Национальная академия наук Украины
Институт экспериментальной патологии, онкологии
и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого

# ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИЗДАТЕЛЬСТВО

**Национальная академия наук Украины**
**Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого**

# ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Под редакцией**
**академика НАН Украины В.Ф. Чехуна**
**и д-ра мед. наук профессора Д.Ф. Глузмана**

ДИА
Киев • 2016

УДК 616.155.392: 616-001.28
ББК 53.6; 55.6
Г 55

Авторы:
В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман, Л.Н. Гуслицер, Л.М. Скляренко, М.П. Завелевич,
Т.С. Иванивская, С.В. Коваль, Л.Ю. Полудненко, Н.К. Родионова,
Н.И. Украинская, А.А. Фильченков

Г 55 Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания / Под. ред. В.Ф. Чехуна и Д.Ф. Глузмана. — Киев: ДИА, 2016. — 284 с., ил.

ISBN 978-617-7015-31-3

Рассматриваются вопросы, касающиеся опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, возникновение которых обусловлено действием на организм внешнего и внутреннего облучения. Отдельные главы книги посвящены экспериментальным радиационным лейкозам; гемобластозам, связанным с различными аспектами применения ионизирующей радиации в медицине; лейкозам у переживших атомные взрывы в Хиросиме и Нагасаки и у участников испытаний ядерного оружия; онкогематологическим последствиям аварии на ЧАЭС.

Рассчитано на врачей-онкологов, гематологов, радиобиологов, научных работников и студентов.

Г 55 Ionizing radiation and oncohematological diseases / V.F. Chekhun, D.F. Gluzman, ed. — Kyiv: DIA, 2016. — 284 p., fig.

The book deals with the tumors of hematopoietic and lymphoid tissues associated with exposure to external and internal irradiation. The chapters of the book are devoted to experimental radiation leukemias; hemoblastoses associated with various aspects of the medicinal application of the ionizing radiation; leukemias in the survivors of atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki and those involved in nuclear weapon tests; oncohematological consequences of Chernobyl accident.

The book is intended for oncologists, radiobiologists, researchers and students.

**ISBN 978-617-7015-31-3**

© В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман, Л.Н. Гуслицер,
Л.М. Скляренко, М.П. Завелевич,
Т.С. Иванивская, С.В. Коваль,
Л.Ю. Полудненко, Н.К. Родионова,
Н.И. Украинская, А.А. Фильченков, 2016

# СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ..... 7

ГЛАВА 1.
Экспериментальные радиационные лейкозы
(*В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман, Н.К. Родионова, А.А. Фильченков*) ..... 9

ГЛАВА 2.
Естественная фоновая радиация, применение ионизирующей радиации в медицине и гемобластозы
(*В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман*) ..... 23

ГЛАВА 3.
Лейкозы, лимфомы и множественная миелома у переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки
(*Д.Ф. Глузман, В.Ф. Чехун*) ..... 36

ГЛАВА 4.
Лейкозы, связанные с испытаниями ядерного оружия и радиационными авариями на Южном Урале
(*В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман*) ..... 61

ГЛАВА 5.
Гемобластозы у персонала радиационно-опасных производств и населения, проживающего вблизи предприятий ядерной индустрии
(*Д.Ф. Глузман, Н.К. Родионова, С.В. Коваль*) ..... 72

ГЛАВА 6.
Онкогематологические последствия воздействия ионизирующей радиации на эмбрион и плод человека
(*Д.Ф. Глузман*) ..... 81

ГЛАВА 7.
Лейкозы у потомства облученных родителей
(*Д.Ф. Глузман, С.В. Коваль*) ..... 96

ГЛАВА 8.
Дескриптивная эпидемиология онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС для взрослого населения Украины, Республики Беларусь и Российской Федерации
(*Л.Н. Гуслицер*) ..... 107

ГЛАВА 9.
Молекулярно-эпидемиологические аспекты изучения радиационно-ассоциированных лейкозов (*А.А. Фильченков*) ..... 130

ГЛАВА 10.
Лейкозы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (*Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, М.П. Завелевич, Т.С. Иванивская, Н.И. Украинская, Л.Ю. Полудненко*) ..... 151

ГЛАВА 11.
Ионизирующая радиация и хронический лимфолейкоз (*Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, Т.С. Иванивская, Н.И. Украинская, Л.Ю. Полудненко*) ..... 178

ГЛАВА 12.
Ионизирующая радиация и миелодиспластические синдромы (*Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, М.П. Завелевич, Т.С. Иванивская, Н.И. Украинская, Л.Ю. Полудненко*) ..... 195

ГЛАВА 13.
Лейкозы у детей после аварии на ЧАЭС (*Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, М.П. Завелевич, Т.С. Иванивская, С.В. Коваль, Н.И. Украинская, Л.Ю. Полудненко*) ..... 203

ГЛАВА 14.
К вопросу изучения структуры гемобластозов у жителей регионов Украины с различным уровнем загрязнения радионуклидами (*Н.К. Родионова, С.В. Коваль, Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.Ф. Чехун*) ..... 230

ГЛАВА 15.
Авария на АЭС «Фукусима-1» и оценка онкологических рисков (*А.А. Фильченков*) ..... 251

ПРИЛОЖЕНИЯ ..... 261

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ ICD-10 2016 ..... 261

ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ (онкогематология, эпидемиология, радиобиология) ..... 270

# CONTENTS

PREFACE ..... 7

CHAPTER 1.
Experimental radiation leukemias
(*V.F. Chekhun, D.F. Gluzman, N.K. Rodionova, A.A. Philchenkov*) ..... 9

CHAPTER 2.
Natural background radiation, use of ionizing radiation in medicine and hemoblastoses
(*V.F. Chekhun, D.F. Gluzman*) ..... 23

CHAPTER 3.
Leukemias, lymphomas and multiple myeloma in survivors of atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki
(*D.F. Gluzman, V.F. Chekhun*) ..... 36

CHAPTER 4.
Leukemias associated with nuclear weapon tests and radiation accidents in Southern Urals
(*V.F. Chekhun, D.F. Gluzman*) ..... 61

CHAPTER 5.
Leukemias in nuclear industry workers and population inhabiting areas in the vicinity of nuclear enterprises
(*D.F. Gluzman, N.K. Rodionova, S.V. Koval*) ..... 72

CHAPTER 6.
Exposure of human embryo and fetus to ionizing radiation: oncohematological consequences
(*D.F. Gluzman*) ..... 81

CHAPTER 7.
Leukemias in offspring of parents exposed to radiation
(*D.F. Gluzman, S.V. Koval*) ..... 96

CHAPTER 8.
Descriptive epidemiology of oncohematological consequences of Chernobyl accident in adult populations of Ukraine, Republic of Belarus and Russian Federation
(*L.N. Guslitser*) ..... 107

CHAPTER 9.
Molecular epidemiological aspects in study of radiation-associated leukemias (*A.A. Philchenkov*) ..... 130

CHAPTER 10.
Leukemias in Chernobyl clean-up workers (*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, M.P. Zavelevich, T.S. Ivanivskaya, N.I. Ukrainskaya, L.Yu. Poludnenko*) ..... 151

CHAPTER 11.
Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia (*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, T.S. Ivanivskaya, N.I. Ukrainskaya, L.Yu. Poludnenko*) ..... 178

CHAPTER 12.
Ionizing radiation and myelodysplastic syndromes (*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, M.P. Zavelevich, T.S. Ivanivskaya, N.I. Ukrainskaya, L.Yu. Poludnenko*) ..... 195

CHAPTER 13.
Leukemias in children after Chernobyl accident (*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, M.P. Zavelevich, T.S. Ivanivskaya, S.V. Koval, N.I. Ukrainskaya, L.Yu. Poludnenko*) ..... 203

CHAPTER 14.
On the study of hemoblastoses structure in inhabitants of regions of Ukraine with various levels of radionuclide contamination (*N.K. Rodionova, S.V. Koval, D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, V.F. Chekhun*) ..... 230

CHAPTER 15.
Accident in Fukushima-1 NPS and assessment of cancer risks (*A.A. Philchenkov*) ..... 251

ADDENDUM ..... 261

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES ICD-10, VERSION 2016 ..... 261

GLOSSARY (oncohematology, epidemiology, radiobiology) ..... 270

# ВВЕДЕНИЕ

В доступной литературе, особенно последних десятилетий, приводятся результаты многочисленных исследований, а также обзоры научных работ, убедительно подтверждающие непосредственную связь между воздействием ионизирующей радиации и возникновением опухолей и лейкозов.

В 2015 г. исполнилось 70 лет после атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, 26 апреля 2016 г. — 30 лет после Чернобыльской катастрофы, 11 марта 2016 г. — 5 лет аварии на Фукусима-1. Начиная со второй половины XX века, ионизирующая радиация стала одним из основных факторов канцерогенного и лейкемогенного риска.

Различные формы радиационно-ассоциированных лейкозов в значительной степени могут быть обусловлены видом ионизирующего излучения, равномерностью облучения, мощностью и величиной поглощенной дозы при однократном, фракционированном и продолжительном воздействии, а также распределением попавших внутрь организма радионуклидов в костном мозге и других тканях. Немаловажное значение при этом имеют такие факторы, как пол пострадавшего и возраст в момент облучения, функциональное состояние отдельных органов и систем, пролиферативная активность кроветворных клеток-мишеней, их нахождение в различных фазах митотического цикла, влияние модифицирующих факторов.

Вместе с тем, в вопросе роли радиации в развитии гемобластозов (опухолей кроветворной и лимфоидной ткани) остается много неясных и нерешенных проблем. Это касается наличия или отсутствия пороговой дозы, повышения заболеваемости теми или иными формами гемобластозов при интенсификации мутагенного действия радиации, отсутствия специфических признаков (маркеров) радиационных лейкозов. В течение последних десятилетий не только в Украине, Республике Беларусь и Российской Федерации, наиболее пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, но и в других странах мира интенсифицировались национальные и международные аналитические эпидемиологические исследования о влиянии ионизирующего излучения в малых дозах на здоровье различных групп населения.

Задача подобных исследований — выявление в отдаленном периоде возможного возрастания риска ряда заболеваний, включая и онкологические, на исчисляемом десятилетиями временном отрезке у жителей густонаселенных территорий, подвергшихся действию облучения в связи с инкорпорацией радионуклидов, и у их потомков.

При изучении влияния радиационного фактора на частоту различных форм радиационно-ассоциированных онкогематологических заболеваний все шире используются современные энзимоцитохимические, иммуноцитохимические, цитогенетические и молекулярно-биологические методы исследования.

В представляемой вниманию читателей работе мы попытались в историческом аспекте осветить лишь некоторые этапы проведения исследований, посвященных лейкемогенному действию радиации.

Результаты, полученные при изучении радиационно-ассоциированных лейкозов, возникновение которых относится к числу наиболее ранних последствий облучения, могут рассматриваться в качестве подходов для прогнозирования динамики заболеваемости другими формами злокачественных новообразований.

Радиационные лейкозы характеризуются чрезвычайным разнообразием форм и цитологических вариантов, что, вероятно, обусловлено мутагенным действием на стволовые кроветворные клетки, гемопоэтические клетки-предшественники и клеточные элементы микроокружения. Особое внимание привлекает хронический лимфолейкоз, связь которого с действием радиации в течение длительного периода времени многими исследователями подвергалась сомнению. Важное значением придается также ретроспективной оценке частоты возникающих при облучении миелодиспластических синдромов (предлейкозов).

Сотрудники отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины в течение многих лет занимаются изучением опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детского и взрослого населения г. Киева и 20 областей Украины и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. На базе Отдела функционирует Референтная лаборатория, в которой проводится уточненная диагностика гемобластозов (ежегодно обследуется около 30% пациентов из общего числа больных гемобластозами в Украине). Целью исследований является выявление возможных изменений в структуре онкогематологических заболеваний в загрязненных радионуклидами регионах Украины.

Создание электронной базы данных и использование архива препаратов (мазки крови и костного мозга обследовавшихся на протяжении многих десятилетий больных) может служить основой для проведения в будущем углубленных молекулярно-эпидемиологических исследований радиационно-ассоциированных гемобластозов.

