

2. Развитие государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС // Отчет о НИР, Руководитель - к.м.н. Е. Я. Сосновская — Гомель: РНПЦ РМ и ЭЧ, 2006.

3. Каталог накопленных за период 1986–2005 гг эффективных доз облучения населения территорий Беларуси, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС, Гомель, 2007.

4. Каталог доз облучения щитовидной железы у населения Республики Беларусь, подвергшегося в 1986 году воздействию радионуклидов йода, Гомель, 2007.

5. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации за 2000 год. Приложение J. Уровни облучения и эффекты в результате чернобыльской аварии. — Москва, РАДЭКОН, 2001.

6. Кенигсберг, Я. Э. Ионизирующая радиация и риски для здоровья / Я. Э. Кенигсберг, Ю. Е. Крюк. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2005.

7. Кенигсберг, Я. Э. Облучение щитовидной железы жителей Беларуси вследствие чернобыльской аварии: дозы и эффекты / Я. Э. Кенигсберг, Ю. Е. Крюк. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2004.

Поступила 31.10.2007

УДК 616-001.28/29+616.155.392]-053.2(476)

ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И ЛЕЙКОЗЫ В КОНТЕКСТЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ БЕЛАРУСИ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

Н. Н. Савва, М. Хоши, О. В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск
Научно-исследовательский институт радиационной биологии и медицины,
Хиросимский университет, г. Хиросима, Япония

В статье приводятся научные сведения, касающиеся риска возникновения лейкозов у детей в результате воздействия низких доз ионизирующей радиации, описаны результаты основных завершённых эпидемиологических исследований лейкозов у детей Беларуси в постчернобыльский период, обсуждается необходимость дальнейшего изучения данного вопроса с учетом последних рекомендаций международного Чернобыльского форума и Всемирной организации здравоохранения.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, лейкозы, дети, авария на ЧАЭС.

IONIZING RADIATION AND LEUKEMIA IN RELATION TO THE INCIDENCE IN CHILDREN OF BELARUS AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

N. N. Savva, M. Hoshi, O. V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk
Research Institute for Radiation Biology and Medicine,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

The article contains the scientific facts regarding the radiogenic leukemia risks in children after the exposure of low doses ionizing radiation, as well as the results of the main completed epidemiological childhood leukemia studies in Belarus after the Chernobyl accident, and a discussion of the necessity of further researches taking into account the recommendations of the Chernobyl Forum and World Health Organization.

Key words: ionizing radiation, leukemia, children, Chernobyl.

Введение

Рекомендации по протекции от ионизирующей радиации были сделаны на основании данных по изучению пострадавших от воздействия больших доз в результате атомной бомбардировки в Японии [1]. Однако не менее важной задачей здравоохранения является защита людей от промежуточных и низких доз радиации, понимание риска которых имеет не только медицинское, но и социальное значение (например, при оценке риска частоты авиаперелетов, при выполнении космических исследований, при решении вопросов о безопасности ядерной энергетики и защитных мерах при ядерном терроризме и пр.).

Изучение влияния низких доз ионизирующей радиации на риск развития злокачественных новообразований, в первую очередь лейкозов, представляет особый интерес в контексте исследования последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), после которой статистически значимого повышения популяционной заболеваемости лейкозами не прогнозировалось. Однако возможность увеличения заболеваемости лейкозами среди ликвидаторов и населения, проживающего на высокозагрязненных территориях, не исключалась. Высокий уровень контаминации долгоживущими радионуклидами ^{90}Sr и ^{137}Cs рассматривался как основной фактор длительного внеш-

него и внутреннего облучения различных тканей организма, включая костный мозг (КМ).

Констатация достоверного увеличения заболеваемости раком щитовидной железы у детей и подтверждение путем исследования случай-контроль связи этого заболевания с воздействием радиоактивного йода, выброшенного в результате аварии на ЧАЭС, усилило интерес к ситуации с другими возможными последствиями на загрязненных территориях бывшего Советского Союза, Западной Европы и даже США. Основанием тому была доказанная ранее возможность развития лейкоза вследствие воздействия ионизирующей радиации.

