти данные были собраны в августе и сентябре 1956 г. [Otake M. et al., 1988]. Также как и при оценке IQ, дети находились в возрасте 10-11 лет и большинство из них закончили 4-й класс. Школьные записи включали в себя оценку посещаемости, достижения по семи предметам (язык, основы гражданского права, арифметика,

естественные науки, музыка, рисование и гимнастика), поведение и состояние здоровья. Оценки ставились по 5-балльной системе: +2 (отлично, выше 5 %), +1 (несколько выше среднего, перцентиль 94-75), 0 (средне, перцентиль 74-25), -1 (несколько хуже среднего, перцентиль 24-5) и -2 (плохо, ниже 5 %). Эти оценки учителей были конвертированы в обычную 5-балльную систему 5,4,3,2 и 1 соответственно. Эта исследовательская модель включала в себя 1,090 из 1,126 школьников начальных классов в Хиросиме, исключая детей с неизвестными дозами, необлученных *in utero*, а также не желавших сотрудничать. Четырнадцать детей из этой модели были диагностированы как тяжело умственно отсталые. На основании дозиметрической оценки DS86 модель школьной успеваемости составляла 929 (85,2%) случаев из 1.090 лиц, на которых были определены дозы облучения по T65DR, включая 14 случаев тяжелой умственной отсталости. В Нагасаки данные о школьной успеваемости собраны не были.

Последняя, четвертая, модель - *изучение припадков* - включала 2.083 необлученных и внутриутробно облученных детей. Эти дети были впервые обследованы в 1948 г. и изучались в динамике до 1964 г. В данном смысле слова припадки объединяли все клинические указания на собственно припадки, эпилепсию или судороги. Во избежание путаницы использовался единый термин “припадки”. На основании дозиметрической оценки DS86, модель изучения припадков включала 1.183 (56,8 %) случаев из 2,083 лиц, на которых были определены дозы облучения по T65DR, в том числе 22 случая тяжелой умственной отсталости [Dunn K. et al., 1990]. Большинство (98 %) из тех 900 лиц, на которых не было данным по DS86, имели определенные дозы по T65DR, которые были меньшими, чем 0,1 Гр, т.е. по DS86 соответствовали малым дозам. Следовательно, по мнению M.Otake et al. (1989), можно предположить, что их исключение не могла существенно повлиять на полученную зависимость “доза-эффект”.

Реконструкция доз облучения по моделям, приведенным в научных отчетах T65DR и DS86 имели существенные различия. Согласно T65DR, фетальные поглощенные дозы оценивались лишь на основе экранированной материнской кермы (*kerma - kinetic energy released in material*), увеличенной за счет усредненных поправочных коэффициентов, тогда как в DS86 они рассчитывались индивидуально без использования усредненных поправочных коэффициентов, что позволило точнее оценить поглощенную тканями рассеянную лучистую энергию. В настоящее время фетальные поглощенные дозы по оценке DS86 еще не определены и в последних работах японских и американских авторов фактически использованы поглощенные материнской маткой дозы. Фетальные дозы приняты эквивалентными дозам на матку. Принимая во внимание то, что, оцененная по DS86, доза в воздухе за счет нейтронов составляла приблизительно 0,04 Гр на расстоянии 2.000 м от эпицентра взрыва в Хиросиме и практически равнялась нулю в Нагасаки, при переоценке результатов исследований по проблеме внутриутробного облучения мозга использованы суммарные поглощенные дозы. Относительная биологическая эффективность нейтронов принималась равной 1 [Otake M. et al., 1989].

При использовании дозиметрической оценки DS86 было установлено, что наибольший риск задержки умственного развития наблюдается при облучении на 8-15-й неделях после зачатия. В пределах этого критического периода частота случаев *задержки умственного развития линейно зависит от дозы облучения*. Для облученных *in utero* в первые 8 недель беременности радиационно обусловленных нарушений интеллекта не обнаружено.

Наиболее низкие значения интеллекта были выявлены в группе детей, облученных на 8-15-й неделях после зачатия и, в меньшей степени, - на 16-25-й неделях. При этом допускалась возможность наличия случаев нераспознанной умственной отсталости. Внутри наиболее чувствительной группы детей, облученных на 8-15-й неделях после зачатия, регрессия интеллектуального коэффициента (IQ) от дозы облучения описывается *линейно-квадратичной моделью*, где 1 Гр соответствует снижению IQ на 21-27 баллов или приблизительно 0,25 балла на 0,01 Гр.

Изучение школьной успеваемости у хиросимских детей выявило значительное ее снижение по всем предметам в группах, облученных на 8-15 и 16-25 неделях

беременности. Примечательно, что наибольшее снижение было *по математике, точным и аналитическим наукам* и, в несколько меньшей степени, по социальным дисциплинам, музыке, рисованию и гимнастике. Обнаружено также некоторое снижение школьной успеваемости и в группе, облученной на 0-7 неделях беременности. Наряду с описанными нарушениями наблюдались проявления *неврологического дефицита* в виде припадков, фотофобии, диплопии и других нарушений зрения, а также снижение остроты слуха.

Припадки являются частыми последствиями нарушений развития мозга и поэтому K.Dunn et al. (1990) провели переоценку изучения припадков у внутриутробно облученных детей, которое было начато еще в 1948 г. У лиц, облученных в дозах меньше 0,1 Гр на 0-7-й неделях после фертилизации, припадков выявлено не было. Частота припадков была наибольшей при облучении на 8-15-й неделях дозами более 0,1 Гр и имела *линейную зависимость от фетальной дозы облучения*. После облучения на более поздних стадиях беременности увеличения частоты припадков выявлено не было.

Допускались и *альтернативные нерадикационные объяснения* найденных психоневрологических нарушений у внутриутробно облученных жертв атомных бомбардировок: генетические вариации, нарушения питания, бактериальные или вирусные инфекции в течение беременности, эмбриональная гипоксия и др. Однако несмотря на то, что каждый из этих альтернативных факторов может внести свою лепту в формирование психоневрологического дефицита, остается необъясненным факт, почему *возрастает число умственно отсталых детей с ростом дозы облучения*.

Эпидемиологические данные весьма противоречивы и определение характера зависимости "доза-эффект" затруднительно, особенно в отношении установления или опровержения самого факта существования порога поражения. Вместе с тем дозиметрические данные свидетельствуют о существовании *дозового порога* в интервале 0,12-0,23 Гр для появления умственной отсталости при внутриутробном облучении в периоде 8-15 недель и, вероятно, 0,23-0,70 Гр - для 16-25 недель. Приведенные сведения были получены на основании переоценки результатов наблюдения за 1566 лицами (1242 в Хиросиме и 324 в Нагасаки), пренатально облученных и выживших после атомных бомбардировок [Schull W., Otake M. 1986, 1991; Yamazaki J., Schull W.J., 1990; Otake M. et al., 1987, 1989, 1991, 1993; Otake M., Schull W. et al., 1988; Schull W., 1993].

W.Schull et al. (1991) провели *ЯМР-исследование мозга* пяти лицам с умственной отсталостью, облученными на 8-15-й неделях после фертилизации. У двоих детей, облученных на 8-9-й неделях беременности, были выявлены большие участки гетеротопного серого вещества мозга, что, по мнению авторов, является прямым доказательством *нарушений нейрональной миграции* к окончательным функциональным местам. Два пациента, облученных на 12-13-й неделях, не обнаружили четких признаков гетеротопии серого вещества, однако была выявлена макрогирия, которая отражала нарушения развития кортикальной зоны. Кроме того, было отмечено увеличение желудочков мозга. У одного пациента, облученного на 15-й неделе внутриутробного развития, хотя мозг и имел меньшие размеры, его архитектура выглядела нормальной. Авторы заключили, что найденные морфологические нарушения мозга являются следствием *нейроэмбриологических нарушений при внутриутробном облучении мозга*.

28 мая 1995 г. в Киеве на Симпозиуме "*Повреждение головного мозга при внутриутробном облучении*" Международной конференции "Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле" был представлен доклад Y.Imamura, Y.Nakane, H.Kondo, M.Kishikawa, A.Nikawa, Y.Ohta (Нагасакский университет) "*Распространенность шизофрении у населения, подвергшегося пренатальному воздействию ионизирующих излучений в результате атомной бомбардировки Нагасаки*". Авторы отметили, что в настоящее время показана роль нейроэмбриологических нарушений в генезе шизофрении. Исследования последствий пренатального облучения в Хиросиме и Нагасаки свидетельствуют об увеличении умственной отсталости и микроцефалии. В то же время известно, что риск шизофрении у лиц с умственной отсталостью в три раза

выше, чем в популяции, и взаимосвязи между умственной отсталостью и шизофренией находят подтверждения в клинике. Также получены данные о наличии нейроэмбриологических нарушений в мозге умственно отсталых пациентов, облученных в результате атомной бомбардировки на 8-15 неделях беременности. Возможно, что воздействие ионизирующих излучений на средней стадии беременности, в период миграции нейронов, могло явиться причиной анатомических и функциональных нарушений. Таким образом, японские исследователи предположили, что *пренатальное воздействие ионизирующих излучений в результате взрыва атомной бомбы увеличивает риск шизофрении.*

Отдел нейропсихиатрии Нагасакского университета создал регистр на 4.586 лиц, проживавших в Нагасаки, у которых согласно критериям Международной классификации болезней 9-го пересмотра была диагностирована шизофрения с 1960 г. Среди них Y.Imamura et al. отбирали тех, кто родился в период между 9 августа 1945 г. и 31 мая 1946 г., т.е. могли быть облучены *in utero*. Таких лиц оказалось 80 (47 мужчин и 33 женщины).

В то же время Центр научной информации последствий атомной бомбардировки Института лучевых заболеваний Нагасакского университета идентифицировал 1.926 человек, которые были облучены внутриутробно при взрыве атомной бомбы в Нагасаки.