Глава 1

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАДИАЦИОННЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Экспертами Международного агентства по изучению рака (МАИР) ионизирующее излучение отнесено к факторам окружающей среды с доказанной канцерогенностью для человека [1]. В частности, в группу № 1 химических веществ и других факторов (для которых установлена причинная связь между воздействием агента и возникновением злокачественных опухолей у человека) включены: $\gamma$-излучение; нейтроны; $^{239}$Pu и продукты его распада (может содержать $^{240}$Pu и другие изотопы) в виде аэрозолей; радиоактивные соединения йода, короткоживущие изотопы, включая $^{131}$I, как последствие аварий в атомных реакторах и при взрыве ядерной бомбы (экспозиция в детстве); радионуклиды, излучающие $\alpha$-частицы, интеркорпоральная кумуляция; радионуклиды, излучающие $\beta$-частицы, интеркорпоральная кумуляция; $^{224}$Ra и продукты его распада; $^{226}$Ra и продукты его распада; $^{228}$Ra и продукты его распада; $^{222}$Rn и продукты его распада; $^{232}$Th и продукты его распада, введенные внутривенно в виде коллоидной взвеси диоксида $^{232}$Th; рентгеновское (X) излучение. Основанием для этого послужили результаты многочисленных эпидемиологических исследований, а также данные экспериментальных испытаний на животных и результаты тестов в системе *in vitro* [2].

Результаты исследований, проведенных на экспериментальных животных, служат несомненным доказательством того, что ионизирующее излучение как в целом, так и больших дозах способны вызывать развитие лейкозов [3].

Предположение о возможном лейкемогенном действии ионизирующей радиации было впервые высказано Yagie с соавт. в 1911 г. [4, 5]. Экспериментальные подтверждения данного положения были представлены в 1930 г. Krebs, Wagner, Rask-Nielsen [6], которым удалось при одновременном облучении рентгеновскими лучами в сублетальной дозе вызвать развитие лимфолейкоза у мышей с частотой 3,5 на 1000. В контрольной группе необлученных мышей частота возникновения данной формы лейкоза составляла 0,6 на 1000.

В последующие годы ряд исследователей наблюдали развитие лейкозов у мышей после разового или многократного воздействия рентгеновскими лучами, $\gamma$-лучами, быстрыми нейтронами и медленными (тепловыми) нейтронами.

В опытах Hueper [7] у 75% облученных белых мышей, получивших в течение шести недель облучение в суммарной дозе 480 Р, была выявлена картина миелолейкоза.

J. Furth, O.B. Furth [8] после однократного или неоднократного облучения мышей дозами 200–400 Р отметили увеличение частоты миелоидных лейкозов у подопытных животных в 8 раз и лимфолейкозов в 7 раз. Henshaw [9] наблюдал развитие лейкоза у мышей линии $C_3H$, получивших по 15 и 20 Р в день. Лейкозы развились также у 30% мышей линии С57, облучавшихся рентгеновскими лучами в дозах 200 Р в течение 20 недель с интервалами в четыре недели.

В исследованиях Lorenz [10] был установлен лейкемогенный эффект при хроническом воздействии малых доз (8,8 Р) $\gamma$-лучей. При ежедневном облучении частота возникновения лейкозов у подопытных жывотных была в среднем на 20% выше, чем в контрольной группе.

Особый интерес представляют наблюдения за действием ионизирующей радиации на различных видах животных при испытаниях атомного оружия, позволяющие установить потенциальную опасность для человека в плане возможного возникновения в отдаленном периоде лейкозов и злокачественных новообразований различной локализации. В этом плане можно сослаться на исследования J. Furth и Upton [11]. Опыты были проведены на 4000 мышей штамма Лаф-1 6-12 недельного возраста. Животные, располагавшиеся на разном расстоянии от эпицентра атомного взрыва, подверглись действию $\gamma$-лучей с примесью быстрых и отчасти медленных нейтронов. Спустя 10 месяцев среди общего числа оставшихся в живых мышей, получивших дозу, превышавшую $LD_{50}$, у 60% были выявлены различные формы лейкозов: миелозы, лимфаденозы, ретикулезы, лейкозы зобного типа (лимфомы тимуса).

Частота последних была особенно высокой в первые 16 месяцев после массивного общего облучения, а наиболее ранний срок возникновения относился к 4 месяцу. Было показано, что при дозе, превышавшей 700 Р, зобные лейкозы (лимфомы тимуса) развивались чаще у самцов, пороговая доза была около 500 Р. Более низкой пороговая доза была у самок. Было отмечено, что даже при дозе 192 Р частота развития опухолей лимфоидной ткани данного типа была значительно выше, чем в контрольной группе мышей [11, 12].

Многими авторами была установлена линейная зависимость между величиной дозы радиации, использовавшейся однократно или многократно, частотой и сроками возникновения лейкозов у животных [8, 9, 13, 14].

Вместе с тем, Duplon и Latarjet [15] была установлена известная пороговая зависимость в развитии различных форм лейкозов от дозы облучения. Так, было отмечено, что при облучении мышей в возрасте 45 дней частота радиационно-индуцированных лейкозов увеличивалась прямо пропорционально увеличению дозы рентгеновских лучей лишь в определенных пределах. Авторами было показано, что малые дозы (ниже 270 Р) не обладали лейкозогенным действием, а увеличение дозы до смертельной вело к снижению частоты радиационно-индуцированных лейкозов.

В ряде работ было показано, что миелоидные формы лейкозов чаще развивались при меньшей дозе облучения, а лимфоидные — при действии большей дозы радиации. Так, миелозы возникали при облучении мышей дозой 128 Р, лимфаденозы «зобного типа» после облучения дозой 512 Р. При этом латентный период, предшествующий возникновению заболевания, значительно короче при лимфаденозе (4–5 месяцев) и более длительный при миелозах — 12–14 месяцев [11].

В таблице приведен перечень ряда физических факторов, оказывающих, по мнению Duplon [15], влияние на развитие индуцированных ионизирующей радиацией лейкозов у мышей.

С.Н. Александровым и К.Ф. Галковской [16] было показано, что продолжительность латентного периода при развитии миелоидных форм лейкозов у мышей не зависит от мощности дозы. Так, при облучении мышей с мощностью дозы в 23 Р/мин и 87 мР/мин (до суммарной — 800 Р) латентный период оказался почти одинаковым в обеих группах (283±27 и 270±32 дней соответственно). В то же время длительность латентного периода при возникновении лимфоидных форм лейкозов

**Физические факторы, влияющие на возникновение радиационных лейкозов у мышей** [15]

| Изученные факторы | Миелоидные лейкозы | Лимфаденоз «зобного типа» |
|---|---|---|
| Типы лейкемогенного излучения | $\beta$-, $\gamma$-рентгеновские лучи, нейтроны | $\beta$-, $\gamma$-рентгеновские лучи, нейтроны |
| Дозы облучения | Увеличение частоты заболевания с дозой в узких границах | Увеличение частоты заболевания вместе с дозой |
| Связь доза-эффект | Нелинейная | Нелинейная |
| Пороговая доза | 100 Р | Между 100 и 300 Р |
| Фракционирование дозы | Не изменяет лучевой лейкемогенез | Способствует лейкемогенезу |

была выше при мощности дозы 87 мР/мин (374±38 суток), чем при мощности дозы 23 Р/мин (326±100).

На частоту возникновения лучевых лейкозов у мышей несомненное влияние оказывает и ряд биологических факторов — возраст животных в момент облучения, гормональный статус, иммунологическая реактивность. К числу факторов, оказывающих несомненное влияние на состояние иммунологической реактивности в работах, опубликованных в 1950–1960 гг. должны быть отнесены такие как удаление тимуса, селезенки, введение клеток костного мозга подопытным животным.

По данным Kaplan с соавт. [17] у новорожденных мышей при действии облучения появляются лимфомы тимуса или, как их было принято обозначать ранее, лейкозы «зобного» типа. Лейкозы миелоидного типа не возникают. В последующем, в связи с возрастной инволюцией вилочковой железы частота лимфом тимуса уменьшается, а индуцированных облучением миелоидных лейкозов возрастает [18].

Частота развития «зобных» лейкозов существенно снижалась при оперативном удалении вилочковой железы [19], инъекциях мышам кортизона [20] и повышалась при удалении надпочечников [17]. Спленэктомия приводила к уменьшению частоты развития миелоза и не оказывала влияния на выход радиационно-индуцированных лимфолейкозов [18]. Было показано, что предварительное, до облучения, введение мышам взвеси клеток костного мозга от здоровых животных препятствует развитию экспериментального лейкоза.

По данным М.В. Святухина и В.С. Турусова [21], экранирование костного мозга мышей при облучении или трансплантация миелокариоцитов от необлученных доноров, снижали возможность возникновения лимфолейкоза и не влияли на частоту развития миелоидных форм лейкозов.

Если тимэктомия предупреждала развитие лучевых лейкозов, то трансплантация вилочковой железы от необлученного донора приводила к восстановлению склонности к возникновению опухолевого процесса. Лимфомы возникали из пересаженных необлученных лимфоидных клеток донора [17].

Следует отметить, что развитие лейкозов у мышей наблюдалось не только при облучении рентгеновскими лучами, но и действии $\gamma$-лучей и нейтронов [12, 13, 18]. Лейкемогенное действие ионизирующей радиации усиливалось при одновременном введении канцерогенов (метилхолантрена, уретана и т.д.) [19].

Детали патологоанатомической картины экспериментальных лучевых лейкозов у мышей были освещены М.В. Святухиным и соавт. [1966]. Исследователи подвергали 2–3-месячных беспородных мышей рентгеновскому облучению однократной дозой 500 Р, а мышей линии $C_{57}Bl$ такого же возраста — дозой 550 Р. Мыши в возрасте 7 дней или 1 месяца подвергались дробному облучению с недельными интервала-

ми (суммарная доза 600–800 Р). В группе из 798 мышей, доживших до сроков появления первых лейкозов, различные формы гемобластозов были выявлены в 121 случае.

В результате патогистологического исследования органов и тканей облученных животных были выделены три основные формы лейкозов. Лимфолейкозы с поражением тимуса (89 случаев) все, кроме одного, были выявлены у мышей линии $C_{57}Bl$. Напротив, миелоидные лейкозы (27 случаев) были обнаружены у беспородных белых мышей и только в 3 случаях у линейных. Ретикулезы (5 случаев) были диагностированы только у мышей линии $C_{57}Bl$. По мнению авторов, выраженное предрасположение мышей линии $C_{57}Bl$ к лимфолейкозу, а беспородных мышей — к миелолейкозу могло быть обусловлено генетически.

Каждая из указанных форм лейкозов характеризовалась своеобразной патологоанатомической картиной с присущими ей особенностями.

При лимфолейкозе, наряду с вовлечением в патологический процесс тимуса, отмечалось преимущественное поражение лимфоидных фолликулов в лимфатических узлах и селезенке, скопление лейкемических клеток в печени, периваскулярные и перибронхиальные инфильтраты в легких. Клетки, определявшиеся в мазках-отпечатках органов и тканей, при лимфолейкозе были незрелыми, имели признаки бластов.

При миелоидных лейкозах в срезах изученных органов и тканей определялись полиморфные лейкемические клетки различной степени зрелости, напоминавшие клетки при хроническом миелолейкозе. Характерными были изменения в легких, где капилляры были переполнены лейкемическими клетками, наблюдались тромбы в мелких ветвях легочной артерии. Отмечалась диффузная инфильтрация печени. Инфильтраты в селезенке и лимфатических узлах располагались вне лимфоидных фолликулов.

К группе ретикулезов, выявленных у облученных мышей линии $C_{57}Bl$, были отнесены системные заболевания со склонностью к узловатым инфильтратам со смешанным клеточным составом и наличием гигантских многоядерных клеток, которые были описаны у мышей под названием «Ходжкиноподобных поражений».

Следует указать, что отмеченные выше формы лейкозов, возникавших у мышей спонтанно, вызванных лейкемогенными вирусами, индуцированных облучение или воздействием канцерогенных веществ, наблюдали и другие исследователи [13, 22–25]. Ниже приведены обобщенные данные об известных к тому времени биологических факторах, влияющих на возникновение лучевых лейкозов у мышей.

Большинство ученых в настоящее время приходит к выводу, что лейкемогенным действием обладают все виды ионизирующих излучений при условии, что они повреждают родоначальные наименее дифференцированные клетки в костном мозге и лимфоидных органах. Несмотря на

**Биологические факторы, влияющие на возникновение радиационных лейкемий у мышей** [15]

| Изученные факторы | Миелоидные лейкозы | Лимфаденоз «зобного» типа |
|---|---|---|
| Генетические | Отсутствие известного специфического фактора | Отсутствие известного специфического фактора |
| Пол | Преимущественно мужской | Преимущественно женский |
| Возраст | Новорожденные не предрасположены, взрослые предрасположены | Новорожденные предрасположены, взрослые не предрасположены |
| Тимэктомия | Несколько снижает лучевой лейкемогенез | Не влияет на лучевой лейкемогенез |
| Защита (экранирование) костного мозга или введение клеток кроветворной ткани | Несколько уменьшает лучевой эффект | Тормозит лучевой лейкемогенез |
| Лейкемогенный вирус | Присутствие не доказано | Присутствие доказано |

значительное число выполненных исследований, до сих пор не удалось показать четкой зависимости эффекта от дозы и мощности излучения. Фракционирование дозы облучения не способствует развитию миелоидных лейкозов.