История вопроса

В 40-е годы прошлого века были опубликованы первые факты повышенной заболеваемости лейкозами среди рентгенологов. В настоящее время установлен повышенный риск развития лейкозов у работающих в ядерной энергетике; у проживавших на территориях,

загрязненных в результате ядерных испытаний; у пациентов, получавших лучевую и радиоизотопную терапию (диагностику). Тем не менее ассоциация воздействия ионизирующего излучения *in utero* или постнатально в детском возрасте с последующим развитием лейкозов до сих пор является предметом дискуссий [2]. Большинство ранних исследований и их метаанализ [3] показали, что *in utero* рентгеновское излучение может быть ассоциировано с увеличением риска развития ОЛЛ. Другие исследования, в том числе экспериментальные, не подтвердили эти наблюдения [4]. Среди лиц, выживших после атомной бомбардировки в Японии и облученных *in utero*, увеличения риска развития лейкоза также зарегистрировано не было [5]. Результаты эпидемиологических исследований лейкозов у детей, подвергшихся в постнатальном периоде диагностическому рентгеновскому исследованию или радиотерапии, тоже противоречивы (таблица 1).

Таблица 1 — Постнатальное воздействие ионизирующей радиации при диагностическом рентгеновском исследовании (Р-исследовании) и радиотерапии и риск развития лейкоза у детей (Belson et.al., 2007)

Вид воздействия	Дизайн исследования, год опубликования результатов	Результаты
Диагностическое Р-исследование	Случай-контроль, ретроспективно, 2002	Нет увеличения риска ОЛЛ в общей группе и у детей, получивших более трех Р-грамм Есть увеличение риска развития пре-В ОЛЛ
	Случай-контроль, ретроспективно, 1999	Нет достоверного увеличения риска ОЛЛ у детей, получивших четыре и более Р-грамм
Радиотерапия	Случай-контроль ретроспективно, 1959	В 4,5 раза увеличено количество наблюдаемых случаев лейкоза по отношению к предполагаемым у детей, получивших радиотерапию по поводу тимомегалии.
	Проспективное, 1987	В 3 раза увеличен риск смерти от лейкоза у детей, получивших радиотерапию по поводу анкилозирующего спондилита, максимальный риск — при ОМЛ.
	Когортное, ретроспективное, 1996	Нет увеличения риска смерти от лейкоза у детей, получивших радиотерапию по поводу гемангиомы кожи, не выявлено статистически достоверной ассоциации между лейкозом и дозой облучения.

Основные доказательства влияния ионизирующей радиации на риск развития лейкозов получены при мониторинге состояния здоровья лиц, выживших в результате атомной бомбардировки в 1945 году японских городов Хиросима и Нагасаки. Увеличение заболеваемости лейкозами было одним из ранних эффектов острого воздействия больших доз внешней ионизирующей радиации с минимальным латентным периодом от двух до пяти лет. Первые данные о высокой заболеваемости радиогенными лейкозами в указанной когорте населения опубликованы в 1952 году, источником для проведения этих и последующих эпидемиологических

исследований стал канцер-регистр, организованный в 1948 году. Лейкозы имели наибольший коэффициент относительного риска (Relative Risk, RR) на 1Gy (100Rad) по сравнению со всеми остальными видами злокачественных новообразований: RR=6 и RR = 1,29 соответственно. Риск развития лейкозов был прямо пропорционален дозе радиационного воздействия на КМ, начиная примерно с 200mSv, что явилось основным доказательством их радиационного происхождения. Однако радиоиндуцированной была признана не вся группа этих заболеваний, а хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) и различные виды острых лейкозов (ОЛ). Относитель-

ный риск развития лейкоза и время латентного периода варьировали в зависимости от возраста на момент атомной бомбардировки: у лиц, подвергшихся воздействию в возрасте до 15 лет, наблюдался самый высокий пик заболеваемости и самый короткий латентный период. Кроме того, в отличие от взрослых у детей превалировал острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), пиковая заболеваемость которым была увеличена в 50 раз по сравнению со спонтанным уровнем, а максимальный риск развития как ОЛ, так и ХМЛ у детей регистрировался через 5–10 лет с практически полным исчезновением к 15 году от момента бомбардировки. Заболеваемость ОЛЛ и ХМЛ в общей когорте пострадавших снизилась после 1955–1960 гг., а при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), который характерен для взрослого возраста и является относительно редкой патологией у детей, наблюдалось медленное снижение заболеваемости в течение 1970–1980 гг. [6].