Y.Imamura et al. сопоставили имена и даты рождения 80 больных шизофренией, рожденных в период между 9 августа 1945 г. и 31 мая 1946 г., с базой данных внутриутробно облученных лиц в Нагасаки. В результате у 21 больного шизофренией, из которых 12 мужчин и 9 женщин, оказался подтвержденным факт пренатального облучения. Распределение случаев шизофрении по полу и триместрам беременности на момент атомной бомбардировки приведено в таблице 4.1

Таблица 4.1

**СЛУЧАИ ШИЗОФРЕНИИ У ПРЕНАТАЛЬНО ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ
В РЕЗУЛЬТАТЕ АТОМНОЙ БОМБАРДИРОВКИ НАГАСАКИ
(По данным доклада Y.Imamura et al., Киев, 1995)**

	Мужчины			Женщины			Всего		
	Случаи шизофрении	Число облученных <i>in utero</i>	%	Случаи шизофрении	Число облученных <i>in utero</i>	%	Случаи шизофрении	Число облученных <i>in utero</i>	%
1-й триместр 0-13 недель (06.02.46-31.05.46)	6	336	1,8	2	326	0,6	8	662	1,2
2-й триместр 14-27 недель (07.11.45-05.02.46)	5	326	1,5	6	336	1,8	11	662	1,7
3-й триместр 28-40 недель (09.08.45-06.11.45)	1	284	0,3	1	318	0,3	2	602	0,3
Всего	12	946	1,3	9	980	0,9	21	1926	1,1

Японские коллеги считают, что найденное значение частоты встречаемости шизофрении ($\approx 1,1\%$) фактически является распространенностью шизофрении среди внутриутробно облученных пострадавших в Нагасаки (10,9 на 1.000). При этом они отмечают, что распространенность шизофрении в Японии колеблется от 2,2 до 8,8 на 1.000. Поэтому авторы заключили, что *распространенность шизофрении у облученного *in utero* населения Нагасаки значительно выше, чем в популяции.* Шизофрения встречалась

существенно чаще у лиц, внутриутробно облученных при взрыве атомной бомбы на средней стадии беременности, чем на поздней. Y.Imamura et al. (1995) пришли к выводу, что их исследования подтвердили гипотезу о том, что *некоторые случаи шизофрении являются результатом радиационных нейроэмбриональных нарушений*.

Приведенная работа представляет несомненный интерес. Во-первых, официальные данные RERF (Хиросима) гласят, что после атомных бомбардировок в 1945 г. в Хиросиме и Нагасаки было зарегистрировано 2.800 внутриутробных смертей и 1.600 клинических случаев. После пересмотра и верификации по DS86 было установлено лишь 1.566 случаев пренатального облучения: 1.242 в Хиросиме и 324 в Нагасаки [Otake M. et al., 1989, 1991, 1993; Dunn K., 1990; Schull W.J. & Otake M., 1991; Otake M. & Schull W.J., 1993]. В то же время Y.Imamura et al. (1995) сообщают о регистре внутриутробно облученных вследствие атомной бомбардировки Нагасаки, содержащем 1.940 (1.926 - в докладе) клинических случаев. Из этого следует, что на протяжении 50 лет японско-американские исследования пренатального облучения на мозг выполнялись лишь на 16,70 % когорты.

Во-вторых, Y.Imamura et al. (1995) в докладе привели распространенность шизофрении среди пренатально облученных жертв атомной бомбардировки в Нагасаки $\approx 1.1\%$, а в материалах конференции - лишь $\approx 0,7\%$, что, вероятно, отражает предварительный характер полученных результатов. Таким образом, проблема риска шизофрении (и иных эндогенных психических заболеваний) после пренатального облучения является чрезвычайно актуальной. Значимость поставленной проблемы подтверждается работами, обосновывающими этиопатогенез шизофрении нейроэмбриологическими нарушениями, в частности воздействием вирусов гриппа в пренатальном периоде [Mednick S.A. et al., 1988; Adams W. et al., 1993].

Согласно обобщенным результатам ABCC/RERF эпидемиологических исследований отдаленных последствий для здоровья человека воздействий ионизирующих излучений I.Shigematsu (1994) и Y.Hasigawa, представленным на 5-м координационном совещании сотрудничающих центров ВОЗ, Париж, 5-8 декабря 1994 г., у выживших после облучения *in utero сильная связь с воздействием ионизирующих излучений в результате атомного взрыва* установлена с микроцефалией, задержкой умственного развития, низким IQ и слабой школьной успеваемостью; *слабая* - с хромосомными абберациями в лимфоцитах; *отсутствие связи* - с нераковой смертностью. Другие нейропсихиатрические последствия внутриутробного облучения не представлены.

4.3. Нейропсихиатрические эффекты у внутриутробно облученных детей в результате Чернобыльской катастрофы

В свете сказанного изучение состояния психоневрологической сферы у пренатально облученных детей в результате Чернобыльской катастрофы представляет исключительный теоретический и практический интерес. Имеющиеся данные об этом контингенте носят неполный и противоречивый характер.

В СССР допустимой дозой облучения щитовидной железы детей на период аварии было 300 мГр. В *секретном* донесении в МАГАТЭ в августе 1986 г. сообщалось, что численность людей с дозами на щитовидную железу более 300 мГр превысила 150.000 чел. В *секретном* письме Л.А.Ильина от 23.09.1986 Б-2613 С.П.Буренкову (Министру МЗ СССР) было обращено внимание на то, что негативное воздействие *радиоактивного йода* может привести к *гипотиреозу у плода, новорожденных и детей*, а в итоге - к *кретинизму* [Ильин Л.А., 1994].

Тогда же, в 1986 г., и E.J.Sternglass предположил, что облучение в малых дозах в результате Чернобыльской катастрофы может привести к *стойкому когнитивному дефициту* у детей, облученных в период внутриутробного развития. Однако, в Докладе Международного консультативного комитета по Международному Чернобыльскому проекту (МАГАТЭ, Вена, 1992) эксперты пришли к заключению, что для населения за пределами 30-км зоны дозы, которые могли быть получены плодом, составляют значительно менее 0,1 Гр, поэтому последствия внутриутробного облучения плода

маловероятны. Международные эксперты МАГАТЭ сделали вывод о том, что нет оснований предполагать рост наследственных заболеваний или заболеваний врожденного характера, а также олигофрении или болезни Дауна при пренатальном воздействии ионизирующих излучений, причиной которых является облучение. Могут возникнуть, правда, неблагоприятные последствия из-за нарушений условий жизни или ухудшения питания. Наследственный ущерб от облучения для здоровья оценен в 7 % на 1 Зв или 70 человек на 10.000 человек населения, проживающих в местности, где средняя доза составляет 0,1 Зв.

Взгляды международных экспертов МАГАТЭ разделял и ряд отечественных исследователей. Так, по некоторым результатам, дозы облучения, превышающие допустимые в 1,5-2 раза, полученные вследствие аварии на ЧАЭС 136 беременными, не оказали отрицательного влияния на плод и новорожденных в раннем неонатальном периоде [Герасимович Г.И. и соавт., 1988].

Противоположные результаты получены коллективом авторов [Закревский А.А. и соавт., 1993] при обследовании 345 новорожденных, родившихся у 338 беременных, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений в результате Чернобыльской аварии в сравнении со 100 новорожденными от матерей, родивших до 26 апреля 1986 г. У облученных установлено увеличение в 3 раза частоты *многоплодной беременности*; у каждого второго встречалась асфиксия новорожденных; выявлено снижение ($p < 0,05$) первоначальной массы тела (3407,0 г против 3588,0 г в контроле), прослежена высокая частота *"дизадаптационных синдромов"* (дыхательные расстройства, снижение мышечного тонуса, неустойчивость рефлексов, отечно-геморрагичный синдром и др.), высокое количество тромбоцитов и фибриногена, снижение содержания иммуноглобулина в динамике раннего неонатального периода. Авторами сделан вывод о влиянии ионизирующих излучений во время беременности на течение ранней неонатальной адаптации новорожденных.

М.В.Федорова и соавт. (1992) из Московского областного НИИ акушерства и гинекологии выделяют 3 основных механизма возможного влияния малых доз облучения плода и новорожденного:

1. Изменения в организме матери до и во время беременности;
2. Структурные и функциональные нарушения в плаценте;
3. Непосредственное радиационное воздействие на плод и новорожденного.

Изучение 370 внутриутробно облученных детей вследствие Чернобыльской аварии в возрасте 3,5-5 лет не выявило избыточного числа случаев микроцефалии, пороков развития центральной нервной системы, дизгенезий мозга. Однако были прослежены *парциальные задержки психомоторного развития* (14-23 %) и *запаздывание на 0,5-1,5 года сроков речевого развития*. Также были выявлены: *изменения созревания биоэлектрической активности головного мозга*, чаще его ускорение (27,4 %); *снижение порога судорожной готовности*, несколько чаще у детей критической группы раннего цереброгенеза (8-15 нед.), чем в группе позднего церебро- и кортикогенеза (16-24 нед.) - 12,4 и 8,2 % соответственно (в контрольных группах - 3,5-5,7 % случаев); *задержка процессов миелинизации*, коррелирующая с отставанием психомоторного развития и запаздыванием становления тонкой психомоторики [Терещенко Н.Я. и соавт., 1992]. У этих детей Н.Я.Терещенко и соавт. (1991) выявили изменения гипофизарно-тиреоидного и гипоталамо-гипофизарного гормоногенеза, наблюдаемые чаще, чем в других возрастных группах.

Сотрудники Института биофизики (Москва) А.М.Лягинская, Н.Я.Терещенко и И.Я.Василенко (1992) отметили, что наиболее опасным последствием аварии на ЧАЭС является *облучение щитовидной железы* у детей радиоизотопами йода, которое в ряде случаев превосходит 1 Гр. Особой радиочувствительностью характеризуется щитовидная железа плода. У беременных женщин поглощение йода щитовидной железой повышено, особенно во вторую половину беременности. Через плаценту радиоактивный йод поступает в плод. Уровни перехода зависят от срока беременности. Вначале йод диффузно распределяется в теле эмбриона, а с началом функционирования щитовидной железы избирательно накапливается в ней. В железе накапливается 50-60 % йода, содержащегося в плоде. Поглощенные дозы в железе плода в 2-3 раза выше, чем у матери. Радиационное поражение щитовидной железы

является начальным звеном вовлечения в патологический процесс и других эндокринных желез через систему *щитовидная железа-гипофиз-гипоталамус*. Нарушение эндокринного статуса, по мнению авторов, может проявляться нарушением психического и физического развития внутриутробно облученных детей, особенно у детей с дозой облучения железа 1 Гр и выше.