Lorenz [10], Furth, Upton [11], проанализировавшие многочисленные данные, имеющиеся в тот период в доступной литературе, пришли к выводу, что при повторном облучении мышей различных линий лейкемогенный эффект более выражен, чем при однократном облучении.

На протяжении многих лет дискутируется вопрос об участии в радиационном лейкемогенезе у мышей известных лейкемических вирусов (ассоциированных с лимфоидными лейкозами вирусов Гросса, Шульмана и Шварца, Каплана, Молони, вируса Граффи при миелоидном лейкозе, вируса Френд при ретикулезе с эритробластозом и вируса Мазуренко при гемоцитобластозе — ретикулезе) [25].

При изучении лейкозов, связанных с действием ионизирующей радиации, несомненно необходимо считаться с такими факторами, как видовая чувствительность. Ряд исследователей обоснованно полагают, что развитие экспериментальных радиационных лейкозов труднее вызвать у крыс, морских свинок и собак [10,11,26].

Е.Д. Гольдберг в монографии «Радиационные лейкозы» [5] приводит данные В.И. Федоровой и Г.А. Аврунина о развитии лейкозов у крыс-самцов при действии протонов высоких энергий и гамма-излу-

чений $Co^{60}$. При облучении протонами на синхроциклотроне в дозах 100–1450 рад среди возникших у животных новообразований лейкозы составили 13,7%.

У морских свинок первые описания радиационного лимфолейкоза, вероятно, принадлежат Congdon, Lorenz [27]. Реакции кроветворной системы морских свинок, включая и развитие лейкозов, при хроническом действии ионизирующей радиации в малых дозах приводились на протяжении ряда лет сотрудниками Медицинского института в г. Томске [28, 29]. Описание пяти случаев острого лейкоза у морских свинок в отдаленном периоде после хронического облучения было представлено О.И. Белоусовой и В.Н. Стрельцовой [1967].

Описаны также редкие случаи радиационного лейкоза при облучении малыми дозами рентгеновских лучей собак [11] и лейкоза у обезьян [30].

Данные доступной литературы свидетельствуют также о лейкемогенном действии радиоактивных изотопов. Было установлено, что лейкемогенным действием обладают стронций-89, стронций-90, цезий-137, плутоний-239 и другие. Кто мог ожидать, что проблема окажется столь актуальной и жизненно важной спустя много лет — после аварии на Чернобыльской АЭС.

Лейкозы у мышей были индуцированы введением $^{90}Sr$, $^{32}P$, $^{198}Au$, $^{144}Ce$ [31]. Лейкозы у крыс развились после введения им следующих радиоактивных веществ: $^{89}Sr$, $^{90}Sr$, $^{140}Ba$, $^{144}Ce$, $^{147}Pm$, $^{95}Nb$, $^{137}Cs$ [32–34].

Из всех продуктов деления урана и плутония наиболее опасным в плане канцеро- и лейкемогенеза оказался радиоактивный стронций ($^{90}Sr$), приод полураспада которого составляет около 20 лет.

В опытах на крысах [35] при введении $^{90}Sr$, при котором облучается не весь организм, а преимущественно кости и костный мозг, лейкозы возникли у 6% животных, переживших 200 дней. Среди различных форм опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей преобладал ретикулез (75%). Развитие лейкозов вызвал также вводимый крысам $^{137}Ce$ и $^{140}Ba$.

Изучалось также в опытах на кроликах и собаках возможное лейкемигенное действие плутония-239, являющегося продуктом деления ядра урана-238 и относящегося к альфа-излучателям [36]. При этом была отмечена гиперплазия кроветворной ткани с увеличением количества молодых гемопоэтических клеток. Было высказано предположение, что подобные изменения при уменьшении доз вводимого плутония могли бы привести к развитию лейкозов. С учетом этих данных исследователи пришли к заключению, что, вероятно, существует оптимальная лейкемогенная доза радиоактивных изотопов. На развитие тех или иных форм лейкозов может оказывать влияние также пол и возраст подопытных животных.

В связи с признанием несомненного факта того, что ионизирующая радиация обладает лейкемогенным действием, возникает необходимость изучения молекулярных механизмов ее действия на трансформацию полипотентных стволовых кроветворных клеток и гемопоэтических клеток-предшественников на новом этапе.

Согласно ранее имевшимся представлениям, радиация действует непосредственно на клетки, и лейкоз развивается из поврежденных клеток-мишеней. При этом возможно прямое действие на генетический аппарат [11] или же прямой генетический и негенетический эффект, повышающий восприимчивость к инфекциям или к действию других экзогенных агентов. Согласно другому предположению, радиация действует косвенным путем, увеличивая вероятность события; лейкемия не обязательно возникает из непосредственно облученных клеток.

Считалось также возможным развитие лейкемии в результате естественной нестабильности процессов клеточной пролиферации. Ионизирующая радиация, вызывая гибель одних клеток, увеличивает скорость размножения сохранившихся или, изменяя клеточную среду (микроокружение), способствует нестабильности процессов клеточного размножения. Радиация, нарушая иммунологические реакции и механизмы детоксикации, увеличивает восприимчивость к инфекциям или действию экзогенных агентов.

Радиационный канцеро- и лейкозогенез характеризуется длительным латентным периодом, в связи с чем выделение и анализ ряда событий в организме, приводящих к возникновению злокачественных новообразований представляется весьма затруднительным [37]. Изучение радиационного онкогенеза также осложняется тем, что образование опухолей может индуцироваться очень малыми дозами ионизирующего излучения, при которых в ранние сроки в облученном организме не отмечается каких-либо морфологических либо функциональных изменений. На выход индуцированных опухолей оказывают влияние радиационный фон Земли, а также ряд эндогенных и экзогенных факторов. Помимо этого, изучение радиационного онкогенеза сдерживается ограниченной чувствительностью используемых методов исследования [38].

И все же накопленные знания дают современное представление об этом многостадийном процессе. Согласно существующим представлениям, неопластическое перерождение ткани может происходить в результате генетических изменений в одной клетке [39]. При митотическом делении последняя дает начало клону клеток с трансформированным фенотипом. Прежде чем стать опухолевыми, эти клетки подвергаются множественным генетическим и эпигенетическим изменениям. Поэтому онкогенез рассматривается как длительный многостадийный процесс, состоящий из стадий инициации, промоции и прогрессии. Такое разделение онкоге-

неза на стадии сделано условно, исходя из результатов многочисленных экспериментов, выполненных на лабораторных животных [40]. Опыты с перевиваемыми клетками человека в основном подтвердили качественное сходство изменений, вызываемых канцерогенами, у разных видов млекопитающих [41]. Установлено, что на каждой из указанных стадий онкогенеза клетки характеризуются определенными фенотипическими, генотипическими и биохимическими особенностями.

Канцерогенные агенты действуют на определенные элементы генома клетки-мишени и этот процесс называется инициацией. При делении клетки эти повреждения ДНК могут фиксироваться в геноме дочерних клеток. Однако, это не означает, что все пролиферирующие инициированные клетки становятся злокачественными. В любом случае мутации определенных генов приводят к изменению функций кодируемых ими белков, что, в свою очередь, может изменять свойства клеток, в которых происходят мутации. Точно неизвестно, сколько именно генетических нарушений необходимо для развития опухоли, которую можно обнаружить визуально. Их количество может сильно зависеть от типа нарушений генома и типа опухоли. Например, для развития хронического миелолейкоза достаточно одной транслокации (между 9 и 22 хромосомами) [42], а трансформация миелодиспластического синдрома в острый миелоидный лейкоз является результатом лишь одного случайного (генетического либо эпигенетического) события [43]. В тоже время, для формирования и роста солидных опухолей, например, колоректального рака или рака легкого, необходимо не менее трех так называемых драйверных мутаций [44].

Структурные изменения генетического материала при инициации опухолевого процесса, в первую очередь, затрагивают протоонкогены и гены-супрессоры опухолевого роста, которые являются нормальными составляющими клеточного генома. Они ответственны за все жизненно важные функции клеток. Протоонкогены (когда они активируются в онкогены) и гены-супрессоры (когда они инактивируются) вызывают специфические изменения в характере пролиферации, дифференцировки апоптоза инициированных клеток [45]. Большинство протоонкогенов кодирует структуру цитокинов и факторов роста, их рецепторов, внутриклеточных белков, которые участвуют в передаче регуляторных сигналов, а также факторов транскрипции, что указывает на потенциальную роль активации протоонкогенов в индукции пролиферации инициированных клеток. Структура некоторых антиапоптотических белков кодируется генами-супрессорами опухолевого роста, и их активация способствует повышенному выживанию таких клеток.

В настоящее время цитогенетические и молекулярно-генетические методы все шире используются в изучении и диагностике лейкозов наряду с цитоморфологическими и иммунологическими. В частности,

установлены частности, установлены повторяющиеся с большой частотой аномалии хромосом при ряде форм острых миелоидных и лимфоидных лейкозов, при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах Т- и В-клеточного происхождения. Ряд генетических факторов у онкогематологических больных используется с прогностической целью.

Безусловно, основным и обязательным звеном в лейкемогенезе являются повторные мутации. В то же время пока неизвестны специфические молекулярно-генетические маркеры, которые позволили бы отличить лейкозы радиационного происхождения от соответствующих форм спонтанных или индуцированных другими факторами гемобластозов.

Результаты экспериментальных исследований не только подтверждают факт того, что действие ионизирующей радиации способно вызвать развитие лейкозов. На этой модели возможно изучение клеточных и молекулярных механизмов радиационно-ассоциированных лейкозов у человека [46]. Весьма важным является вопрос о связи между дозой излучения и вероятностью возникновения тех или иных форм лейкозов. В частности, до настоящего времени дискутируется вопрос о существовании пороговой дозы при индукции лейкозов или возникновение заболевания возможно при действии малых доз ионизирующей радиации.

Вероятность заболевания лейкозом, несомненно, возрастает при увеличении дозы излучения. Однако данные не всех экспериментальных исследований подтверждают линейную дозовую зависимость, так как на частоту возникновения отдельных форм лейкозов в разной степени влияет не только величина самой дозы, но и ее распределение во времени.

Нельзя исключить и существование генетически обусловленной предрасположенности к возникновению той или иной формы лейкозов. Последний фактор, по-видимому, в большей степени влияет на частоту возникновения лимфолейкозов и не влияет на развитие миелоидных лейкозов.

Не может считаться решенным вопрос о роли вирусов в возникновении лучевых лейкозов у мышей.

При изучении механизмов радиационного лейкемогенеза чрезвычайно важно также сравнение различных форм и цитологических вариантов лейкозов, возникающих при действии ионизирующей радиации у экспериментальных животных и людей.