Увеличение заболеваемости миелодиспластическими синдромами (МДС) в 1980–2004 гг. среди проксимально облученных лиц сегодня рассматривается как поздний эффект воздействия ионизирующей радиации в Японии [6]. При этом большая часть выживших получили относительно невысокие дозы облучения (в среднем 200mSv), а более половины из них – менее 50mSv. По данным современных исследований, радиоиндуцированные МДС, в отличие от ОЛ и ХМЛ, возникают у людей, подвергшихся острому воздействию относительно низких доз радиации, и имеют наиболее длительный латентный период [7].

Прямые доказательства на человеческой популяции, продемонстрировавшие увеличение риска развития определенных видов злокачественных новообразований при воздействии α - или γ -излучения, были получены для доз выше 10–50 mSv при остром воздействии и выше 50–100mSv при пролонгированном. Вопрос о влиянии более низких доз остается открытым, в том числе из-за необходимости для анализа большого количества эпидемиологических и клинических данных, сложности использования в данной ситуации линейной доза-ответ зависимости, а также наличия уникального стохастического эффекта низких доз ионизирующей радиации [8].

Основные исследования по изучению заболеваемости лейкозами у детей Беларуси после аварии на ЧАЭС

Влияние длительного воздействия низких доз ионизирующей радиации на риск возникновения лейкозов у лиц, которые были *in utero* или в детском возрасте на момент аварии на ЧАЭС и проживали на загрязненных радионуклидами территориях, до конца не опреде-

лен, несмотря на имеющиеся многочисленные публикации на эту тему. Наиболее ранние исследования в Беларуси, также как в Украине и России были дескриптивными и ставили цель сравнить заболеваемость лейкозами до и в ближайший период после аварии на ЧАЭС. Результаты этих исследований были противоречивы. Вторая серия публикаций [9, 10] представила результаты белорусско-немецкого анализа заболеваемости детскими лейкозами в зависимости от возраста, пола и области проживания на момент диагноза. Статистически достоверный рост заболеваемости лейкозами у детей был исключен. Однако заболеваемость на маленьких наиболее загрязненных территориальных единицах (например, в районах) не исследовалась. В рамках этих исследований особое внимание было уделено врожденным лейкозам, так как Petridou et al. [11] и Michaelis et al. [12] показали увеличение заболеваемости лейкозами у детей до года, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации *in utero* в Греции и Германии в результате аварии на ЧАЭС. В Беларуси, несмотря на сходный тренд, статистически значимого увеличения зафиксировано не было [13]. Исследования в Греции и Беларуси были дескриптивными, тогда как Michaelis et al. провел анализ с акцентом на оценку доз и не получил четкой зависимости между увеличением заболеваемости лейкозами и воздействием радиации [12]. В то же время еще одна группа ученых провела дескриптивный анализ данных по заболеваемости лейкозами у детей Беларуси, основываясь на другом источнике информации [14]. Результаты этого исследования не совпадали с данными, упомянутыми выше, возможно, из-за отсутствия активного сбора и верификации данных, а также дискуссионных методов, выбранных для анализа [9].

По данным Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, на фоне снижения общей заболеваемости лейкозами в период с 1990 по 2004 гг. имеет место статистически достоверное увеличение заболеваемости ОМЛ у мальчиков [15]. Причина этого явления не ясна и требует проведения углубленного эпидемиологического анализа, в первую очередь, исследования случай-контроль для исключения связи наблюдаемого явления с воздействием ионизирующей радиации. Надо сказать, что практически все исследования по заболеваемости лейкозами у детей Беларуси, опубликованные до 2007 года в виде полноразмерных статей, носили дескриптивный характер и сравнивали тренды общей заболеваемости до и в первую декаду после аварии на ЧАЭС. Единственная публикация, в которой дан анализ радиационного риска заболеваемости лейкозами у де-