В.И.Дедов, И.И.Дедов и В.Ф.Степаненко (1993) сообщили о новом интересном факте: увеличении накопления экзогенного йода в гипофизе, в 10 раз и более превышающее остальные органы, исключая щитовидную железу. Авторы заключили, что наряду со щитовидной железой, *гипофиз также является критическим органом* при облучении радиоактивными изотопами йода. Приведенный факт может иметь несомненное патогенетическое значение в формировании нарушений психического и физического развития внутриутробно облученных детей.

Нами (А.И.Нягу и соавт., 1993) в 1990-1992 гг. был проведен комплексный анализ *психосоматического здоровья* 147 детей, облученных *in utero* в г. Припяти в сравнении со 101 ребенком того же возраста - коренным жителем г. Киева. Дозиметрическое обеспечение включало индивидуальную реконструкцию дозы на плод методом Монте-Карло. Индивидуальные дозы на щитовидную железу детей, облученных во втором и третьем триместрах беременности, колебались в пределах 0,1-1,2 Зв, средние дозы внешнего γ -облучения равнялись 7 мЗв и не превышали 13 мЗв. У внутриутробно облученных детей выявили изменения функционального состояния щитовидной железы, нарушения иммунологического статуса, заболевания ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и психоневрологические расстройства. Последние преимущественно проявлялись эмоционально-волевыми нарушениями в структуре астенического симптомокомплекса, а также задержкой психического развития различной степени выраженности. Наиболее низкие показатели психического развития были выявлены у детей, облученных в первые три месяца внутриутробного развития. Это позволило нам в большой степени связать их с пренатальным облучением при возможном сочетанном воздействии иных факторов катастрофы.

Признаки *задержки психического развития* встречались в 77 % случаев детей, облученных в г. Припяти *in utero* в первом триместре беременности, в 69 % - во втором и в 45 % - в третьем. У киевских детей процент детей со сниженным уровнем психического развития был значительно ниже ($p < 0,05$). В 25,5 % случаев припятской группы выявлялись признаки *органической патологии головного мозга*. У припятских детей, облученных *in utero* в течение первого триместра беременности несколько чаще наблюдались нарушения мозгового кровообращения по данным реоэнцефалографии.

У 26 детей, облученных *in utero*, определялись проявления фиброзных и склеротических изменений в щитовидной железе, которые не наблюдались у детей контрольной группы. При анализе гормональных показателей в зависимости от индивидуальных доз облучения щитовидной железы была прослежена прямая зависимость степени риска гипотериоза от дозы облучения щитовидной железы при пороговых дозах облучения 0,3 Зв.

В припятской группе было отмечено снижение функции Т-лимфоцитов и Т-хелперов, высокая частота гипоиммуноглобулинемии А. Эти изменения не коррелировали с дозой облучения щитовидной железы и сроками внутриутробного облучения. Обнаруженные изменения могли определять низкую устойчивость к инфекционным заболеваниям.

Таким образом, проведенное нами исследование дало основания нам заключить, что психосоматическое здоровье детей, рожденных от женщин, беременных на момент аварии на ЧАЭС, неудовлетворительное как у припятчан, так и у киевлян. Среди облученных *in utero* количество детей-инвалидов в 1992 г. в 4 раза превышало среднепопуляционный уровень [Нягу А.И. и соавт., 1993, 1995]. Следует отметить, что вышеприведенные исследования выполнялись без использования унифицированной и стандартизированной методологии оценки психического развития детей. Поэтому необходимо признать, что полученные результаты в отношении психического здоровья внутриутробно облученных детей носили

ориентировочный характер. Методологические ограничения, в основном, были преодолены в рамках Пилотного Проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) “Внутриутробное повреждение головного мозга”, что будет подробно изложено далее.

Е.И.Степанова и соавт. (1993) обследовали внутриутробно облученных в результате аварии на ЧАЭС детей, 340 из которых были от матерей, эвакуированных из г. Припяти и 169 - от женщин, проживающих на территориях усиленного радиоэкологического контроля. Дозовые нагрузки на щитовидную железу плода находились в пределах 0,035-1,8 Зв. Авторы установили, что показатели физического развития (в том числе и размер головы) этих детей не отличались от контроля “чистого” региона. В то же время около половины этих детей имели выраженные отклонения в психическом развитии, расцененные как *дизонтогенетические формы пограничной интеллектуальной недостаточности*. У них наблюдались аффективная лабильность, двигательная расторможенность, нарушения памяти и внимания, снижение работоспособности. Дети оказались неспособными к занятиям, требующим волевого усилия и внимания. Их интеллектуальная деятельность характеризовалась конкретностью, тугоподвижностью, плохой переключаемостью, менее выраженной способностью к использованию помощи. Кроме того у 73,3 % детей, родившихся от беременных на момент аварии женщин, эвакуированных из г. Припяти, выявлялись признаки *вегетативной дисфункции*.

Изучение *биогенных аминов* у внутриутробно облученных детей было проведено Е.И.Степановой и соавт. (1995). Были обследованы 3 группы детей: 1) дети, родившиеся от беременных на момент аварии женщин, эвакуированных из г. Припяти (n=98); 2) дети, родившиеся от беременных на момент аварии женщин, оставшихся проживать в зоне жесткого радиационного контроля (n=84); 3) дети 1986 г. рождения, которые родились и проживают в радиационно “чистом” районе (n=67). Дозовые нагрузки на щитовидную железу плода в обеих группах находились в интервале 0,001-3,058 Гр. Дозы общего облучения детей 1-й группы составляли от 5 до 376 мГр; 2-й группы - от 0,3 до 33 мГр. У внутриутробно облученных детей выявлено увеличение экскреции адреналина и снижение экскреции норадреналина и увеличение соотношения адреналин/норадреналин. Эти изменения свидетельствовали о доминировании у внутриутробно облученных детей гормонального звена симпатoadреналовой системы над медиаторным и вследствие этого, активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы над симпатическим. В то же время, увеличение соотношения норадреналин/дофамин было значительно более высоким у детей 1-й группы, что свидетельствовало о снижении резервов симпатoadреналовой системы у детей, родившихся от женщин, эвакуированных из г. Припяти. Выявлен дисбаланс обмена предшественников катехоламинов, обусловленный нарушением превращения 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА) в дофамин, на что указывал избыток экскреции ДОФА и резкое снижение выделения дофамина.

В последующей публикации Е.И.Степанова (1996) сообщила об обследовании в динамике 1.144 детей: рожденных от беременных, эвакуированных из г. Припяти (1-я группа); рожденных от беременных, проживавших на момент аварии на территориях жесткого радиационного контроля (2-я группа), и родившихся в 1986 г. на радиационно “чистых” территориях (3-я группа). Поглощенные дозы щитовидной железой плода находились в интервале от 0 до 3,34 Гр. Дозы общего облучения плода в 1-й группе составляли 5-380 мЗв, а во 2-й - 1-33 мЗв. Вегетативная дисфункция обнаружена у 73,3 % детей 1-й группы и 53,4 % - второй. Характерными симптомами являлись головная боль, головокружение, нарушения движений, утомляемость, боли в нижних конечностях. Наблюдалась неврологическая микросимптоматика, эмоциональная неустойчивость, двигательная расторможенность. В этой работе Е.И.Степанова (1996) сообщила о том, что число детей со средним интеллектуальным уровнем было идентичным во всех трех группах. Никаких различий в числе детей с интеллектуальным дефицитом в этих группах автор также не выявила. Однако, была отмечена тенденция к снижению детей с высоким IQ и повышению - с низким IQ в 1-й и 2-й группах, по сравнению с контрольной. Автор пришла к заключению, что

многофакторное воздействие неблагоприятных факторов Чернобыльской катастрофы определило ухудшение здоровья внутриутробно облученных детей, сократив число практически здоровых детей до 5%. Отмечено, что значительное влияние на ухудшение здоровья этих детей оказано уровнем средней поглощенной дозы в регионе проживания.

У 140 детей, родившихся у матерей, беременных на момент аварии на ЧАЭС и эвакуированных из гг. Припяти и Чернобыля, отмечены некоторое *снижение общего уровня развития психических процессов* (оперативной памяти, внимания, речи), уровня осведомленности, сформированности свойственных данному возрасту мыслительных операций. В 30,5 % случаев внутриутробно облученных детей прослежена задержка психического развития, тогда как в контроле - лишь в 15 %. Различий по частоте невротических и психопатических расстройств между внутриутробно облученными детьми и контролем выявлено не было [Бугаев В.Н. и соавт., 1993]. В другом сообщении В.Н.Бугаев и соавт. (1993) привели данные о *сенсорных нарушениях речи*, которые были выявлены у 18 % детей. Во всех этих случаях наблюдалась вегетативная дистония. Генеалогический анализ показал, что только в 2 % случаев у родственников пробанда имелась семейная сенсорная афазия, преимущественно по акустико-мнестическому типу. Остальные 16 % случаев авторы квалифицировали как *медиабазальный лобный синдром*. В контрольной группе дизлalia была выявлена лишь в 8 % случаев. Авторы сделали предварительный вывод о наличии связи ($r=0,7$) между облучением в раннем и позднем гестационном возрасте и сенсорными нарушениями речи в возрасте 4-5 лет вследствие минимальной дисфункции мозга в медиабазальных отделах.

Обследование 30 детей в возрасте 5-6 лет, облученных пренатально в г. Припяти во время аварии на ЧАЭС и постоянно проживающих в г. Киеве, в половине случаев выявило *отклонения в психическом развитии* [Чуприков А.П. и соавт., 1992; Чуприков А.П., Пасечник Л.И., 1993; Чуприков А.П. и соавт., 1995].