В экспериментальных исследованиях, выполненных в натурных условиях 30-км зоны ЧАЭС сотрудниками ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины под руководством профессора Л.Б. Пинчук, показано, что постоянное пребывание животных в условиях повышенных дозовых нагрузок, создаваемых за счет как внешнего, так и внутреннего облучения, приводит к значительным изменениям в системе костномозгового кроветворения с формированием явлений дисмиелопоэза и возникнове-

нием онкогематологических заболеваний [47–51]. Выполнено три серии экспериментов на 1500 белых беспородных крысах-самцах разводки вивария Института в течение 1986–1989 гг., 1989–1991 гг., 1991–1993 гг. Животные в трехмесячном возрасте завозились в г. Чернобыль в специально оборудованное под виварий помещение и наблюдались до конца их жизни. К рациону питания добавлялись корма, находившиеся на складах в момент аварии на ЧАЭС, т.е. содержавшие совокупность радионуклидов Чернобыльского выброса. Постоянно осуществлялся дозиметрический контроль величины внешнего гамма-фона, радиоактивности воды и продуктов питания. Кроме того, проводились измерения накопления радионуклидов цезия и стронция в органах и тканях животных. Суммарная поглощенная доза за жизнь животного в первой серии экспериментов составляла 81,4 сГр, во второй и третьей — 19,1 сГр и 8,8 сГр соответственно. Через 8–12 месяцев содержания в Чернобыле у части животных развились лимфопролиферативные заболевания (преимущественно лимфомы), при этом дозовой зависимости выявлено не было. В первой серии экспериментов 1986–1989 гг. число крыс с опухолями кроветворной системы было наименьшим и составляло 2,2% от общего количества животных. В последующие же годы при снижении поглощенной дозы в 4–9 раз доля животных с лимфомами увеличилась до 16,4% и 14,4%. Было отмечено, что у животных при больших радиационных нагрузках чаще происходили изменения в кроветворной системе с развитием гипоплазии со значительным угнетением пролиферативной активности, а при меньших дозах отмечалось наличие фазы активации процессов пролиферации, нарушение соотношений между отдельными пулами кроветворых клеток, наличие диссоциации в созревании ядра и цитоплазмы клеток, появление аберрантных клеток с нарушением структуры и формы ядер, что может рассматриваться как предлейкемический фактор и возможно предопределило развитие опухолей кроветворной системы в данных группах животных. Основным радиационным фактором, оказывающим воздействие на систему крови после аварии на ЧАЭС, является внутреннее облучение. Благодаря накоплению радионуклидов в органах и тканях и их миграции в циркулирующей крови и лимфатических путях происходит постоянное облучение клеток миелоидной и лимфоидной тканей. При этом следует отметить, что даже при самых малых дозах внутреннего облучения организма в целом отдельные микроструктуры всегда могут быть локально облучены в довольно высоких дозах, достаточных для запуска ряда патологических процессов, в том числе и индукции радиационного канцерогенеза. С точки зрения костномозгового кроветворения, эта опасность касается прежде всего пула стволовых кроветворных клеток, который может быть подвержен воздействию остеотропных $\alpha$- и $\beta$-излучающих радионуклидов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Radiation: a review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100. Lyon: IARC, 2012.
2. **Заридзе ДГ.** Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований. В кн: «Канцерогенез». М: Медицина, 2004; 29-85.
3. Руководство по радиационной гематологии. М: Медицина, 1974. 328 с.
4. **Гольдберг ЕД.** Лейкозы и радиация. Томск: Из-во Томского университета, 1963.
5. **Гольдберг ЕД**. Радиационные лейкозы. Томск: Из-во Томского университета, 1969. 144 с.
6. **Krebs CA, Wagner A, Rask-Nielsen HC.** The origin of lymphosarcomatosis and its relation to other forms of leukosis in white mice. Acta Radiol 1930, 10 (Suppl); 1-53.
7. **Hueper WC.** Leukemoid and leukemic conditions in white mice with spontaneous mammary carcinoma. Fol Haematol 1934; **52**: 167-178.
8. **Furth J, Furth OB.** Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with X-rays. Am J Cancer 1936; **28**: 54-65.
9. **Henshaw PS.** Leukemia in mice following exposure to X-rays. Radiology, 1944, **43***:* 279-285.
10. **Lorenz E**. Some biologic effects of long continued irradiation. Amer J Roentgenol 1950, **63**: 176-185.
11. **Furth J, Upton AC.** Leukemogenesis by ionizing radiation. Acta Radiol 1954, **16**: 469.
12. **Furth J, Upton AC, Christenberry KW et al.** Some late effects in mice of ionizing radiation from an experimental nuclear detonation. Radiology 1954, **63**: 562-570.
13. **Henshaw PS, Roley EF, Stapleton GE**. The biologic effects of pile radiations. Radiology 1947, **49**: 349-359.
14. **Лаптева-Попова МС.** Влияние малых доз ионизирующей радиации на развитие экспериментальных лейкозов у собак. Пробл гематол и перелив крови 1958, **2**: 8-18.
15. **Duplan IE., Latarjet R**. Studies on the mechanism of radiation induced leukemogenesis in C57BL mice. Cancer Res 1966; **26***:* 395-399.
16. **Александров СН., Галковская КФ.** Влияние мощности дозы лучевого воздействия на частоту возникновения новообразований кроветворной системы у мышей. Вопр онкологии 1963; **3**: 40-44.
17. **Kaplan HS., Marder SN., Brown MB.** Adrenal cortical function and radiation-induced lymphoid tumors of mice. Cancer Res 1951, **11**: 629-633.
18. **Upton AC.** Studies on the mechanism of leukaemogenesis by ionizing radiation. In: Carcinogenesis mechanisms of action. J. & A. Churchill, Ltd., 1959; 249.
19. **Furth J.** Recent experimental studies in leukemia. Physiol Rev 1946; **26**: 47-76.
20. **Upton AC., Furth J, Christenberry KW.** Late effects of thermal neutron irradiation in mice. Cancer Res 1954; **14**: 682-690.
21. **Святухин МВ., Турусов ВС.** Некоторые вопросы лучевого канцерогенеза по экспериментальным данным. В кн: Труды 8 Всесоюзного съезда рентенологов и радиологов. М: Медицина, 1966; 534-538.
22. **Kaplan HS., Kirschbaum A.** Studies on synergism of leukemogenic agents in mice. Proc Soc Exp Biol Med 1944; **554**: 262.

23. **Kaplan HS.** Observation on radiation-induced lymphoid tumors of mice. Cancer Res 1947; **7**: 141.

24. **Раушенбах МО.** Экспериментальные исследования лейкозов. М: Медгиз, 1956. 184 с.

25. **Мазуренко НП.** Роль вирусов в этиологии лейкозов. К: Госмедиздат, 1962. 217 с.

26. **Court-Brown WM, Doll R.** X-rays and leukaemia. Lancet 1957; **1**: 97-98.

27. **Congdon C, Lorenz E.** Leukemia in guinea pigs. Am J Pathol 1954; **30**: 337-359.

28. **Торопцев ИВ., Соколова НВ., Тетерина ВИ., Сорокина ВА.** Реакция кроветворной системы морских свинок при хроническом действии ионизирующей радиации в малых дозах. Арх патол 1965; **8**: 10-17.

29. **Тетерина ВИ., Сорокина ВА., Малышева НМ. и др.** Дальнейшие наблюдения о лейкемогенном действии ионизирующей радиации. В кн: Вопросы радиологии и гематологии. Томск, 1966; 57-58.

30. **Джикидзе ЭК., Яковлева ЛА.** Случай лейкемии у обезьян, длительно облучавшихся рентгеновскими лучами. Пробл гематол и перелив крови 1965; **9**: 58-63.

31. **Watanabe S.** Some aspects of radiation leukemogenesis. Acta Pathol Jap 1967; **17** (3): 311.

32. **Стрельцова ВН., Москалев ЮН.** Радиоактивные изотопы как канцерогенные агенты. Мед радиология 1957; **5**: 39-51.

33. **Стрельцова ВН.** Развитие лейкозов под влиянием ионизирущей радиации. Мед радиология 1959; **12***:* 66-79.

34. **Стрельцова ВН., Москалев ЮН.** Бластомогенные действия ионизирующей радиации. М: Медицина, 1964. 383 с.

35. **Москалев ЮН., Стрельцова ВН.** К вопросу о биологическом действии малых количеств стронция-90. В кн: Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М: Медгиз 1961; 172-181.

36. **Лемберг ВК., Кошурникова НА., Клыжук КН.** Изменения системы крови у кроликов при действии инкорпорированного плутония-239. В кн: Плутоний-239. Распределение, биологическое действие и ускорение выведения. М: Медгиз 1962; 92-103.

37. **Заридзе Д.Г.** Ионизирующая радиация. В кн: Канцерогенез. М: Медицина 2004; 66-73.

38. **Дружина МО, Дьоміна ЕА, Липська АІ.** Радіаційний канцерогенез. У: «Онкологія (Вибрані лекції для студентів і лікарів)». За ред. акад. НАН України ВФ Чехуна. К: Здоров'я України, 2010: 53-66.

39. **Iannaccone PM, Weinberg WC, Deamant FD.** On the clonal origin of tumors: a review of experimental models. Int J Cancer 1987; **39**: 778-84.

40. **Kemp CJ.** Animal models of chemical carcinogenesis: driving breakthroughs in cancer research for 100 years. Cold Spring Harb Protoc 2015; **(10)**: 865-74.

41. **Harris CC.** Human tissues and cells in carcinogenesis research. Cancer Res 1987; **47**: 1-10.

42. **Sawyers CL.** Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999; **340** (17): 1330-40.

43. **Shukron O, Vainstein V, Kündgen A et al.** Analyzing transformation of myelodysplastic syndrome to secondary acute myeloid leukemia using a large patient database. Am J Hematol 2012; **87** (9): 853-60.

44. **Tomasetti C, Marchionni L, Nowak MA et al.** Only three driver gene mutations are required for the development of lung and colorectal cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2015; **112** (1): 118-23.

45. **Harris CC**. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. Cancer Res 1991; **51** (18 Suppl): 5023s-44s.

46. **Святухин МВ.** Лейкозы и ионизирующее излучение (обзор). Арх патол 1965; **2**: 6-13.

47. **Serkiz YI, Pinchouk LB, Pinchouk WG et al.** Tshernobyl und seine Folgen Radiobiologische Aspekte der Tshernobyler Katastrofe. Klitzschen, Deutschland: Elbe-Dnyepr Verlag, 1994. 183 S.

48. **Пинчук ЛБ, Родионова НК, Липская АИ, Глузман ДФ.** Костномозговое кроветворение: изучение на протяжении 10 лет после аварии на ЧАЄС. Эксп онкология, 1996. **18**: 109- 119.

49. **Пінчук ЛБ, Родіонова НК.** Зміни в системі кістковомозкового кровотворення у тварин, які постійно утримувались у Чорнобильській зоні відчуження. Зб.: Чорнобиль. Зона відчуження, ред. В.Г. Бар'яхтар. К: Наук думка, 2001: 429-435.

50. **Serkiz YI, Indyk VM, Pinchouk LB et al.** Short-term and long-term effects of radiation on laboratory animals and progeny living in the Chernobyl Nuklear Power Plant region. Environ Sci Pollut Res, 2003. Special Issue **1**: 107-116.

51. **Серкіз ЯІ, Родіонова НК, Липська АІ та ін.** Віддалені радіобіологічні ефекти у лабораторних тварин та їх нащадків за тривалого перебування в зоні відчуження Чорнобильскої АЕС. В кн.: Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції. К: ДІА, 2007: 644-677.

Глава 2

# ЕСТЕСТВЕННАЯ ФОНОВАЯ РАДИАЦИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ И ГЕМОБЛАСТОЗЫ

**Влияние на лейкемогенез фона естественной радиации.** Основное воздействие на большинство населения различных стран оказывает естественная фоновая радиации, представленная комплексом разного вида излучений. Одним из ее составляющих являются космические лучи (0,27 мЗв в год). Интенсивность их биологического действия во многом зависит от высоты над уровнем моря. Уровень радиации, излучаемой земной поверхностью (0,28 мЗв в год) определяется содержанием радиоактивных элементов в почве и горных породах. Источником фоновой радиации служат также радионуклиды, например, калий, откладывающиеся во внутренних органах.

По данным А.М. Кузина [1], полученная человеком за 60 лет жизни доза составляет от 10 до 20 бэр и не является безопасной.

Влияние фона естественной и космической радиации на состояние здоровья людей постоянно подвергается обсуждению. Полагают, что с действием естественного фона радиации могут ассоциироваться аберрации хромосом, возникновение у взрослых и детей лейкозов и ряда опухолей, таких как остеосаркома и меланома [2]. По мнению многих ученых [3], с действием естественной радиации связано развитие 1% всех фатальных опухолей. Средняя ежегодная доза воздействия естественной радиации составляет около 3 мЗв (две трети ее приходится на радон). Индивидуальная ежегодная доза варьирует в значительной степени в зависимости от геологических условий, местонахождения над уровнем моря и ряда других факторов. Например, доза, получаемая курильщиками за счет радионуклидов, содержащихся в табаке, вдвое превышает соответствующие показатели у некурящих.

Эпидемиологические исследования канцерогенного эффекта малых доз естественной радиации проводятся на значительных контингентах

людей, требуют длительного периода времени. Но даже при идентифицированной дозе нет возможности отделить вклад естественного фона гамма радиации от действия радона [4].

Тем не менее, по данным Lewis с соавт. [5] с действием естественной радиации обусловлено возникновение 7–13 случаев лейкозов на 100 000 населения в год.

Е.Д. Гольдберг [6] цитирует результаты работы Roubault с соавт. (1958), проводивших сравнительный анализ заболеваемости лейкозами у лиц, проживавших на гранитных и других землях. В первой группе частота лейкозов была в шесть раз выше, чем в контрольной. Авторы связывают это с повышенной радиоактивностью почвы в районе гранитных земель и повышенным содержанием урана и продуктов его распада в воде, овощах, молоке.

Другие исследователи не смогли подтвердить эти данные. В Бразилии, Индии, Китае, во Франции, Нигерии, а также на Мадагаскаре существуют места, где уровень естественной радиации значительно превышает средние показатели. Однако предпринимавшиеся до сих пор попытки выявить повышенную частоту опухолевых заболеваний и лейкозов у жителей этих регионов пока не дали положительных результатов [7,8]. Вполне вероятно, что подобного рода эпидемиологические исследования не позволяют уловить потенциальный риск отдаленных последствий, связанных с действием ионизирующей радиации в столь малых дозах.