тей Беларуси — это мультинациональное популяционное исследование случай-контроль ОЛ, диагностированных среди детей, которые были *in utero* или младше 6 лет на момент аварии на ЧАЭС и проживали в высоко контаминированных областях Беларуси, а также России и Украины [16]. Результаты в каждой стране были различными: ассоциация между риском развития лейкоза и воздействием радиации была наиболее доказательной в Украине, видимой (но статистически не достоверной) в Беларуси и не найдена в России. При этом авторы указали на особенности подбора случаев и контролей на Украине, где имела место тенденция набирать контроли преимущественно из чистых районов, и сделали заключение о том, что убедительных доказательств увеличения риска развития детских лейкозов в результате воздействия радиации после аварии на ЧАЭС не получено. Второй задачей данного исследования была оценка средней индивидуальной накопленной дозы ионизирующей радиации в КМ, которая в результате оказалась намного ниже ожидаемой. В целом для всех случаев из всех трех стран средняя оцененная доза была около 11 мSv, для контролей — 6 мSv. Средняя индивидуальная эквивалентная доза на КМ в Беларуси была 12.8 мSv и 11.7 мSv соответственно. Авторы отметили, что отсутствие статистической достоверности в данном исследовании не означает отсутствия риска лейкозов вообще. Но доказать наличие взаимосвязи при таких маленьких дозах очень проблематично. В этом году в виде тезисов опубликованы результаты оценки радиационных рисков заболеваемости острыми лейкозами детей Беларуси [17] за длительный постчернобыльский период. Авторы констатировали увеличение «дополнительных» лейкозов на фоне снижения спонтанной заболеваемости и предположили их радиоиндуцированное происхождение.

Большая часть Европы за пределами бывшего СССР также была загрязнена в результате аварии на ЧАЭС. Ни одна отдельно взятая европейская страна не зарегистрировала статистически достоверного увеличения заболеваемости лейкозами на своих наиболее загрязненных территориях, за исключением в когорте подвергшихся облучению *in utero* в Греции и Германии. Мультинациональные исследования в Европе зарегистрировали тенденцию к увеличению заболеваемости лейкозами у детей, но не показали какой-либо четкой взаимосвязи с контаминацией радионуклидами [18, 19].

Вопросы дальнейших радио-эпидемиологических исследований лейкозов в Беларуси

Современные официальные международные доклады Чернобыльского форума и Всемирной организации здравоохранения [20-23] говорят о

том, что увеличение заболеваемости лейкозами не было четко зафиксировано у детей и взрослых, проживающих на загрязненных территориях. В этих документах отмечен только факт двукратного увеличения заболеваемости лейкозами в период 1986–1996 гг. у ликвидаторов в России, получивших более 150 mGy внешнего облучения. При этом экспертами были сделаны выводы о невозможности как констатировать, так и отрицать факт наличия радиоиндуцированных лейкозов в определенных группах населения, подвергшегося воздействию ионизирующей радиации в результате аварии на ЧАЭС, в том числе *in utero*, так как не было проведено убедительных радиоэпидемиологических исследований с оценкой индивидуальных доз [21]. При этом имевшие место многочисленные публикации по заболеваемости лейкозами на загрязненных территориях трех стран (Беларуси, России и Украины) в большинстве своем были методологически ограничены [20].

Анализируя все исследования, которые проводились по поводу заболеваемости лейкозами у детей Беларуси, мы также пришли к выводу о необходимости дальнейшего длительного мониторинга заболеваемости лейкозами и МДС после аварии на ЧАЭС у детей и взрослых, а также анализа трендов в зависимости от типа лейкоза у детей, подростков, молодых взрослых и лиц, которым на момент аварии было от 0 до 6 лет. Кроме того, важно проследить, существуют ли временные географические кластеры заболеваемости лейкозами на территории Беларуси и совпадают ли они с зонами высокого загрязнения радионуклидами. При этом должен учитываться миграционный анамнез, так как при регистрации случаев лейкоза в основном указывается место жительства на момент заболевания, которое может не совпадать с местом длительного проживания до заболевания. Оценка радиационных рисков (включая индивидуальную эффективную дозу) необходима в случаях нахождения неясного увеличения заболеваемости или аккумуляции случаев. Радиоэпидемиологическое исследование детских лейкозов в Беларуси имеет определенные трудности, связанные с: низкой индивидуальной дозой ионизирующей радиации даже в контаминированных областях; неясной дозо-зависимостью при хроническом воздействии низких доз < 50–100 мSv; малым количеством случаев, необходимых для выявления статистически достоверности и, наконец, отсутствием полной информации о миграции пациентов с лейкозами, включая тех, у которых место жительства на момент диагноза было обозначено как неконтаминированная территория.