Е.Г.Чуприкова и В.М.Данилов (1996) провели *ЭЭГ-обследование* 220 детей и подростков в возрасте от 3 до 16 лет, проживающих на загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС территориях или проживавших на них во время аварии. Вероятно, среди обследованных детей были и внутриутробно облученные. Без дозиметрического сопровождения исследований авторы трактуют выявленные органические психические расстройства как *пострадиационную энцефалопатию*, а эпилептические и эпилептиформные проявления - как *пострадиационную эпилепсию*. Е.Г.Чуприкова и В.М.Данилов (1996) к электрофизиологическим особенностям обследованных детей отнесли выраженные проявления органического дизонтогенеза с задержкой созревания мозговых структур и дисфункцией срединно-стволовых отделов мозга; особую уязвимость диэнцефальных отделов мозга, височных областей и левого полушария мозга; нарушения нейродинамики с раздражением таламо-гипоталамических структур и образований лимбико-ретикулярного комплекса; гипертензионный синдром; выраженные изменения тонуса мозговых сосудов; полиморфизм и полиочаговость ЭЭГ-паттернов; склонность к быстрой генерализации эпилептиформности и ее полиочаговость при усложнении ЭЭГ-картины выделяемой авторами пострадиационной эпилепсии.

А.П.Чуприков и соавт. (1995) отмечают учащение *эпилептических и эпилептиформных состояний* у детей, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. У детей, эвакуированных из г.Припять и проживающих в настоящее время в г. Славутич, А.П.Чуприков и соавт. (1996) выделили эпилептиформный феномен *пароксизмального торможения*, происхождение которого авторы объясняют пароксизмальным нарушением кортикофугальных взаимоотношений с преобладанием процессов торможения стволового происхождения.

Катамнестическое обследование 33 белорусских детей, проживающих на территориях с уровнем радиационного загрязнения свыше $15 \text{ Ки}\cdot\text{км}^{-2}$ ($555 \text{ кБк}\cdot\text{м}^{-2}$), которые на момент аварии на ЧАЭС находились на 8-15-й неделях внутриутробного развития, показало достоверное преобладание частоты *астенических состояний* (60,61% против 20,0 % в контроле из "чистых" регионов), *вегетативной дистонии* (75,76 % и 23,33 % соответственно), *задержки психического развития* (39,39 % и 3,33 %

соответственно) которая в 58,3 % сочеталась с замедлением созревания биоэлектрической активности головного мозга [Игумнов С.А., 1993].

Ф.М.Гайдук, С.А.Игумнов и В.Б.Шалькевич (1994) представили результаты катamnестического исследования 154 детей в возрасте 6-7 лет, которые на момент Чернобыльской катастрофы находились в пренатальном периоде развития и подверглись радиационному воздействию на территориях с плотностью радиоактивного загрязнения по ^{137}Cs более 15 Ки·км⁻² (555 кБк·м⁻²). Авторы выявили высокую встречаемость *астенического синдрома, вегетативной дистонии, невротических расстройств, резидуальной органической патологии центральной нервной системы, отставание в психическом развитии (IQ=70-79)*, которые сопровождались *патологическими типами ЭЭГ: гиперсинхронным и медленным*. Авторы пришли к заключению о том, что наряду с экзогенно-органическими факторами (включающими ионизирующие излучения) важное значение в генезе задержек психического развития у детей, подвергшихся радиационному воздействию в пренатальном периоде, имеют также и социальные факторы. В следующей публикации (1995) авторы отметили, что негативное влияние экзогенно-органических факторов в происхождении задержек психического развития усугубляется неблагоприятными психосоциальными факторами - "психической депривацией" в результате вынужденного переселения или проживания в условиях "психосоциальной изоляции" в пострадавших районах [Igumnov S., 1995].

С.А.Игумнов и соавт (1996) провели *клинико-дозиметрический анализ* внутриутробно облученных детей Беларуси. Психические расстройства у этих детей были диагностированы согласно диагностическим критериям *МКБ-10* с использованием теста Векслера. В возрасте 7-9 лет у детей, подвергшихся пренатальному облучению, авторы выявили достоверное преобладание, в сравнении с контрольной группой необлученных детей, следующих психических и поведенческих расстройств: *специфических расстройств развития речи - F80* (18,8 и 7,8 % соответственно); *специфического расстройства развития моторных функций - F82* (12,3 и 4,4%); *гиперкинетических расстройств - F90* (8,4 и 2,2 %); *эмоциональных расстройств с началом, специфическим для детского возраста - F93* (20,1 и 6,7 %), а также общего количества детей, имеющих психические и поведенческие расстройства, включая *сочетанные формы* (40,9 и 21,1 %). Дозы пренатального облучения щитовидной железы у детей колебались в диапазоне от 0,05 до 2,15 Гр. Авторы получили данные, свидетельствующие о достоверном возрастании частоты *пограничной интеллектуальной недостаточности (IQ=70-79)* в зависимости от уровня дозы пренатального облучения.

С.В.Базыльчик и И.В.Лобач (1995) из НИИ радиационной медицины (Минск) провели исследование интеллектуального развития при помощи теста Векслера у 52 внутриутробно облученных детей и 78 детей, облученных на первом году жизни. Авторы отметили в обеих группах более *низкие значения интеллектуального развития* по сравнению с контролем, причем интеллектуальное развитие детей, облученных на первом году жизни, оказалось хуже, чем у облученных *in utero*.

В России в рамках Государственной программы "Дети Чернобыля" Московским НИИ психиатрии в 1992 г. проведено обследование дошкольной детской популяции в одном из районов Тульской области с плотностью радиоактивного загрязнения территории по ^{137}Cs от 5 до 15 Ки·км⁻² (от 185 до 555 кБк·м⁻²). Обследован 1.041 ребенок в возрасте от 2 мес. до 7 лет. Средние накопленные за время от момента аварии до момента обследования дозы внешнего облучения составляли $10 \pm 0,31$ мЗв, внутреннего облучения - $4,3 \pm 0,22$ мЗв и на щитовидную железу - $0,18 \pm 0,002$ Зв. Здоровые дети составляли 28,5 %, с субклиническими расстройствами - 29,8 % и с нервно-психической патологией - 41,7 %. К наиболее распространенным формам выявленной нервно-психической патологии относились *резидуально-органические психические расстройства, задержки общего психического развития и перинатальные энцефалопатии*. Значительно реже встречались олигофрения, неврозы, аномалии личности, детский церебральный паралич и шизофрения. Среди синдромальных вариантов наиболее часто встречались *невротические и неврозоподобные состояния, церебрастенические синдромы, синдромы психической ретардации*. Наиболее

характерными неврологическими расстройствами были *вегето-сосудистая дистония, гипертензионно-гидроцефальный синдром и синдром мышечной дистонии*. Многомерный статистический анализ авторы надеются привести в своих дальнейших публикациях [Ермолина Л.А. и соавт., 1994].

В следующей публикации Л.А.Ермолина и Н.К.Сухотина (1995) привели сравнительный анализ нервно-психической патологии детских популяций, облученных внутриутробно и в постнатальном периоде. У детей, облученных от 0 до 1 года, авторы отметили увеличение частоты невротических и неврозоподобных расстройств преимущественно на субклиническом уровне. Пренатально облученные дети значительно чаще обнаруживали признаки *общего и парциального психического недоразвития*, а также пограничные проявления этиологически неустановленных форм *экзогенно-органического поражения центральной нервной системы*. Среди зачатых, выношенных и рожденных в послеаварийный период детей, подвергшихся внешнему и внутреннему облучению, авторы выявили рост пограничных форм экзогенно-органической патологии, обусловленной вредностями пре- и перинатального периодов, а также легких форм задержек психического развития. Причем влияние ионизирующих излучений Л.А.Ермолина и Н.К.Сухотина рассматривают ведущим в генезе роста психической ретардации и пограничных экзогенно-органических нервно-психических расстройств.

Однако, популяционное цитогенетическое обследование детей, проживающих в зонах с разной степенью радиоактивного загрязнения, спустя 6 лет после аварии на ЧАЭС не выявило увеличения частоты клеток с абберациями и нестабильных аббераций хромосомного типа. Индивидуальное цитогенетическое обследование детей, которые получили облучение щитовидной железы от ^{131}I в дозах от 2,0 до 3,6 Гр. не выявило повышения частоты обменных аббераций хромосомного типа [Бочков Н.П. и соавт., 1994].

В то же время О.С.Ульянова и соавт. (1995) из НИИ радиационной гигиены (Санкт-Петербург) считают, что психологическое напряжение и стресс, связанные с аварией, могли иметь значительно большие биологические последствия, чем радиоактивное загрязнение. Авторы не получили убедительных различий в *психомоторном развитии* между внутриутробно облученными детьми и детьми, родившимися до аварии, хотя и отметили тенденцию ухудшения психомоторных показателей у детей, находившихся на 8-25-й неделях беременности. Факторный анализ выявил, что на психомоторное развитие детей существенное влияние оказывали пол ребенка, число детей в семье, особенности поведения матерей этих детей во время беременности 1986 г., а именно, употребление ими продуктов из личных подсобных хозяйств и проведение йодной профилактики после аварии.

Влияние Чернобыльской катастрофы на психическое развитие изучается во всем мире. Сообщается, что в Швеции зарегистрировано увеличение *синдрома Дауна* у детей, чьи матери в период беременности проживали в местах наибольших радиоактивных выпадений в Швеции, что может быть результатом воздействия ионизирующих излучений [Ericson A., Kallen B., 1994]. В то же время в других работах считают маловероятным, чтобы изменения распространенности *рака, нарушений психического развития и генетических аномалий* в связи с Чернобыльской катастрофой были бы когда-либо выявлены в Швеции [Moderg L., Reizenstein P., 1993].

Ряд немецких исследователей пришел к заключению, что увеличение распространенности *трисомии по 21-й хромосоме* в Западном Берлине в январе 1987 г. было причинно связано с коротким периодом воздействия ионизирующих излучений в результате Чернобыльской катастрофы [Sperling K. et al., 1994].

Изучение *синдрома Дауна* в Lothian (Шотландия) в 1978-1989 гг. выявило статистически значимое увеличение случаев в 1987 г., которое не находило объяснения в демографических изменениях. Была отмечена временная связь между учащением случаев синдрома Дауна и Чернобыльской катастрофой. Однако отмечено, что, согласно настоящему уровню знаний, нет научного объяснения связи между этими двумя событиями [Ramsay C.N. et al., 1991].