Craig, Seidman [8] не обнаружили связь между смертностью от лейкозов и лимфом населения 163 городов США и интенсивностью космического излучения, увеличивающегося с подъемом над уровнем моря.

Одно из первых исследований, касающихся влияния ионизирующей радиации во время полетов (действие гамма-лучей, нейтронов, протонов) на развитие лейкозов и солидных опухолей было проведено Band с соавт. [9]. При исследовании когорты, в которую входили 2740 пилотов канадских авиалиний, было установлено значительное увеличение их заболеваемости миелоидными формами лейкозов, и особенно ОМЛ, а также раком предстательной железы и меланомой кожи по сравнению со стандартизированными показателями у мужского населения в целом [9]. Относительное увеличение частоты ОМЛ — 3,8 (1,9–6,7) отмечено у мужчин-пилотов в Дании [10]. В то же время при обследовании 20 895 человек летного персонала в Германии [11] различий в заболеваемости по сравнению с показателями в общей популяции не было установлено.

Повышенный интерес вызывает вопрос о потенциальном лейкозогенном действии радона, с которым человек контактирует в каменных и кирпичных зданиях. Henshaw et al. [2] подсчитали, что при эквивалентных равновесных концентрациях радона в жилых домах,

составляющих 20 Бк/м$^3$, годовая эффективная эквивалентная доза на красный костный мозг взрослого человека равна 80–100 мЗв и плода — 15–45 мЗв. Установлена положительная корреляция между частотой миелоидных форм лейкозов у взрослых, опухолей и лейкозов у детей и концентрацией радона в пробах, взятых в жилых домах различных типов [12]. С воздействием радона коррелирует также заболеваемость ОМЛ в ряде провинций Канады [2].

Darby и соавт. [13] установили значительное превышение уровня смертности от лейкозов у шахтеров, по сравнению со стандартизированными показателями у населения в целом.

**Лейкозы у врачей-рентгенологов и радиологов.** Много ценных данных получено при обследовании рентгенологов, представляющих уникальную профессиональную группу, связанную с облучением с низкой мощностью дозы. В историческом плане первые исследования, касающиеся роли ионизирующей радиации в развитии лейкозов и опухолей человека, проведены среди врачей-рентгенологов и радиологов [1]. Лейкозам у врачей и научного персонала посвящена глава в монографии Е.Д. Гольдберга «Радиационные лейкозы» [6]. В ней приводятся первые описания зарубежных авторов о лейкозах у рентенологов, относящиеся к началу 20-го столетия, и случаи заболевания, представленные отечественными авторами. По материалам Henshaw и Hawkins [14], в США в 1933–42 гг. лейкозы у врачей мужчин диагностировались в 1,7 раза чаще, чем у мужского населения в целом.

По данным March [15] врачи-рентгенологи заболевают лейкозами в 10 раз чаще, а по наблюдениям Lewis [16] в 8 раз чаще, чем врачи других специальностей. Смертность от лейкозов врачей-рентгенологов составила 4,69%, а врачей, не подвергавшихся длительному профессиональному облучению — 0,48%. Е.Д. Гольдберг [6] приводит обобщенные данные публикаций (1946–1956 гг.) ряда зарубежных авторов, в соответствии с которыми в те годы лейкозы послужили причиной смерти 3,65–4,5% врачей-рентгенологов и 0,44–1,25% врачей других специальностей.

У рентгенологов и радиологов наиболее частым был хронический миелолейкоз, реже возникали лимфоидные формы лейкоза. Лейкозы возникали у специалистов с большим профессиональным стажем (10–25 лет) и реже после 4–8 лет работы. Нередко появлению первых проявлений лейкоза предшествовали признаки депрессии кроветворения. В этой связи Е.Д. Гольдбергом с группой сотрудников был предложен и применен при обследовании 250 рентгенологов алгоритм изучения изменений в системе крови при хроническом воздействии ионизирующей радиации в малых дозах, позволющий ближе подойти к проблеме изучения предлейкозных состояний, к которым в настоящее время могут быть отнесены апластические состояния костномозгового кроветворения и миелодиспластические синдромы.

Среди 1338 британских радиологов относительный риск возникновения лейкозов был в 6,15 раза и рака кожи в 7,79 раза выше, чем среди врачей других специальностей. Более высокие показатели смертности от ОЛ (в 2,23 раза) и лимфосаркомы (в 2,73 раза) отмечены также среди 6524 американских врачей-радиологов [17]. Однако следует принять во внимание, что повышенная частота лейкозов у людей этой профессиональной группы отмечена преимущественно в период 1920–1940 гг., когда меры защиты персонала еще не были достаточно совершенными. В 1940–1969 гг. частота опухолей различных органов и гемобластозов, за исключением множественной миеломы, не превышала у этой категории врачей ожидаемых уровней. По данным Mohan et al. (2003) [цит. по 3], относительная степень вероятности возникновения лейкозов у рентгенологов и радиологов в США составляет 1,64 (0,42–6,31), а рака грудной железы 2,92 (1,22–7,00).

Следует учесть, что об уровне воздействия ионизирующей радиации на врачей-рентгенологов и радиологов можно было судить преимущественно на основе стажа профессиональной деятельности. Со временем происходило существенное снижение степени подобного воздействия. Предположительно, если уровень такого воздействия в 20–30-х годах XX века составлял 1 Гр в год, в 50-х годах — 50–100 Гр, к 2001 году он был намного ниже (0,5 мГр в год) [18].

В целом, значительный риск возникновения гемобластозов наблюдался только у специалистов, проработавших не менее 40 лет. Риски, обусловленные низкими дозами радиации, получаемыми рентгенологами и радиологами в современных условиях, настолько низки, что не могут быть выявлены эпидемиологическими методами [19].

В Китае при изучении в 1950–1985 гг. заболеваемости среди 27 011 техников-радиологов и 25 700 техников, занятых обслуживанием других медицинских приборов, оказалось, что в первом и втором десятилетии у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации на протяжении 5 лет и более, в 4 раза выше частота ОЛ и ХМЛ [20]. В 1970–1980 гг. при сопоставлении с контрольной группой не отмечено повышения заболеваемости лейкозами и другими злокачественными новообразованиями [20].

Причины смерти 9179 японских техников-радиологов с учетом уровня воздействия ионизирующей радиации изучали в 1969–1986 гг. [17]. Отмечено увеличение смертности от опухолей ЦНС и лейкозов (в 5,83 раза по сравнению с ожидаемым), которое стало особенно выраженным к концу наблюдений. В течение 37-летнего наблюдения изучены причины смерти 177 работников, подвергавшихся значительному профессиональному воздействию ионизирующих излучений [21]. Основным фактором являлось общее хроническое $\gamma$-облучение при попадании внутрь организма долгоживущих продуктов деления урана.

Средняя доза внешнего облучения, полученная в основном за 2–5 лет работы, составила 3,26+0,13 Гр. В первом десятилетии 26,9% всех умерших составили больные ОЛ и 7,7% — апластической анемией. Во втором десятилетии сократился удельный вес этих заболеваний и увеличился уровень смертности от других форм злокачественных новообразований, рост которого продолжался в третьем и четвертом десятилетиях. Повышенный уровень смертности от рака молочной железы и лейкозов отмечен также у технического персонала радиологических лабораторий со стажем работы более 5 лет [22, 23].

**Лейкозы после рентгенологических исследований.** Наибольший вклад в надфоновое облучение населения различных стран вносят медицинские рентгенологические исследования, проводимые при профилактических обследованиях (флюоро-, маммографических), с целью диагностики заболеваний различных органов и систем, динамического наблюдения в процессе терапии больных [24]. Например, только во Франции ежегодно осуществляется несколько миллионов подобных исследований [11]. По имеющимся данным [25, 26], эффективная доза облучения, связанная с проведением рентгенологических исследований, в среднем составляла 3,0 мЗв в год на человека. Расчеты авторов показали, что при этом в популяции численностью 150 млн. человек ожидаемое ежегодно число случаев радиационно-ассоциированных новообразований должно составить от 12,5 до 17,0 тыс.

Подобные же данные приводят и другие зарубежные исследователи. Так, по Mettler et al. [27], если в 1982 г. в США среднегодовая доза облучения, применявшаяся с диагностическими или терапевтическими целями, составляла около 0,5 мГр на человека, то в 2006 г. она увеличилась до 3,0 мГр. Такая же картина наблюдается и в ряде других стран. Так, за истекший 25-летний период доза облучения при использовании в медицинских целях увеличилась в два раза в Великобритании [28] и почти в три раза в Австралии [29]. В Украине рентгенодиагностика является основным радиологическим методом, среди 82,5 млн. всех исследований ее доля составляет около 70% [30]. Вклад рентгенологических исследований в коллективную эффективную дозу (КЭД) для населения стран СНГ по сравнению с природным облучением составляет 0,8–1,3 мЗв [31]. Среди различных рентгенологических методов исследований наибольший вклад в КЭД для населения Украины вносит пленочная флюорография — свыше 30%, которая используется для профилактических обследований населения, в том числе в группах повышенного канцерогенного риска [32].

В монографии Е.Д. Гольдберга [6] содержится ссылка на работу Faber (1967), представившего данные об относительной частоте лейкозов у лиц, подвергшихся рентгенодиагностическим процедурам, и общей заболеваемости гемобластозами в Дании. Облучение в анамнезе

отмечено у 8,1% в группе из 283 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), у 11,8% из 150 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и у 13,3% в группе больных с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Длительность латентного периода после облучения до появления клинико-гематологических признаков заболевания при ОМЛ составляла 10–40 мес., при ХМЛ — 20–40 мес.

Несомненные доказательства связи лейкозов у мужчин с диагностической рентгеноскопией были представлены Gibson с соавт. [33] при проведении эпидемиологического исследования по типу «случай-контроль» у 1414 жителей Нью-Йорка, Балтимора и Миннеаполиса. Контрольную группу составили 1320 человек, в анамнезе у которых не было диагностической рентгеноскопии. Относительная вероятность развития заболевания была особенно высокой при ОМЛ — 1,61 ($p<0,05$) и ХМЛ — 1,60 ($p<0,05$). Степень риска возрастала при увеличении числа рентгенодиагностических исследований.

Было отмечено также увеличение риска возникновения у мужчин ХЛЛ — 2,3 ($p<0,05$), который в течение длительного времени большинством исследователей не относился к числу радиационно-индуцированных. Следует отметить, что эти исследования были проведены в тот период, когда суммарные дозы облучения были значительно выше, чем в настоящее время.

Preston-Martin и др. [34] также приводили исследования типа «случай-контроль» и установили, что ХМЛ чаще, чем в контроле, возникает у лиц, у которых проводились рентгенологические исследования позвоночника, органов желудочно-кишечного тракта и почек (установленные дозы облучения составляли до 0,16 Гр).

Infante-Rivard [35] показал, что два или более диагностических рентгенологических исследований, проведенных в 1980–1993 гг. в Канаде у детей в постнатальном периоде, увеличивали риск заболевания детей острым лимфобластным лейкозом почти на 50% — 1,48% (1,11–1,97).

В доступной литературе представлены данные о лейкемогенном действии торотраста, являющегося излучателем $\alpha$-частиц, довольно широко применявшимся для гепатолиенографии в 20–50-х годах прошлого века, пока не были установлены его токсические свойства [36]. Являющийся основой препарата радиоактивный торий остается в организме больного на всю жизнь. Местами его отложения являются печень, костный мозг, в меньшей степени — легкие и надпочечники.

Торотраст вызывает выраженные фиброзные изменения в печени и особенно в селезенке. У больных спустя 10 мес. – 13 лет были диагностированы различные формы гемобластозов — ОМЛ, ХМЛ и ХЛЛ,

По материалам Davis с сотр. [37], изучавших смертность от опухолей в когорте из 13 385 пациентов, у которых неоднократно в связи с туберкулезом легких на протяжении 1925–1954 гг. проводилась флюороскопия

(средняя доза 0,8 Гр и доза на костный мозг 0,09 Гр), относительный риск развития лейкозов составил 0,9 (0,5–1,8).

Данные, полученные при исследованиях типа «случай-контроль» [38, 39] подтверждают возможную связь развития ХМЛ с определенными типами радиографических диагностических исследований костной системы, органов желудочно-кишечного тракта и почек, их многократностью, что приводит к увеличению дозовых нагрузок на костный мозг. Диагностические рентгенологические исследования на протяжении 3–20 лет, предшествующие манифестации заболевания, были проведены у 23% больных ХМЛ, у 17% больных такие исследования проведены в течение последних 6–10 лет до установления диагноза. Результаты проведенных исследований [38, 39] подтверждены и в других работах, хотя в них и отсутствовали четкие данные дозиметрии. Наряду с этим, осуществлены исследования, в которых не подтвержден риск увеличения частоты онкологических заболеваний, связанный с действием подобных факторов [38, 39]. И все же, может быть, следует согласиться с мнением, что 1% заболеваний лейкозами в популяции в целом мог быть причинно связан с диагностическими рентгенологическими исследованиями [38].