Заключение

Вопрос об ассоциации хронического воздействия низких доз ионизирующей радиации

на детский организм с риском возникновения лейкозов остается открытым. Дальнейшие долгосрочные исследования у населения Беларуси, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, могут помочь в поиске ответов и должны быть проведены с учетом поло-возрастных групп заболевших лейкозами и МДС, основных нозологических подгрупп данных заболеваний, миграционного анамнеза и проживания в географической зоне наибольшего загрязнения или кластерной аккумуляции случаев. При этом нерадиационные факторы также должны исследоваться. Сбор, верификация и электронная кодировка этой информации возможна только на базе взаимодействующих между собой высокого качества канцер-регистров — детского и взрослого, функционирующих на основе международных рекомендаций канцер-регистрации, а также использующих современные международные классификации злокачественных новообразований для кодировки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Recommendations of the international commission on radiological protection, publication 60 / International Commission on Radiological Protection (ICRP) // International Commission on Radiological Protection. — Oxford, Program Press, 1991.
2. Doll, R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation / R. Doll, R. Wakeford // Br. J. Radiol. — 1997. — Vol. 70. — P. 130–139.
3. Sources and effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, E.94.IX.11. — New York: United Nations. — 1994.
4. Genetic and somatic effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, 86.IX.9. — New York, United Nations, 1986.
5. Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950–1984 / Y. Yoshimoto // Lancet. — 1988. — № 2. — P. 665–669.
6. Late Health Effects from Radiation: Knowledge gained from the 60 years' experience in Japan / WHO, HQ // Report. — Geneva: World Health Organisation, 2005.
7. Implication of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia / H. Harada [et al.] // Blood. — 2003. — № 2. — P. 673–680.
8. Evaluation of the linear nonthreshold dose-response model for ionizing radiation / National Council on Radiation Protection and Measurements // Report № 136. — Bethesda: NCR. — 2001.
9. Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident: continued follow-up / V. Gapanovich [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 2001. — № 4. — P. 259–267.
10. Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident / E. Ivanov [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 1996. — Vol. 35. — P. 75–80.
11. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl / E. Petridou [et al.] // Nature. — 1996. — № 1. — P. 352–353.
12. Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident / M. Steiner [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — № 2. — P. 87–93.
13. Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident / E. Ivanov [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. — 1998. — № 1. — P. 53–55.
14. Epidemiology of childhood cancer in Belarus: review of data 1978–1994, and discussion of the new Belarusian Childhood Cancer Registry / van Hoff. J. [et al.] // Stem Cells. — 1997. — Vol. 15, № 2. — P. 231–241.
15. Заболеваемость острыми лейкозами детей Беларуси: дескриптивный анализ данных периода 1990–2004 гг. / Н. Н. Савва [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2007. — № 1 — С. 5–10.
16. Childhood leukemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study / S. Davis [et al.] // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35. — P. 386–396.
17. Оценка радиационных рисков заболеваемости острыми лейкозами детей Беларуси / Е. П. Иванов [и др.] // VI Съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». 24–25 мая, 2007, Минск. — С. 160
18. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project / J. Coebergh [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2006. — № 13. — P. 2019–2036.
19. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up / D. Parkin [et al.] // Br. J. Cancer. — 1996. — № 8. — P. 1006–1012.
20. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine / WHO, IAEA, UNDP // The Chernobyl Forum: 2003–2005, Second revised version. — Austria: World Health Organisation. — 2006.
21. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programs / World Health Organisation (WHO) // Report of United Nations Chernobyl Forum, Expert Group Health; ed. by Benett B, Repacholi M, Carr Z. — Geneva, World Health Organisation. — 2006.
22. Health Effects of the Chernobyl Accident: an overview / World Health Organisation (WHO) // Fact sheet № 303. — Geneva, World Health Organisation. — 2006.
23. Sources and effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, Annex J. — New York: United Nations. — 2000.

Поступила 17.08.2007

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 616.341 – 008.9 – 092.9:612.014.482.4

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА НА ДЕСЯТЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Н. С. Яськова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье описаны результаты экспериментального исследования влияния внешнего облучения в дозах 0,5 и 1 Гр на параметры тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования тонкого кишечника. Показано, что наиболее уязвимой клеточной органеллой является митохондрия. На десятые сутки после облучения наблюдаются значительные изменения дыхательной активности как на эндогенных, так и на экзогенных субстратах, которые подтверждают ведущую роль глутамата в энергетике тонкого кишечника.

Ключевые слова: тонкий кишечник, митохондрия, тканевое дыхание, малые дозы гамма-облучения.