В Украинском НИИ нейрохирургии получены данные, что за 5 лет после Чернобыльской катастрофы отмечается рост обращаемости детей с *аномалиями*

развития на 13,7 %. Водянка мозга дала прирост в 19,6 %, мозговые и спинно-мозговые грыжи - на 8,5 %. Медуллобластомы характеризовались приростом на 59,6 %. Ю.А.Орлов (1993) предположил, что рост медуллобластом связан с тем, что эти опухоли развиваются из клеток, формирующихся в период внутриутробного развития плода и воздействие ионизирующих излучений в результате Чернобыльской катастрофы могло индуцировать рост медуллобластом.

I.Z.Holowinsky (1993), отметив, что радиоактивному загрязнению в результате Чернобыльской катастрофы подверглись территории, на которых проживало 2,5 млн. детей в возрасте до 5 лет, указал, что эти дети имеют высокий риск умственной отсталости.

M.Hoshi et al. (1994) в рамках Проекта “Чернобыль-Сасакава” в 1991-1992 гг. исследовали содержание ^{137}Cs в организме 10.062 детей в возрасте 5-16 лет в Могилевской и Гомельской области Беларуси. Среднее содержание ^{137}Cs в организме детей было 21-48 Бк·кг⁻¹ в Могилевской и 28-126 Бк·кг⁻¹ в Гомельской области. Соответствующие эффективные дозы были ниже дозы 1 мЗв·год⁻¹, однако обнаруженные уровни активности ^{137}Cs , по данным авторов, были значительно выше, сообщенных в прошлом для бывшего Советского Союза (2,3 Бк·кг⁻¹).

Н.К.Сухотина и соавт. (1993) у детей, проживающих в радиационно загрязненных регионах России выявили увеличение *этиологически неясных астено-вегетативных расстройств* по сравнению с контролем. Эти расстройства наблюдались в основном среди детей с легкой резидуальной органической церебральной недостаточностью. Авторы не исключили влияния психогенных факторов.

В.С.Подкорытов и соавт. (1994) изучили состояние *психоневрологической сферы* в сравнительном эпидемиологическом исследовании у 910 школьников в возрасте 6-7 и 11-12 лет, из которых 470 проживали в Житомирской области на территориях радиоактивного загрязнения, а 440 - в радиационно “чистой” Харьковской области. Авторы получили данные, согласно которым 74-79 % обследованных детей страдают психическими, неврологическими и речевыми расстройствами пограничного уровня. Причем дети из радиационно “чистых” регионов имели более серьезные расстройства, что, по мнению авторов, свидетельствует о роли других экологических вредностей в развитии этой пограничной нервно-психической патологии. В.С.Подкорытов и соавт. (1994) предположили, что облученные дети получали более адекватную медицинскую помощь, что позитивно отразилось на их здоровье.

Таким образом, пренатальное воздействие Чернобыльской катастрофы может нарушать функционирование ребенка как вследствие органического поражения развивающегося мозга, так и в результате психосоциальных проблем, в окружении которых ребенок родился и развивается. Проблема внутриутробного повреждения головного мозга была определена Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) как одна из приоритетных в структуре медицинских последствий Чернобыльской катастрофы, что нашло отражение в Пилотном Проекте “*Brain Damage in Utero*” (“Внутриутробное повреждение головного мозга”), являющимся одной из четырех инициатив ВОЗ в рамках *Международной Программы по Изучению Медицинских Последствий Чернобыльской катастрофы* (IPНЕСА, АЙФЕКА). Целью проекта “Внутриутробное повреждение головного мозга” являлось выявление случаев задержки умственного развития и другой дисфункции головного мозга у детей, подвергшихся внутриутробному облучению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС на радиоактивно загрязненных территориях Украины, Беларуси и России. Группой экспертов ВОЗ были разработаны и предложены методологические подходы к исследованиям, учитывающие опыт японских работ в этой области [Prilipko L., 1993; Yule W., 1996].

Группой украинских исследователей всего был выявлен 1.021 ребенок (основная группа), рожденный между 26 апреля 1986 г. и 26 февраля 1987 г. от матерей, проживавших на момент Чернобыльской аварии на территориях радиоактивного загрязнения (Народический, Овручский и Коростенский районы Житомирской области и Полесский и Иванковский районы Киевской области) или эвакуированных из зоны отчуждения.

Обследованы 544 из них (в том числе 115 (21 %) детей и матерей, эвакуированных из городов Припять и Чернобыль, 234 (43 %) - жителей Народического, Овручского и Коростенского районов Житомирской области, а также 195 (36 %) - Полесского и Иванковского районов Киевской области) - "экспериментальная" группа, а также 759 детей, матерей и учителей, проживавших в "чистых" районах (Харьков и Харьковская область), где загрязнение радионуклидами было менее $1 \text{ Ки}\cdot\text{км}^{-2}$ ($37 \text{ кБк}\cdot\text{м}^{-2}$) - контрольная группа. Всего было обследовано 1.303 детей, их матерей и педагогов.

Выявление изучаемого контингента осуществлено по банку данных Национального регистра Украины и регистрационным записям медицинских учреждений обследованных регионов. Выявление и обследование меньшего числа внутриутробно облученных детей, чем предполагалось (1.400 детей), было обусловлено прежде всего высоким уровнем миграции, причем информация о мигрантах отсутствовала. Кроме того, часть детей по социально-экономическим причинам была представлена как внутриутробно облученная, однако, при уточнении документации оказалось, что их матери в период беременности не находились на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению.

Кроме того, свидетельством проблематичности изначального намерения обследовать когорту внутриутробно облученных детей в Украине ($n=1.400$) совместно с их матерями и педагогами является тот факт, что на протяжении 50 лет совместными японско-американскими усилиями обследованы лишь 324 из, по меньшей мере, 1.940 внутриутробно облученных жертв атомной бомбардировки Нагасаки [Schull W.J., Otake M., 1986, 1991; Otake M. et al., 1987, 1989, 1991; Yamazaki J., Schull W.J., 1990; Shull W.J. et al, 1989; Otake M., Schull W.J., 1993; Imamura Y. et al., 1995] или лишь 16,7% когорты.

Анализ эпидемиологических и демографических показателей репрезентативного "экспериментального" района (Полесский, Киевской области) позволил установить, что обследованы 20 % из всех внутриутробно облученных детей данного района. Принимая во внимание, что отбор детей для обследования носил в целом случайный характер, с известными допущениями можно считать, что обследована репрезентативная выборка внутриутробно облученных детей [Bendat J.S., Piersol A.G., 1971].

Все обследованные дети посещали массовые дошкольные и школьные учреждения. У всех обследованных детей, облученных *in utero*, официально установленных психиатрических диагнозов, в том числе и олигофрении, не было. Отмеченный факт находится в противоречии с официальными статистическими данными МЗ Украины, согласно которым распространенность психических заболеваний среди украинских детей в 1985-1990 гг. колебалась от 230 до 262 случаев на 10.000 детского населения. То есть, на основании нулевой гипотезы, правомочно было бы ожидать определения местной детской психиатрической службой 12-15 случаев психических заболеваний на 544 внутриутробно облученных детей. Нельзя исключить, что отсутствие психиатрических диагнозов в медицинской документации данных детей объясняется сужением критериев психических расстройств в нашей стране в последнее время - с одной стороны и социально обусловленным избеганием диагностики психических заболеваний - с другой. Сведений об умерших детях данной группы обнаружить не удалось.

Значимых различий между основной и контрольной группами детей по полу и срокам пренатального развития на момент аварии на ЧАЭС не выявлено, что дало возможность использовать выделенные группы для достижения цели исследований.

Оценка влияния ионизирующих излучений на рассматриваемый контингент проведена на основании официальных данных о плотности радиоактивного загрязнения территорий по ^{137}Cs . Для 48 обследованных детей, эвакуированных из г. Припять, при помощи метода Монте-Карло отделом дозиметрии УНЦРМ МЗ и АН Украины (Г.М.Гулько и В.В.Чумак) были реконструированы индивидуальные дозы внешнего γ -облучения плода. Индивидуальные средние дозы на плод составляли $0,007\pm 0,002 \text{ Зв}$ и не превышали $0,013 \text{ Зв}$, тогда как индивидуальные дозы на щитовидную железу детей, облученных во втором и третьем триместрах

беременности, находились в диапазоне 0,1-1,2 Зв. У этих 48 детей было изучено функциональное состояние щитовидной железы с оценкой уровня содержания гормонов щитовидной железы в крови.

Наибольшему риску радиационного воздействия в период цереброгенеза подверглась группа детей, рожденных от матерей, эвакуированных из зоны отчуждения. В настоящее время эти дети максимально сконцентрированы в городах Киеве и Славутиче.

Определение невербального интеллекта ребенка проводилось с помощью теста “Рисунок мужчины” (Draw-a-Man) и “Цветные матрицы Равена (Ravens Coloured Matrices)”. “Рисунок мужчины” является психометрической методикой, позволяющей дать количественную оценку невербального интеллекта ребенка. Следует отметить, что эта методика недостаточно объективна для определения невербального IQ и в большей степени служит для учителя своеобразным показателем уровня готовности ребенка к обучению в школе [Harris D., 1963]. “Цветные матрицы Равена” служат для количественного определения конструктивного праксиса, как части невербального интеллекта ребенка [Raven J., 1986].

Вербальный интеллект ребенка оценивался по тесту “Британская словарная шкала в картинках” (British Picture Vocabulary Scale - BPVS). Он позволяет дать количественную оценку вербального интеллекта [Dunn L.M., Dunn L.M., 1982].

Согласно критериям МКБ-10, показатель IQ=70 является границей между низкой нормой и легкой степенью умственной отсталости.

Перечисленные три методики выполнялись детьми.

Оценка эмоционально-поведенческих расстройств проводилась с помощью шкалы Раттера (A2), которая заполнялась родителями. Кроме того, использовали шкалу Раттера (B2), заполняемую педагогом, которая включает те же параметры, что и предыдущая, повышая достоверность соответствующих сведений [McGee F. et al., 1985; Venables P. et al., 1983].