Рекомендации по радиационной защите населения базируются на линейной беспороговой концепции (ЛБК) канцерогенеза, согласно которой даже самые малые дозы могут обусловить злокачественную трансформацию клеток. Установлено, что эффективные дозы облучения, получаемые при современной компьютерной томографией (КТ), обычно находятся в диапазоне от 1 до 20 мЗв [40]. Основываясь на ЛБК канцерогенеза, высказано предположение, что в последние десятилетия около 1,5–2% регистрируемых случаев рака в США являются следствием применения КТ [41]. Таким образом, малые дозы ионизирующей радиации при рентгенологических обследованиях могут индуцировать повышенный уровень аберраций хромосом в клетках облучаемых тканей, в том числе в клетках крови. В частности, повышенный уровень аберрантных лимфоцитов в периферической крови наблюдается спустя десятилетия после диагностического рентгенологического облучения [42]. Повторные радиационные воздействия для этих клеток могут служить промотором канцеро- и лейкозогенеза [43].

**Лейкозы у пациентов, подвергшихся лучевой терапии по поводу неопухолевых заболеваний.** В работах, опубликованных в 1957–1958 гг. [44, 45], впервые было показано 10-кратное превышение заболеваемости лейкозами среди 13 352 лиц, подвергавшихся облучению по поводу анкилозирующего спондилита, по сравнению в необлученными. Основными формами заболевания были хронический миелолейкоз и острый миелобластный лейкоз. Латентный период при возникновении данных форм лейкозов колебался в пределах 3–5 лет. В структуре ге-

мобластозов не наблюдалось увеличения случаев хронического лимфолейкоза.

Одним из наиболее крупных является обследование Darby et al. [46] 14 554 больных анкилозирующим спондиллитом (АС), подвергшихся рентгенотерапии в 87 клиниках Англии и Уэльса в 1935–1954 гг. Судьба больных прослежена вплоть до 1993 г. Количество умерших от лейкозов (39 человек) оказалось значительно выше ожидаемых показателей — 3,2. Тенденция к увеличению смертности от лейкозов стала определяться уже через 2 года после облучения. Количество смертей достигло пика в первые 5 лет, затем несколько уменьшилось, но оставалось все же повышенным в течение последующих 15 лет. Риск возникновения касался в большей степени ОМЛ, чем других форм лейкозов, и был почти в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин. Меньшая степень риска в пересчете на 1 Гр полученной дозы у больных АС по сравнению с пережившими атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки может быть объяснена более молодым возрастом последних в момент воздействия и тем, что они подверглись тотальному облучению. У больных АС при фракционном воздействии была облучена только часть активного костного мозга (средняя доза составила 3,21 Гр). Следует отметить также более высокую смертность от неходжкинских лимфом в этой группе больных в течение всего периода наблюдения [46].

Weiss с соавт. [47, 48] изучали смертность до 1991 г. в когорте из 14 767 больных анкилозирующим спондилитом в Великобритании, подвергавшихся рентгеноблучению в высоких дозах в 1935–1957 гг. (средняя доза на костный мозг составила 4,4 Гр). Ими были установлены высокие показатели относительного риска смертности от злокачественных опухолей — 1,30 (1,24–1,35) и особенно от лейкозов, исключая хронический лимфолейкоз — 3,11 (2,37–4,07). Пик смертности приходился на 1–5 год после начала лечения. Максимальный относительный риск (6,58; 2,22–15,98), обусловленный облучением различных зон костного мозга, был при колебаниях дозы от 0,01 до 1,0 Гр.

Damber с сотр. [49] установили повышение относительного риска развития лейкозов при рентгенотерапии анкилозирующего спондилита у больных Швеции, у которых установленная доза облучения костного мозга составляла до 0,4 Гр.

В 1937–1965 гг. в Университетской клинике Чикаго проводилась высокодозовая рентгенотерапия пептической язвы желудка (14,8 Гр). Анализ причин смертности у 3719 подвергавшихся лечению больных показал увеличение частоты их гибели от рака желудка и легкого. Был также повышен относительный риск смертности от лейкозов — 2,46 (0,75–8,01). Средняя доза радиации на костный мозг составляла 1,6 Гр [50].

Inskip с сотр. [51] привел данные о 12 995 женщинах, подвергавшихся лучевой терапии в связи с маточными кровотечениями в 1925–1965 гг.

Средняя доза облучения на костный мозг составила 1,19 Гр. Зависевший от дозы избыточный относительный риск возникновения лейкозов, лимфом и множественной миеломы составил 1,7 Гр (1,3–2,3).

Увеличение сверх ожидаемого случаев лейкозов было зарегистрировано у детей, подвергавшихся облучению по поводу гиперплазии тимуса [52]. Эти данные были подтверждены и другими исследователями. В то же время не было отмечено увеличения количества лейкозов у детей с нормальным тимусом, подвергавшихся рентгеноблучению [53].

У детей при лечении стригущего лишая ранее широко применялось рентгеноблучение, которое оставалось методом выбора до 1959 г. Shore с соавт. [54] проанализировали риск возникновения опухолей у тысяч детей, подвергавшихся подобному лечению в течение 20 лет (1940–1959 гг.) в Bellevue госпитале в Нью-Йорке. Особый интерес был проявлен к выявлению частоты лейкозов, несмотря на то, что доза облучения костного мозга у пациентов была очень низкой. В результате проведенного исследования был установлен значительно повышенный относительный риск возникновения лейкозов — 3,2 (1,5–6,1) и опухолей головного мозга.

**Миелоидные лейкозы, связанные с лучевой терапией опухолей.** Ряд онкогематологических заболеваний может возникать в поздние сроки после лучевой терапии или цитотоксической химиотерапии у больных с солидными опухолями. К их числу относятся такие миелоидные новообразования, связанные с терапией, как острые миелоидные лейкозы (t-ОМЛ), миелодиспластические синдромы (t-МДС) и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (t-МДС/МПН). Больные этой категории в настоящее время составляют 10–20% всех пациентов с ОМЛ, МДС, МДС/МПН. У большинства пациентов миелоидные новообразования возникают через 5–10 лет после лучевой терапии. Риск возникновения миелоидных новообразований увеличивается с возрастом больных. Нередко в анамнезе пациентов с опухолями различных органов и систем комбинированное применение лучевой терапии и полихимиотерапии. Клинические проявления, морфологические и цитогенетические признаки возникающих гемобластозов в этих случаях имеют ряд особенностей.

В монографии Е.Д. Гольдберга [6] приведены данные ряда авторов, которые на протяжении 1955–1967 гг. изучали лейкозы у больных, подвергшихся рентгеноблучению по поводу раковых опухолей различной локализации. Среди них были пациентки с раком грудной железы, яичника, тела матки, щитовидной железы. Было установлено, что после локальной терапии в дозах 4–8 Гр в сроки от двух до семи лет развивались различные формы острых и хронических лейкозов. При суммарной дозе облучения 7,8–22,6 Гр, полученной больными раком грудной железы [55], первые признаки заболевания были выявлены через 5 мес. – 8 лет.

Им предшествовал период угнетения кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения).

В 1987 г. Boice et a1. [56] опубликовали результаты крупного международного исследования «случай-контроль», касающегося возможности развития лейкозов (в том числе нелимфоидных форм) после лучевой терапии больных раком шейки матки. Под контролем находилось 150 тыс. женщин, лечившихся в 20 клиниках различных стран и подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации в высоких дозах. Относительный риск возникновения лейкозов (исключая ХЛЛ) и неходжкинских лимфом был максимальным в течение первых 5 лет после облучения. Он был выше у женщин, которых подвергли облучению в возрасте моложе 45 лет. Риск возникновения лейкозов увеличивался в соответствии с полученной дозой, достигая пика при средней дозе на костный мозг 2,5–5,0 Гр и уменьшаясь при более высоких дозах. Можно полагать, что действие ионизирующей радиации в высоких дозах на костный мозг тазовых костей приводит к гибели большей части кроветворных клеток-предшественников. При этом сохраняется лишь небольшая часть клеток, способных подвергаться злокачественной трансформации. Thomas et a1. [57] считают, что в данном случае при определении риска возникновения лейкозов в линейную зависимость доза-эффект должна быть внесена поправка на гибель возможных клеток-мишеней. В целом установленный риск возникновения лейкозов в пересчете на 1 Гр ниже, чем у людей, переживших атомную бомбардировку в Японии. Travis с соавт. [58] при проведении эпидемиологического исследования по типу «случай-контроль» в 1970–1993 гг. у 18 567 больных опухолями языка после лучевой терапии (средняя доза на костный мозг 12,7 Гр) был установлен повышенный относительный риск развития лейкозов — 3,1 (0,7–22). Подобным же образом увеличивалась частота лейкозов у больных опухолями других органов, подвергавшихся лучевой терапии.

По цитоморфологическим признакам большинство ОМЛ, связанных с ранее проведенной лучевой терапией или полихимиотерапией, относятся к категории острых монобластных или миелобластных лейкозов, подобных подтипам ОМЛ с повторяющимися цитогенетическими аномалиями.

При t-ОМЛ/МДС или t-МДС/МПН не обнаруживаются какие-либо специфические иммунофенотипические особенности [59]. На бластах, как правило, экспрессируется антиген CD34 и панмиелоидные антигены — CD13 и CD33. Нередко отмечается аберрантная экспрессия антигена CD56 и/или маркера, ассоциированного с лимфоидными клетками — CD7. Характер экспрессии антигенов на поверхностных мембранах незрелых клеток гранулоцитарного и моноцитарного ряда может отличаться от наблюдавшихся на миелоидных клетках в норме в процессе из созревания.

Аномальный кариотип обнаруживается более чем у 90% больных t-ОМЛ/МДС. Нередко отмечается корреляция между тем или иным типом цитогенетических аномалий, временем начала терапии и латентным периодом развития заболевания. Почти у 70% пациентов выявляются несбалансированные аномалии хромосом, главным образом полная или частичная утрата хромосом 5 и/или 7, часто сочетающаяся с одной или более дополнительными аномалиями — del (13q), del (20q), del (11q), del (3p), -17, -18, -21, +8. Эти изменения обычно ассоциируются с длительным латентным периодом, предшествующим развитию t-МДС или t-ОМЛ с диспластическими признаками.

Прогноз при t-ОМЛ и t-МДС неблагоприятный. Он в значительной степени определяется как соответствующими кариотипическими аномалиями, так и влиянием ранее выявленного злокачественного новообразования, в связи с которым проводилась лучевая терапия. В целом, 5-летняя выживаемость составляет менее 10% [59].

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Кузин АМ.** Чем угрожают человечеству ядерные взрывы. Москва: Изд-во Акад наук СССР, 1959. 131 с.
2. **Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB.** Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. Lancet 1990; **335** (8696): 1008-1012.
3. **Russ A, Burns C, Tuler S, Taylor O.** Health Risks of Ionizing Radiation: An Overview of Epidemiological Studies. Worcester: Clark University, 2006. 249 p.
4. **Samet JM, Pathak DR, Morgan MV et al.** Lung cancer mortality and exposure to radon progeny in a cohort of New Mexico underground uranium miners. Health Phys 1991; **61** (6): 745-752.
5. **Lewis EB.** Leukemia and ionizing radiation. Science 1957; **125** (3255): 965-972.
6. **Гольдберг ЕД.** Радиационные лейкозы. Томск: Изд-во Томского университета, 1969. 146 с.
7. ***T*ao Z, Zha Y, Akiba S et al.** Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res 2000; **41** (Suppl): 31-41.
8. **Craig L, Seidman H.** Leukemia and lymphoma mortality in relation to cosmic radiation. Blood 1961; **17***:* 319-327.
9. **Band PR, Le ND, Fang R et al.** Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. Am J Epidemiol 1996; **143** (2): 137-143.
10. **Lynge E**. Commentary: cancer in the air. Int J Epidemiol 2001; **30** (4): 830-832.
11. **Blettner M, Zeeb H, Langner I et al.** Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. Am J Epidemiol. 2002; **156** (6): 556-565.
12. **Butland BK, Muirhead CR, Draper GJ.** Radon and leukemia. Lancet 1990; **335**: 1338-1339.
13. **Darby SC, Whitley E, Howe GR et al.** Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. J Natl Cancer Inst 1995; **87** (5): 378-384.
14. **Henshaw PS, Hawkins JW.** Incidence of leukemia in physicians. J Natl Cancer Inst 1944; **4**: 339-346.
15. **March HC.** Leukemia in radiologists, ten years later. With a review of the pertinent evidence for radiation leukemia. Am J Med Sci 1961; **242**: 137-149.