Для оценки психического здоровья матерей использовали опросник общего здоровья (GHQ-28) для матери, отражающий степень ее психической адаптации, уровень тревожности и депрессии, соматизированных расстройств, а также социальные дисфункции. Тест по определению вербального интеллекта родителей (словарный субтест теста Векслера) применялся с целью определения, насколько правильно понимаются матерью отдельные слова, значения которых она сможет впоследствии объяснить ребенку.

Применялась также демографическая карта, предъявляемая родителям и общая карта сведений об обследуемом (ОКСО).

Следует отметить, что работа с детьми проводилась в полевых условиях, которые не всегда были одинаковы и часто не соответствовали стандартным параметрам.

Несмотря на отсутствие стандартов для отечественной популяции, мы использовали имеющиеся британские и немецкие стандартизированные показатели для анализа результатов психологического тестирования. Отсутствие отечественных стандартов, безусловно, снижает точность индивидуальной оценки. Однако использование зарубежных стандартов дает возможность избежать существенной погрешности при оценке интеллектуального развития детей без учета возраста и пола, а также позволяет сравнить группы детей и выявить различия между ними.

Создание базы данных на обследованных детей было осуществлено в соответствии с требованиями ВОЗ в среде Microsoft Windows с использованием программных средств Microsoft Access & Microsoft Excel.

Кроме того, нами осуществлен оригинальный статистический анализ в структуре базы данных в dbf-форматах с помощью пакета стандартных прикладных статистических программ типа Systat. Статистическая обработка осуществлялась в иерархической последовательности по степени сложности решаемой задачи. Вначале при помощи параметрических и непараметрических критериев оценивали различия по единичным показателям между основной и контрольной группами. Для качественных (клинических) показателей использовали непараметрический критерий χ^2 . Достоверность различий между группами оценивали с помощью таблиц Фишера.

Оценку различий по количественным признакам проводили при помощи вариационного анализа. Вычисляли средние арифметические по группам, средние квадратичные и линейные отклонения, средние ошибки средних арифметических. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента и интегралу вероятности [Гублер Е.В., 1978; Martin J.M. et al., 1980; Hays W.L., 1981; Kuzma J.W., 1984].

Показатели, значения которых обнаружили достоверные различия между основной и контрольной группами, подвергали корреляционному и регрессионному анализам с факторами, влияющими на психическое здоровье ребенка (индивидуальная доза облучения плода и щитовидной железы, степень радиоактивного загрязнения территории проживания, период пренатального развития на 26 апреля 1986 г., образовательный уровень матери и др.). В итоге получали сведения о характере и тесноте связей между показателями психического здоровья детей и основными патогенными влияниями Чернобыльской катастрофы [Мисюк Н.С. и соавт., 1975].

Оценку функционального состояния головного мозга проводили при помощи компьютерной электроэнцефалографии (КЭЭГ) с использованием 19-канального анализатора биопотенциалов мозга "Риста" производства ОКБ "Ритм" г. Таганрог (Россия) и BERG-FOURIE Analyzer фирмы OTE Biomedica (Италия).

Использование BERG-FOURIE анализатора для обследования внутриутробно облученных детей определялось его техническими возможностями более точного исследования быстрой части спектра электрической активности головного мозга [Зенков Л.Р., Ронкин М.А., 1991; Sciaretta G., Erculiani P., 1977]. Четыре электрода располагали биполярно на лобно-теменных областях (F_3-P_3 & F_4-P_4). Эпохи анализа составляли 8 с и 60 с. в режиме BERG. Анализировали псевдотрехмерные графы спектральной мощности и гистограммы спектра с полосой частот 0,5-32,0 Гц.

Использование 19-канального картографа биопотенциалов мозга "Риста" позволяло провести визуальный, спектральный и периодометрический анализы ЭЭГ. Регистрацию спонтанной электрической активности мозга осуществляли монополярно с референтными электродами на мочках ушей. Скальповые электроды располагали по международной системе "10-20".

Нейрофизиологические исследования осуществлялись в лаборатории отдела неврологии Института клинической радиологии Научного центра радиационной медицины АМН Украины в 1995 г. КЭЭГ регистрировали в состоянии пассивного бодрствования ребенка с закрытыми и открытыми глазами, а также при 3-х минутной гипервентиляции с закрытыми глазами. Обследованы 50 детей "экспериментальной" группы, чьи матери были эвакуированы из зоны отчуждения и 50 клинически здоровых детей аналогичного возраста, проживавших в Киеве (контрольная группа). Все обследованные были правшами.

Оценку и интерпретацию спонтанной электрической активности мозга проводили на основании алгоритма Е.А.Жирмунской (1991), а также классических руководств по детской ЭЭГ [Фарбер Д.А., Алферова В.В., 1972; Niedermeyer E., Lopes da Silva F., 1982].

Математической обработке подвергались следующие показатели КЭЭГ: спектральная мощность и доминирующая частота основных диапазонов ЭЭГ во всех отведениях, индекс мощности и амплитуда основных частотных диапазонов по полушариям, а также индексы асимметрии.

Межгрупповые различия исследовали на основании вариационного анализа. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. В процессе анализа исследовали различия по полу и периоду цереброгенеза на 26 апреля 1986 г.. На основании корреляционного анализа изучали нейрофизиологические параллели патопсихологических параметров. Статистическую обработку проводили в электронных таблицах Excel 4.0 в среде Microsoft Windows 3.11.

Результаты скринингового клинического анализа свидетельствует о наличии психоневрологической и соматической патологии у 2/3 детей "экспериментальной" группы. Преобладают нарушения пищеварительной системы и верхних дыхательных путей, минимальная церебральная дисфункция, неврозоподобные состояния, вегетативная дистония, а также нарушения функции щитовидной железы.

Случаев выраженной умственной отсталости среди обследованных облученных внутриутробно детей нами выявлено не было. В то же время у большинства из них диагностированы неврозоподобные состояния с ведущим астено-вегетативным синдромом, протекавшие как на фоне минимальной церебральной дисфункции, так и сопутствующей соматической патологии.

Неврозоподобные состояния чаще (63 %) встречались среди эвакуированных детей. В их формировании прослежено значение изменений функционального состояния щитовидной железы. Характерными психопатологическими проявлениями неврозоподобных состояний у детей, облученных *in utero*, явились эмоционально-волевые нарушения в виде аффективной неустойчивости, социальной отчужденности и агрессивности. Эта триада симптомов рассматривается среди критериев повышенного риска шизофрении, хотя и не является патогномоничной для последней [X. ван Энгеланд, 1992]. Кроме того, были выявлены три случая детского аутизма.

Обобщенные результаты психологических исследований в “экспериментальной” и контрольной группах представлены в таблице 4.2.

Оценка вербального интеллекта. В результате проведенных исследований вербального интеллекта детей с помощью скрининг-методики “Британская словарная шкала в картинках” были получены средние стандартизированные значения IQ в “экспериментальной” и контрольной группах, которые практически оказались идентичными: $92 \pm 2,0$ и $93 \pm 2,1$ соответственно. Изучение распределения показало, что у 61(11,34 %) ребенка “экспериментальной” и 66(8,87 %) - контрольной групп IQ оказался ниже 70. Несмотря на то, что в “экспериментальной” группе встречаемость детей с вербальным IQ < 70 была несколько больше, чем в контрольной, эти различия были лишь приближающимся к статистически достоверным ($p > 0,05$).

Оценка невербального интеллекта. Исследование невербального интеллекта проводилось по тесту “Рисунок мужчины” и показало, что средние стандартизированные значения в “экспериментальной” группе были достоверно ниже, чем в контрольной - $105 \pm 2,6$ и $114 \pm 2,2$ соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в “экспериментальной” группе у 11(2,01 %) детей выявлено IQ < 70, тогда как в контрольной - лишь у 8(1,06 %), т.е. существует различие почти в два раза, которое, однако, по критерию χ^2 оказалось статистически не достоверным.

Невербальный интеллект у детей оценивался также с помощью скрининг-методики “Цветные матрицы Равена”. Средние перцентильные значения по цветным прогрессивным матрицам Равена у детей в “экспериментальной” и контрольной группах были практически одинаковыми: $47,3 \pm 2,9$ и $48,9 \pm 3,1$ соответственно. Однако, изучение распределения показало, что у 59(10,95 %) детей “экспериментальной” и 92(12,12 %) - контрольной групп IQ < 70, т.е. внутриутробно облученные дети имели меньшее число отставания невербального интеллекта, хотя и эти различия оказались статистически не достоверными

Расчет **интегрального снижения IQ** проводился по двум алгоритмам:

А) одновременное снижение IQ ниже 70 по тестам Равена и Британской словарной шкале в картинках;

Б) одновременное снижение IQ ниже 70 по двум любым тестам:

- 1) Равена и Британской словарной шкале в картинках;
- 2) Равена и Рисунку мужчины;
- 3) Британской словарной шкале в картинках и Рисунку мужчины.

На основании алгоритма “А” $IQ < 70$ выявлен у 19(3,49 %) детей “экспериментальной” и 8(1,05 %) - контрольной, а по алгоритму “Б” - у 23(4,34 %) и 16(2,10 %) - соответственно. По обоим алгоритмам различия между детьми “экспериментальной” и контрольной групп оказались статистически значимыми ($p < 0,05$), т.е. среди внутриутробно облученных детей достоверно чаще встречаются случаи $IQ < 70$, чем в контроле.

Эти показатели коэффициента интеллекта характеризуются по МКБ-10 как легкая степень умственной отсталости, частота встречаемости которой более, чем в 2 раза выше в “экспериментальной” группе по сравнению с контрольной. При этом, если в структуре умственной отсталости в контрольной группе преобладает снижение невербального интеллекта, то в “экспериментальной” - вербального, что может отражать доминирование дисфункции левого полушария у внутриутробно облученных детей.

Примечательно, что средние значения распространенности умственной отсталости среди детского населения Харьковской области, по данным МЗ Украины, в 1986-1993 гг. составляли 0,6 % (53,3 - 62,4 на 10.000 детского населения) а по всей Украине - 0,65 % (58,8-70,1 на 10.000 детского населения), что значительно ниже выявленной нами. Это может свидетельствовать, с одной стороны, о высокой чувствительности использованных диагностических методик, а с другой - о низкой выявляемости в популяции психических расстройств и умственной отсталости, в частности.

Оценка эмоциональных и поведенческих расстройств у детей. В ходе исследования применялись методики Раттера родительской и учительской оценок психического состояния ребенка. В результате исследования по родительской шкале Раттера А(2) эмоциональные или поведенческие нарушения прослежены у 152(41,76 %) из 364 внутриутробно облученных детей и 214(28,69 %) из 746 детей, проживающих в “чистых” зонах.

Из этих 152(41,76 %) детей “экспериментальной” группы преимущественно эмоциональные нарушения выявлены у 61(40,13 %), у 57(37,5 %) - поведенческие, а у 34(22,37 %) - недифференцированные эмоционально-поведенческие расстройства.

Среди 214 детей, проживающих на “чистых” территориях, у 66(30,84 %) определялись преимущественно эмоциональные нарушения, у 96(44,86 %) - поведенческие, а у 52(24,3%) - недифференцированные эмоционально-поведенческие расстройства.

По данным исследования шкалы Раттера В(2) из 393 внутриутробно облученных детей у 137(34,86 %) были выявлены эмоциональные, поведенческие или недифференцированные нарушения. Из этих 137 детей у 43(31,39 %) определялись преимущественно эмоциональные нарушения, у 75(54,74 %) - поведенческие, а у 19(13,87%) - недифференцированные эмоционально-поведенческие расстройства.

Обследование 691 ребенка в “чистых” зонах показало, что у 269(38,93 %) были выявлены эмоционально-поведенческие или недифференцированные нарушения, у 96(35,69%) определялись преимущественно эмоциональные нарушения, у 127(47,21%) - поведенческие, а у 46(17,1 %) - недифференцированные эмоционально-поведенческие расстройства.

Таким образом, в “экспериментальной” группе, по данным оценок родителей, число детей с эмоционально-поведенческими нарушениями оказалось большим, чем по оценкам педагогов, тогда как в контрольной группе, наоборот, по данным оценок педагогов число детей с эмоционально-поведенческими расстройствами было большим, чем по результатам оценок родителей.

Оценка интеллектуального уровня матери. Применение вербального субтеста теста Векслера показало, что интеллектуальное развитие родителей в “экспериментальной” группе ниже, чем в контрольной: $33,6 \pm 0,6$ и $43,6 \pm 0,5$ “сырых” баллов соответственно ($p < 0,05$). Возможно, что в этом имеет значение меньшая ($p < 0,05$) продолжительность обучения матерей “экспериментальной” группы - $12,3 \pm 0,3$ года, по сравнению с матерями контрольной группы - $13,3 \pm 0,3$ года. Применение этого субтеста было наиболее проблематичным во всей процедуре

обследования из-за отсутствия мотивации у родителей, а также высокой истощаемости их внимания.

Оценка психического здоровья матери. В соответствии с результатами, полученными по опроснику общего здоровья GHQ-28, психическое здоровье родителей “экспериментальной” группы значительно ($p < 0,01$) хуже, чем контрольной: $24,26 \pm 0,4$ и $20,73 \pm 0,5$ баллов соответственно (по критериям оценки шкалы 0-1-2-3). В структуре психопатологических проявлений родителей первой группы преобладали невротоподобные и аффективные расстройства. В то же время у родителей, проживающих на “чистых” территориях, обнаруживались преимущественно астенические и невротические нарушения.

Общая карта сведений об обследуемом (ОКСО) и демографический опросник. Клинический анализ карт ОКСО свидетельствует о более выраженной и часто встречающейся психоневрологической и соматической патологии у детей “экспериментальной” группы, чем в контрольной. Достоверных различий по основным антропометрическим показателям (вес и рост новорожденного), между выделенными группами не было. Отмечена тенденция ($p > 0,05$) к меньшим весу и росту новорожденных в “экспериментальной” группе. Прослежено большее число ($p < 0,05$) осложнений при родах и старший возраст матерей и отцов в этой группе по сравнению с контролем.

При анализе корреляционных отношений показателей психического здоровья внутриутробно облученных детей, установлено следующее (Рис. 4.1). IQ по тесту “Рисунок мужчины” тесно связан с IQ по Британской словарной шкале в картинках (корреляционное отношение, $\eta = 0,8$), а вербальный интеллект ребенка, в свою очередь, - с образованием матери ($\eta = 0,765$) и IQ по Цветным матрицам Равена ($\eta = 0,684$). Установлена связь ($p < 0,01$) между выраженностью интеллектуальных и эмоционально-поведенческих расстройств у облученных *in utero* детей и осложнениями родов, а также ухудшением психического здоровья матери. Установлена достоверная связь ухудшения интеллектуального развития с воздействием ионизирующих излучений по критерию уровня радиоактивного загрязнения территории ^{137}Cs . Вклад радиационного фактора составляет 29%.

Выявлена зависимость между периодом пренатального развития ребенка на момент Чернобыльской аварии и стандартной оценке рисунка мужчины, выполненного в 7-8 лет при коэффициенте корреляционных отношений $\eta = 0,85$. Чем больше был срок беременности на 26 апреля 1986 г., тем качество рисунка выше. Характер этой зависимости параболический, ошибка аппроксимации 7,9 %. Нельзя исключить, что это может иметь объяснение в патогенном воздействии ионизирующих излучений на ранних этапах онтогенеза.

В группе детей, рожденных от беременных, эвакуированных из г.Припять, выявлены гипотиреоз, узловый зоб, фиброзные и склеротические процессы в щитовидной железе. При анализе гормональных показателей в зависимости от индивидуальных доз внутриутробного облучения щитовидной железы установлена достоверная ($p < 0,01$) умеренно выраженная ($r = 0,5-0,6$) однонаправленная связь “доза-эффект” - с ростом дозы на щитовидную железу при пороге 0,3 Зв возрастает уровень тиреотропного гормона (Рис. 4.2). При учете нормального содержания в крови свободного тироксина эти данные дают основания предположить наличие прямой зависимости степени риска развития гипотиреоза от дозы пренатального облучения щитовидной железы с порогом эффекта 0,3 Зв.

Анализ корреляционных отношений показал, что с увеличением дозы внутриутробного облучения щитовидной железы возрастают эмоционально-поведенческие нарушения, выявляемые по шкале Раттера А(2). Полученная связь хорошо аппроксимируется параболической зависимостью ($p < 0,05$). Кроме того, невербальный интеллект, оцененный по тесту “Рисунок мужчины”, хуже ($p < 0,05$) у детей, у которых дозы пренатального облучения щитовидной железы были более 0,3 Зв, чем у тех, у кого эти дозы были менее 0,3 Зв.

Известно, что при нарушениях щитовидной железы наблюдаются психические расстройства, в частности, умственная отсталость [Hetzel B.S., 1994; Xue-Yi C. et al., 1994]. Таким образом, представляется возможным связать выявленные интеллектуальные и эмоциональные нарушения у внутриутробно облученных детей с радиационной патологией щитовидной железы.

На основании *визуального анализа ЭЭГ* дети “экспериментальной” группы отличались от контрольной (и литературной нормы) наличием эпилептиформной активности - в 8(26,7 %) случаях - в виде комплексов “пик - или полипик-волна” в передне-височных отделах чаще левого полушария и/или билатеральными разрядами пароксизмальной ритмики в виде острых δ -волн; преобладанием δ - и β_1 -активности при снижении α - и θ -ритмики, а также большим числом межполушарных асимметрий в сочетании с пароксизмальной активностью.

Результаты *компьютерной ЭЭГ* у внутриутробно облученных детей в сравнении с контрольной группой клинически здоровых детей представлены на Рис. 4.3. По данным *спектрального анализа ЭЭГ*, как видно из этого рисунка, дети “экспериментальной” группы имеют диффузно большую спектральную мощность δ -диапазона, меньшую - θ , в особенности в левой теменно-височной области, диффузно меньшую мощность α -диапазона, а также большую - β_1 -диапазона, в особенности в левой лобно-височной области. При этом у данных детей регистрируется более низкая частота θ -диапазона, особенно в левой височной области при повышенной частоте α - и β_1 -диапазонов в задних отделах мозга.

По данным *периодометрического анализа ЭЭГ* внутриутробно облученных детей отличают большие индексы δ - и β_1 -диапазонов в левом полушарии при значительно более низких индексе и амплитуде α -активности. При этом индекс и амплитуда θ -диапазона в этой группе в правом полушарии оказались меньшими, а β_1 -диапазона - большими, чем в контрольной группе.

Анализ показал, что внутриутробно облученные дети, находившиеся на момент 26 апреля 1986 г. в наиболее критическом периоде цереброгенеза (8-15 недель пренатального развития), по сравнению как с остальными детьми “экспериментальной” группы, так и детьми контрольной группы, имеют большую спектральную мощность δ -диапазона, особенно в центральном отведении C_3 левого полушария; меньшую спектральную мощность θ -диапазона; несколько большую мощность α -диапазона в задних отделах мозга и диффузно повышенные мощность и индекс β_1 -диапазона.

Кроме того, было установлено влияние осложнений родов на нейрофизиологические параметры мозга детей спустя 7-8 лет. Оказалось, что патология родов приводила к усилению спектральной мощности медленной ритмики правого полушария ($r=0,23-0,47$) и снижению α -диапазона ($r=-0,49$ - $-0,57$) в задних отделах правого полушария. В то же время, наиболее характерными для внутриутробно облученных детей были изменения не правого, а левого полушария.

Корреляционный анализ показал, что невербальный интеллект, оцененный по цветным матрицам Равена и тесту “Рисунок человека”, обратно пропорционален спектральной мощности δ -диапазона ($r=-0,49$) задне-центральных отделов мозга и прямо пропорционален спектральной мощности θ - ($r=0,32$), α - ($r=0,23$) и β_1 ($r=0,35$) задних отделов правого полушария. В то же время, вербальный интеллект, оцененный по словарной шкале в картинках, обратно пропорционален спектральной мощности δ -диапазона ($r=-0,37$) задне-центральных отделов мозга и прямо пропорционален спектральной мощности θ - ($r=0,34$) задних отделов левого полушария. Таким образом, представляется возможность связать выявленное преобладание снижения вербального интеллекта у внутриутробно облученных детей с левополушарной дисфункцией.