16. **Lewis EB.** Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. Science 1963; **142** (3598): 1492-1494.
17. **Carpenter LM.** Studies of cancer among medical personnel exposed to radiation. Radiat Res 1990; **124**: 351-352.
18. **Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R.** 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. Br J Radiol 2001; **74** (882): 507-519.
19. **Brenner DJ, Hall EJ**. Mortality patterns in British and US radiologists: what can we really conclude? Br J Radiol 2003; **76** (901): 1-2.
20. **Wang JX, Inskip PD, Boice JD, Jr et al.** Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. Int J Cancer 1990; **45** (5): 889-895.
21. **Дощенко ВН.** Структуры причин смерти после значительного профессионального и хронического общего гамма-облучения. Мед радиология 1991; **36** (8): 38-40.
22. **Linet MS, Kim KP, Miller DL et al.** Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. Radiat Res 2010; **174** (6): 793-808.
23. **Liu JJ, Freedman DM, Little MP et al.** Work history and mortality risks in 90,268 US radiological technologists. Occup Environ Med 2014; **71** (12): 819-835.
24. **Демина ЭА.** Медицинские рентгенологические исследования и канцерогенные эффекты. В кн.: Проблеми радіаційної медицини та радіобіології, вип. 19. Київ: НЦРМ, 2014: 35-47.
25. **Соколов ВМ**. Выбор оптимальных физикотехнических условий рентгенографии. Москва: Медицина, 1979. 130 с.
26. **Ставицкий РВ**. Контроль и ограничение дозовых нагрузок на пациентов при рентгенологических исследованиях: методические рекомендации. Москва: Минздрав РФ, 1993. 16 с.
27. ***M*ettler FA, Jr, Thomadsen BR, Bhargavan M et al.** Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. Health Phys 2008; **95** (5): 502-507.
28. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment. COMARE's 16th report: review of radiation dose issues resulting from the use of CT in the UK. London, 2014.
29. **Brady Z, Cain TM, Johnston PN.** Pediatric CT imaging trends in Australia. J Med Imaging Radiat Oncol 2011; **55** (2): 132-142.
30. **Федько ОА, Коваленко ЮМ.** Показники діяльності радіологічної служби України у 2008-2009 роках: довідник. Київ: МОЗ України, 2010. 80 с.
31. **Малаховский ВН, Труфанов ГЕ, Рязанов ВВ**. Радиационная безопасность рентгенологических исследований: учебно-методическое пособие для врачей. СПб: ЭЛБИ, 2007. 104 с.
32. **Коваленко ЮН, Мирошниченко СИ, Чижевский ВА**. Роль цифровых технологий в снижении радиационных рисков в рентгенодиагностике. Радіологічний вісник 2009; **(2)***:* 28-30.
33. **Gibson R, Graham S, Lilienfeld A et al.** Irradiation in the epidemiology of leukemia among adults. J Natl Cancer Inst 1972; **48** (2): 301-311.
34. **Preston-Martin S, Thomas DC, Yu MC, Henderson BE**. Diagnostic radiography as a risk factor for chronic myeloid and monocytic leukaemia (CML). Br J Cancer 1989; **59** (4): 639-644.
35. **Infante-Rivard C**. Diagnostic x rays, DNA repair genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. Health Phys 2003; **85** (1): 60-4.
36. **Faber M, Johansen C**. Leukemia and other hematological diseases after thorotrast. Ann N Y Acad Sci 1967; **145** (3): 755-758.
37. **Davis FG, Boice JD, Jr, Hrubec Z, Monson RR**. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. Cancer Res 1989; **49** (21): 6130-6136.

38. **Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ**. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. N Engl J Med 1986; **315** (13): 810-815.
39. **Preston-Martin S.** Case-control studies of cancer related to dental and medical radiography. Radiat Res 1990; **124** (3): 362-363.
40. **Вайсерман АМ, Мехова ЛВ, Кошель НМ, Войтенко ВП.** Заболеваемость и смертность от рака при облучении в малых дозах: эпидемиологические аспекты. Радиац биол радиоэкол 2010; **50** (6): 691-702.
41. **Brenner DJ, Hall EJ.** Computed tomography — an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007; **357** (22): 2277-2284.
42. **Шевченко ВА, Акаева ЭА, Елисеев ИМ** и др. Использование метода биологической дозиметрии в условиях аварии на ЧАЭС. В кн.: Проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, вып 12. Москва: ВИНИТИ, 1990: 69-90.
43. **Демина ЭА, Пилинская МА, Петунин ЮИ, Клюшин ДА.** Радиационная цитогенетика. Киев: Здоров'я, 2009. 368 с.
44. **Court-Brown WM, Doll R**. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Spec Rep Ser Med Res Counc (G B) 1957; (295): 1-135.
45. **Court-Brown WM**. Nuclear and allied radiations and the incidence of leukaemia in man. Br Med Bull 1958; **14** (2): 168-173.
46. **Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG.** Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. Br J Cancer 1987; **55** (2): 179-190.
47. **Weiss HA, Darby SC, Doll R**. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. Int J Cancer 1994; **59** (3): 327-338.
48. **Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R**. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. Radiat Res 1995; **142** (1): 1-11.
49. **Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T.** A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with X-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. Acta Oncol 1995; **34** (6): 713-719.
50. **Carr ZA, Kleinerman RA, Stovall M et al.** Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer. Radiat Res 2002; **157** (6): 668-677.
51. **Inskip PD, Kleinerman RA, Stovall M et al.** Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. Radiat Res 1993; **135** (1): 108-124.
52. **Simpson CL, Hempelmann LH, Fuller LM.** Neoplasia in children treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. Radiology 1955; **64** (6): 840-845.
53. **Conti EA, Patton GD**. Study of the thymus in 7,400 consecutive newborn infants. Am J Obstet Gynecol 1948; **56** (5): 884-892.
54. **Shore RE, Moseson M, Harley N, Pasternack BS**. Tumors and other diseases following childhood X-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). Health Phys 2003; **85** (4): 404-408.
55. **Богоявленская МП, Маланина ВН**. Радиационные лейкозы. Мед радиология 1966; (11): 43-49.
56. **Boice JD, Jr, Blettner M, Kleinerman RA et al.** Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. J Natl Cancer Inst 1987; **79** (6): 1295-1311.
57. **Thomas DC, Blettner M, Day NE.** Case-control study of acute and nonlymphocytic leukemia. J Natl Cancer Inst 1992; **84** (20): 1600-1601.
58. **Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M et al.** Treatment-associated leukemia following testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 2000; **92** (14): 1165-1171.
59. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds). Lyon, France: IARC Press; 2008. 439 p.

Глава 3

# ЛЕЙКОЗЫ, ЛИМФОМЫ И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА У ПЕРЕЖИВШИХ АТОМНУЮ БОМБАРДИРОВКУ ХИРОСИМЫ И НАГАСАКИ

6 августа 1945 года в 8 часов 15 минут на Хиросиму была сброшена урановая атомная бомба (уран-235) мощностью 15±3 килотонны тротилового эквивалента. Высота взрыва первоначально оценивалась в 580 м, но пересмотр (DS 86, 2003) показал, что она составляла 600 м. Бомба была взорвана около здания, которое ныне называется «атомным собором», прежде это был демонстрационный зал Промышленной выставки префектуры Хиросимы.

9 августа 1945 года в 11 часов 02 минуты на Нагасаки была сброшена плутониевая бомба (плутоний-239), мощностью 21±2 килотонны тротилового эквивалента. Высота взрыва составляла 503 м.

В отличие от обычной бомбы, кроме ударной волны, атомная вызывает интенсивное выделение тепла и излучение. Полагают, что при взрыве высвобождаемая атомной бомбой энергия складывается из ударной волны (50%), тепла (35%) и радиации (15%). Ударная волна создает скорость ветра 280 м/сек, а на расстоянии 3,2 км от нулевой точки на поверхности земли (эпицентра) она достигает 28 м/сек. В соответствии с проведенными расчетами, через 0,3 сек после взрыва температура на поверхности огненного шара составила 7000° С. Не находившиеся в укрытиях люди, подвергшиеся прямому термальному воздействию на расстоянии 1,2 км от эпицентра, получили смертельные ожоги.

В течение первых нескольких месяцев после взрывов атомных бомб погибло около 114000 жителей Хиросимы. Около 40% жертв, находившихся в пределах 2 км от эпицентра, погибли 6 августа, в день бомбардировки, и 56,5% погибли к концу ноября 1945 года. К концу декабря погибли 70 000 из 210 000 жителей Нагасаки [1].

В СССР работы по созданию атомного оружия начались в 1942 г. Первая советская атомная бомба была испытана (апробирована) в 1949 году.

Первая советская транспортабельная бомба (она находилась в бомбардировщике ТУ-16) была подорвана 12 августа 1953 года в 7.30 по местному времени на Семипалатинском ядерном полигоне. Мощность этой бомбы конструкции «слойка» составляла 400 килотонн, что в 20 раз превышало энерговыделение атомной бомбы, сброшенной на Хиросиму.

Дальнейшие работы над усовершенствованием водородной бомбы привели к созданию в СССР особо мощной бомбы, получившей название «Царь-бомба». Испытание «Царь-бомба» было проведено 30 октября 1961 года на Новой Земле. Мощность бомбы составила 58 мегатонн, т.е. приблизительно 2900 бомб, сброшенных на Хиросиму. Это было самое мощное взрывное устройство, созданное и испытанное на Земле. Отметим, что в Советском союзе была создана бомба мощностью 100 мегатонн, однако, из-за многочисленных протестов после испытания «Царь-бомбы» ее уже не испытывали [Шмаров В, Бар'яхтар В, Лежненко І. Чи потрібна Україні атомна зброя? Світогляд, 2015, № 3 (53), 6-17].

Радиацию, выделяющуюся в результате излучения, подразделяют на две категории: начальную и остаточную (резидуальную). Начальная радиация включает в себя преобладающее гамма-излучение и нейтроны, которые составляют около одной десятой всей радиации. Установлена связь между дозой начальной радиации в Хиросиме и Нагасаки и расстоянием от эпицентра взрыва. В Хиросиме при определении в соответствии с системой дозиметрии 1986 г. (DS 86) в пределах 766 м от эпицентра доза гамма-облучения составило 35,0 Гр, доза нейтронного облучения — 6,04 Гр, при расстоянии более 1000 м — соответственно 3,93 Гр и 0,227 Гр, при 1500–2000 м — 0,487 Гр и 0,08 Гр.

В Нагасаки были установлены следующие дозы начальной радиации. В пределах 500–1000 м от эпицентра доза гамма-облучения — 78,5 Гр, нейтронного — 3,31 Гр. На расстоянии 1000–1500 м — соответственно 7,83 Гр и 0,143 Гр, 1500–2000 м — 0,893 Гр и 0,006 Гр.

Остаточную радиацию классифицируют на происходящую, в основном, от $^{235}$Урана, который не был исчерпан при взрыве и был выброшен в воздух (полагают, что он распространился северо-восточным ветром на расстоянии более 10 км от эпицентра) и на так называемую наведенную радиацию. Считается, что максимальный уровень остаточной радиации колеблется в пределах 0,01–0,003 Гр в Хиросиме и 0,20–0,40 Гр в Нагасаки. Влияние остаточной радиоактивности на организм человека отлично от прямого воздействия при взрыве атомной бомбы. Оно характеризуется длительным воздействием малых доз радиации, при этом, помимо эффекта внешнего гамма-излучения приходится учиты-

вать влияние на разные органы и ткани внутреннего, обусловленного инкорпорированными радионуклидами.

При изучение отдаленных эффектов радиации чрезвычайно важен максимально точный учет доз, полученных людьми, пережившими атомную бомбардировку. В начале, с этой целью учитывалось расстояние от эпицентра взрыва (1956 г.), затем система дозиметрии, разработанная в 1965 году (T65D), уточненная система дозиметрии 1986 г. (DS86) и, наконец, последняя система дозиметрии 2002 г. (DS02).

Отдаленные последствия действия радиации, связанной со взрывами атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки изучались на протяжении многих лет рядом институтов и организаций.