На основании проведенных исследований были выделены следующие характерные ЭЭГ-паттерны для внутриутробно облученных детей (таблица 4.3).

Нормальные варианты электрической активности головного мозга у детей “экспериментальной” группы встречались достоверно реже, чем в контрольной.

Дезорганизованный медленный (с преобладанием δ -активности) паттерн характеризовался дезорганизованной активностью средней или высокой амплитуды с доминированием медленной активности преимущественно δ -диапазона с нерегулярной α -активностью. Реакция на открывания глаз ослаблена или отсутствует, гипервентиляция вызывает появление билатеральной пароксизмальной активности. Этот паттерн в своей физиологической основе имеет снижение активности ретикулярной формации ствола, заднего гипоталамуса, неспецифических ядер таламуса и хвостатого ядра. При этом доминируют восходящие влияния на кору со стороны переднего гипоталамуса, деятельность которого усилена за счет его высвобождения от тормозных влияний со стороны других отделов неспецифической системы.

Дезорганизованный паттерн с пароксизмальной активностью в целом сходен с описанным выше, однако имеет высокоамплитудные разряды комплексов “пик - или полипик-волна”, острых, θ - и δ -волн. Реакция на открывания глаз ослаблена или отсутствует, гипервентиляция вызывает усиление билатеральной пароксизмальной активности. Механизм формирования данного синдрома заключается в раздражении как специфических, так и ассоциативных ядер таламуса, угнетении деятельности ретикулярной формации ствола мозга и заднего гипоталамуса, причем передний гипоталамус и хвостатое ядро находятся в спокойном состоянии. При данном паттерне судорожная готовность мозга повышена [Жирмунская Е.А., 1991].

Таблица 4.3

**Паттерны биоэлектрической активности головного мозга у
внутриутробно облученных детей в сравнении с нормой**

ЭЭГ-паттерн	Внутриутробно облученные дети n=50	p χ^2	Дети контрольной группы n=50
<i>Возрастная норма:</i> Дезорганизованный с преобладанием α -активности Гиперсинхронный	8(16,0 %)	<0,05	24(48,0 %)
	5(10,0 %)	>0,05	16(32,0 %)
<i>Патологический:</i> Дезорганизованный медленный Дезорганизованный с пароксизмальной активностью	23(46,0 %)	<0,05	8(16,0 %)
	14(28,0 %)	<0,05	2(4,0 %)
<i>Латеральность:</i> Левополушарная Перекрестная Правополушарная Симметричность	20(40,0 %)	<0,05	6(12,0 %)
	10(20,0 %)	>0,05	2(4,0 %)
	13(26,0 %)	>0,05	10(20,0 %)
	7(14,0 %)	<0,01	32(64,0 %)

Описанные два патологических типа ЭЭГ встречались достоверно чаще у детей, облученных внутриутробно, чем в контрольной группе, что, очевидно, отражает нарушения функционально-структурной организации развивающегося мозга у этих детей.

Применение BERG-FOURIE анализа позволило более точно изучить межполушарные асимметрии у детей. Эти исследования показали у внутриутробно

облученных детей в сравнении со здоровыми детьми контрольной группы достоверное преобладание спектральной мощности β -активности с доминирующими частотами 20–23 Гц, латерализованной в левую гемисферу.

Нами выделены четыре типа межполушарного распределения биопотенциалов мозга (таблица 4.3). *Симметричный паттерн* характеризовался некоторой депрессией α -активности над левым, доминирующим, полушарием, в сочетании с незначительным преобладанием δ -ритмики в левой лобной области. При этом индекс асимметрии не превышал 5 %. Данный паттерн, характерный для нормально развивающихся детей, достоверно реже наблюдался у внутриутробно облученных детей (все обследованные дети были правшами).

Правополушарная дисфункция заключалась в латерализации медленной и/или эпилептиформной ритмики в правую лобно-теменно-височную область. Хотя этот тип межполушарных асимметрий наблюдался чаще среди детей “экспериментальной” группы, различия достоверными не были.

Выделенный нами *перекрестный вариант асимметрии* заключался в смещении медленной ритмики в лобно-височную область одного и теменно-височную - другого полушария. Различия между выделенными группами по данному типу асимметрий достоверными также не были.

Левополушарный тип нарушений характеризовался смещением медленной, быстрой и/или эпилептиформной ритмики в левую лобно- височную область при заметной депрессии α -активности в левой гемисфере. Этот тип, достоверно чаще встречающийся среди внутриутробно облученных детей, отражает дисфункцию лимбико-ретикулярного комплекса и гиперактивацию левой гемисферы. Считается, что левополушарный ЭЭГ-паттерн отражает дисфункцию мозга, лежащую в основе расстройств шизофренического спектра и рядом авторов рассматривается в качестве биологического маркера шизофрении. В это же время, правополушарная дисфункция характерна для аффективных расстройств [Flor-Henry P., 1969, 1973, 1983, 1989; Gruzelier J.H., Hammond N., 1976; Gur R.C. et al., 1978, 1982]. Обнаруженное у внутриутробно облученных детей доминирование левополушарных нарушений согласуется с опубликованными нами ранее данными о преобладании левополушарной дисфункции у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующих излучений в результате Чернобыльской катастрофы [Логановский К.Н., 1995].

Анализ полученных результатов в Украине показал, что в “загрязненных” районах по сравнению с контрольными отмечается увеличение распространенности умственной отсталости легкой степени и пограничных эмоционально-поведенческих нарушений у внутриутробно облученных детей, а также ухудшение психического здоровья их родителей.

В патогенезе психических расстройств у облученных *in utero* в результате Чернобыльской катастрофы детей прослежено значение как нерадиационных факторов, так и опосредованных через патологию щитовидной железы эффектов облучения. Полученные результаты свидетельствуют о связи интеллектуальных и эмоционально-поведенческих нарушений у внутриутробно облученных детей с радиационной патологией щитовидной железы с порогом эффекта 0,3 Зв пренатального облучения щитовидной железы. Вклад радиационного фактора в ухудшение интеллектуального развития ребенка, определенный по разработанным критериям, составляет 29 % .

У внутриутробно облученных детей установлено преобладание дезорганизованных медленноволновых и дезорганизованных с пароксизмальной активностью паттернов электрической активности мозга, в основе которых лежит раздражение как специфических, так и ассоциативных ядер таламуса и угнетение деятельности ретикулярной формации ствола мозга и заднего гипоталамуса, что отражает повышение судорожной готовности мозга.

Спектральный, BERG-FOURIE и периодометрический анализы электрической активности головного мозга выявили у 40 % внутриутробно облученных детей латерализацию медленной, быстрой и/или эпилептиформной ритмики в левую лобно-височную область при заметной депрессии α -активности в левой гемисфере. Этот тип, достоверно чаще встречающийся среди внутриутробно облученных детей,

отражает дисфункцию лимбико-ретикулярного комплекса и гиперактивацию левой гемисферы, что рассматривается в качестве биологического маркера расстройств шизофренического спектра. Корреляционный анализ позволяет связать выявленное преобладание снижения вербального интеллекта у внутриутробно облученных детей с левополушарной дисфункцией.

Установлено, что внутриутробно облученные дети, находившиеся на момент 26 апреля 1986 г. в наиболее критическом периоде цереброгенеза (8-15 недель пренатального развития), по сравнению как с остальными детьми “экспериментальной” группы, так и детьми контрольной группы, имеют более выраженные нарушения функционального состояния головного мозга.

Нейрофизиологические исследования свидетельствуют о дисфункции лимбико-ретикулярных структур преимущественно левого, доминирующего полушария у внутриутробно облученных детей. Найденные изменения отражают нарушения функционально-структурного развития мозга и обусловлены пренатальным и постнатальным воздействием комплекса факторов Чернобыльской катастрофы, где нельзя исключить влияния ионизирующих излучений на развивающийся мозг.

Обнаруженная тенденция увеличения распространенности умственной отсталости и эмоционально-поведенческих нарушений среди детей, подвергшихся внутриутробному облучению, возможно связана с комплексом факторов поставарийной ситуации: радиационным воздействием на плод, изменением стереотипа жизни и питания беременных матерей, перинатальной патологией, ухудшением экономической ситуации и др.

В Публикации ВОЗ “Медицинские последствия Чернобыльской аварии” (1996) на основании обследования 4.210 детей в Украине, Беларуси, и России отмечено следующее:

- частота встречаемости *умственной отсталости легкой степени* в основной группе детей (облученных *in utero*) выше по сравнению с контрольной группой;
- выявлена тенденция увеличения случаев нарушения *поведенческих реакций* и изменений в *эмоциональной сфере* у детей основной группы;
- частота встречаемости *пограничных нервно-психических расстройств у родителей* основной группы достоверно выше контрольной.

Проведенные тремя странами исследования свидетельствуют об актуальности изучаемой проблемы и необходимости организации долговременного наблюдения за всеми случаями пренатально облученных детей при проведении углубленных психологических, клинических, нейрофизиологических и других исследований с учетом реконструкции индивидуальных доз облучения на плод [Прилипко Л.Л. и соавт., 1995; Козлова И.А. и соавт., 1995; Nyagu A.I. et al., 1995; Kozlova I.A. et al., 1995].

Необходимо отметить, что дети, рожденные от беременных, эвакуированных из зоны отчуждения, являются наиболее критичными по пренатальному облучению, особенно по ^{131}I . По-видимому, именно эта группа детей является наиболее адекватной для изучения последствий внутриутробного повреждения мозга и сравнения с данными японских исследований. Проведение дальнейших исследований в этой области имеет исключительное теоретическое и научно-практическое значение. Особый научный интерес вызывает изучение риска развития эндогенных психических заболеваний и, прежде всего, шизофрении у внутриутробно облученных детей в результате Чернобыльской катастрофы. Перспективным представляется организация международного сотрудничества в этой области.