По данным сотрудников ABCC-RERF (Atomic Bomb Casualty Commission, созданной в 1947 г. и переименованной в Radiation Effects Research Foundation в 1980 г.), включающим материалы ряда других институтов, отдаленные последствия, вызванные действием излучения при взрыве атомных бомб, могут быть разделены на три категории. К первой относятся заболевания с «подтвержденным увеличением» их частоты, со значительными статистическими отличиями между пережившими атомную бомбардировку и не подвергавшимися радиационному воздействию. В этой же категории установлена зависимость доза-эффект. К категориям «предполагаемого увеличения» и «не наблюдающегося увеличения» отнесены соответственно типы возможных, но не подтвержденных нарушений или таких патологических процессов, частота которых при воздействии ионизирующей радиации не повышается [1]. Но даже включение в третью категорию полностью не отрицает существования возможной связи с действием излучения, так как при этом сохраняется возможность ее обнаружения при длительной наблюдении, увеличении числа обследованных, разработки более чувствительных методов и т.д.

К первой категории авторами отнесены злокачественные новообразования (лейкозы, рак щитовидной железы, рак молочной железы, легкого, желудка, толстой кишки, множественная миелома); катаракта; аберрации в клетках крови и костного мозга; мутации в соматических клетках; микроцефалия (при облучении в утробе матери); задержка роста и развития у подвергшихся облучению в раннем возрасте (до 10 лет); функциональные нарушения в ряде органов (щитовидная железа) [1].

В категорию патологических процессов, связь которых с действием радиации предполагается, но не подтверждена, в числе других были включены рак пищевода, слюнной железы, опухоли мочеполового тракта, рак яичника, злокачественные лимфомы, рак кожи и ряд заболеваний, обусловленных нарушениями в клетках, участвующих в реакциях гуморального и клеточного иммунитета.

К третьей категории заболеваний, частота которых не увеличивается при действии ионизирующей радиации, связанной со взрывами атомных

бомб, были отнесены хронический лимфолейкоз, остеогенная саркома, сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, врожденные аномалии, увеличение смертности, частоты аберраций хромосом у детей, родители которых пережили атомную бомбардировку.

Как следует из приведенных данных, одним из наиболее важных отдаленных последствий действия ионизирующей радиации после атомных бомбардировок в Японии является увеличение частоты возникновения некоторых форм злокачественных новообразований. По данным RERF, в течение 35-летнего периода (с 1950 по 1985 гг.) отмечена четкая корреляция с дозой полученной радиации частоты лейкозов, рака молочной железы, рака щитовидной железы, рака легких, рака желудка и толстой кишки, множественной миеломы [1]. Значительны рост частоты лейкозов отмечался с 1950 г., рака щитовидной железы — с 1955 г., рака молочной железы и легкого — с 1965 г., рака желудка и толстой кишки — с 1975 г. [1]. Частота многих форм злокачественных опухолей повышалась у переживших атомную бомбардировку при достижении ими возраста 40 лет и более, то есть возраста, когда эти опухоли вообще встречаются чаще.

Первое сообщение об увеличении риска возникновения лейкозов у переживших атомную бомбардировку появилось в 1952 г. [2]. Высокая частота лейкозов наблюдалась у подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в больших дозах.

В соответствии с недавно опубликованными данными, у жертв атомной бомбардировки, подвергшихся воздействию радиации в возрасте 30 лет, на седьмом десятилетии жизни наблюдается увеличение частоты солидных опухолей на 35% в пересчете на 0,1 Гр у мужчин и на 85% — на 0,1 Гр у женщин. Отмечается значительное возрастание риска возникновения радиационно-ассоциированных новообразований ротовой полости, пищевода, желудка, толстой кишки, печени, легкого, рака кожи, молочной железы, яичника, щитовидной железы, ЦНС. Это касалось различных гистологических типов опухолей (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, саркомы, другие опухоли эпителиальной природы). При опухолях поджелудочной железы, предстательной железы, почки, прямой кишки и матки, связь с дозой радиации не была подтверждена статистически [3].

Можно отметить следующие характерные признаки развившихся у них лейкозов. Пик возникновения лейкозов, ассоциированных с радиацией в результате взрыва атомных бомб, приходится на период 1950–1953 гг. Установлена линейная связь между увеличением частоты лейкозов и полученной дозой. В пределах популяции выживших после атомной бомбардировки, получивших одинаковые дозы, частота лейкозов была тем выше, чем меньше был возраст в момент облучения. Классификация в соответствии с клеточным типом (формой заболевания) показала,

что отношение острых лейкозов к хроническому миелолейкозу (ХМЛ) составило 1,5:1, тогда как в среднем по Японии — 4,5:1. Эти данные указывают на чрезвычайно высокую частоту ХМЛ среди пострадавших жителей Хиросимы [4, 5].

Частота множественной миеломы у подвергавшихся облучению при атомных бомбардировках начала увеличиваться с 1975 г. Во второй половине 1970 гг. относительный риск возникновения плазмоклеточных опухолей у облученных в дозе > 1 Гр был в 5,3 раза выше, чем у неподвергшихся действию ионизирующей радиации. Отмечено увеличение как моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), так и разных форм множественной миеломы, включая вялотекущую и тлеющую миелому (по современной классификации).

Лейкозы, связанные с атомной бомбардировкой, были впервые выявлены в Нагасаки в 1947 г. и в Хиросиме в 1948 г. [6, 7]. Частота лейкозов, по-видимому, начала увеличиваться еще до 1957 г. [8]. Однако, в полной мере оценить риск возникновения лейкозов у лиц, подвергшихся действию ионизирующей радиации, стало возможным только после создания в этих городах во второй половине 1950-х годов региональных онкологических центров.

Лучшему пониманию биологической роли радиации, обусловленной взрывами атомных бомб, в лейкемогенезе у человека способствовал сравнительный анализ данных выполнения двух типов долговременных программ по выявлению лейкозов, проводившихся с 1950 г. сотрудниками RERF и университетов Хиросимы и Нагасаки.

Программа RERF (Life Span Study — LSS) включала регистрацию лейкозов в фиксированной когорте, состоявшей из 120 321 лиц. Из них 93 741 находились в городе во время бомбардировки, а 26 580, входивших в контрольную группу, не были в это время в городе.

Программа OCS (Open City Study) учитывала все случаи лейкозов у переживших атомную бомбардировку, находившихся в пределах 9 км от эпицентра взрыва, независимо от того, входили ли они в когорту LSS. Исследование LSS планировалось RERF для статистического анализа всех заболеваний, индуцированных радиацией, связанной со взрывом атомных бомб, а OCS — для наиболее реального определения случаев заболевания лейкозом. Общее количество больных лейкозами неизвестно, но, вероятно, оно в три раза больше, чем в LSS. В каждом случае, не вошедшем в когорту LSS, тщательно устанавливалось местонахождение во время взрыва и устанавливалась доза радиационного воздействия точно таким же образом как в LSS.

При изучении проб костного мозга при выполнении двух программ использовалась система дозиметрии 1986 г. (DS 86), более совершенная, чем ранее существовавшая система DS65, в результате переоценки доз гамма- и нейтронного излучения в обоих городах [6, 8].

**Программа Life Span Study**

В ранних сообщениях по LSS из RERF использовалась старая классификация лейкозов, взятая из «Wintrobe's руководства по гематологии». В более позднем содержательном отчете, охватывающем период 1950–1987 гг., применялась новая система классификации, которая способствовала лучшему пониманию различного влияния связанной с атомными взрывами радиации на возникновение основных форм лейкозов.

Когорта LSS на 31 декабря 1987 г. состояла из относительно большой популяции женщин (58,4%) и относительно небольшого числа мужчин, возраст которых во время взрывов составлял от 15 до 50 лет. Примерно две трети пациентов были из Хиросимы. Следует отметить, что в этой когорте было свыше 16 000 детей, возраст которых в момент взрывов был менее 10 лет. Основным критерием для анализа соответствовал 261 случай лейкозов. Среди них было 231 обследованных, доза облучения у которых в соответствии с DS86 колебалась от 0 до 4 Гр. Отмечен статистически значимый эффект дозы облучения ($p<0,001$), который был нелинейным. По мнению авторов, гипотеза о пороге в 0,5 Зв должна быть отвергнута. У молодых людей высокий избыточный абсолютный риск (EAR) развития заболевания отмечался в период от 5 до 10 лет после воздействия радиации, который, однако, быстро снижался с течением времени. Значения EAR у взрослых мужчин были не столь высокими в ранний период после действия облучения и уменьшались более медленно, чем у молодых мужчин. У женщин была отмечена тенденция к более низким значениям EAR, чем у мужчин, которая сохранялась на протяжении почти 20 лет после воздействия. Данные, полученные при обследовании женщин более старшего возраста, свидетельствовали, что показатели риска не уменьшались со временем.

**Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).** Из 38 случаев ОЛЛ, соответствовавших критериям для включения в исследование, полученная при облучении доза в соответствии с DS86 определялась между 0 и 4 Гр. Учитывая небольшое количество наблюдений и относительно высокий процент случаев с неизвестной дозой, анализ модифицирующих эффект факторов был дополнен обследованием пациентов последней группы. Показатели зависимости от дозы облучения были статистически высоко значимыми ($p<0,001$). В соответствии с полученными данными, риск развития ОЛЛ соответствовал модели линейной дозозависимости, при которой значения EAR быстро уменьшались во времени, примерно на 14% в год. У детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в возрасте до 10 лет, наблюдались наиболее высокие показатели избыточного риска. У женщин различного возраста в момент бомбардировки в разные сроки после воздействия показатели EAR были вдвое меньшими, чем у мужчин. Было установлено, что избыточный относительный риск (ERR) при 1 Зв равен 9,1, а EAR — 0,62 на 10 000 *PYSv*.

**Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ).** Исследование LSS к 1987 г. включало 103 случая ОМЛ с определенной в соответствии с DS86 дозой между 0 и 4 Гр. Были получены убедительные доказательства дозозависимости ($p<0,001$). Предположение авторов о существовании при ОМЛ 0,5 Гр пороговой модели не подтвердилось. Функция доза-эффект при ОМЛ оказалась отличной от наблюдавшейся при других формах лейкозов (ОЛЛ, ХМЛ). Существенное влияние на EAR оказывал возраст во время бомбардировки. Чем моложе были пострадавшие, тем более высокими были показатели абсолютного риска. Значения EAR у детей быстро уменьшались с течением времени, в то время как у людей в возрасте более 40 лет в момент бомбардировки они сохранялись на одном и том же уровне или увеличивались на протяжении десятилетий. Установленные в соответствии с избранной моделью показатели ERR составляют 3,3 и соответственно определенный EAR — 1,1 случая на 10 000 *PYSv*.

**Хронический миелолейкоз.** Из 62 больных ХМЛ у 57 полученная доза колебалась от 0 до 4 Гр. Данные по ХМЛ согласуются с линейной беспороговой доза-эффект моделью. Гипотеза о пороге в 0,5 Гр в свете полученных данных должна быть опровергнута ($p=0,003$).Основанный на предложенной модели ERR был 6,2 и EAR — 0,9 случаев на 10 000 *PYSv*. Показатели EAR снижались со временем во всех возрастных группах, а влияние возраста во время бомбардировки было не столь очевидным как при ОЛЛ.

Результаты, полученные при анализе представленных выше лейкозов свидетельствуют о существовании различий в природе дозозависимости для каждой из форм заболевания. Установлено существование значительных отличий в сроках возникновения ОЛЛ,ОМЛ и ХМЛ после воздействия радиации ($p=0,02$) и вариации в уровне риска развития заболеваний, связанные с возрастом в момент бомбардировки ($p=0,02$). Получены убедительные данные об отсутствии пороговой дозы (0,5 Гр), необходимой для инициации всех указанных выше форм лейкозов.

**Программа Open City Study**

В соответствии с программой OCS с 1950 по 1980 гг. было зарегистрировано 766 случаев лейкозов (включая 249 из когорты LSS). Была проведена реклассификация 493 (64,4 %) случаев, включая 177 случаев из LSS. Из числа реклассифицированных наблюдений 413 с установленной на основе DS86 дозой облучения были отобраны для статистического анализа четырех основных типов гемобластозов: ОЛЛ, ОМЛ (включая МДС); ХМЛ и другие (включая Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых). Было проведено изучение различных форм лейкозов, касающееся соотношения относительных рисков (RRR) их возникновения, с учетом дозы, возраста во время бомбардировки, города проживания и латентного

периода развития. Статистические основы для анализа RRR детально описаны в техническом отчете RERF (TR 9-91) [9].

Установлено, что частота всех форм лейкозов существенно увеличивалась при увеличении уровня радиационного воздействия в каждой возрастной группе пострадавших от атомной бомбардировки. Относительные риски (RR) радиационного воздействия (т.е. отношение подвергавшихся такому воздействию к неподвергавшимся) также существенно повышались при увеличении дозы при всех формах лейкозов. Наиболее существенное увеличение показателей RR было отмечено при ОЛЛ в группе, возраст которых в момент бомбардировки составлял 0–15 лет. В этой группе RR для ОЛЛ был существенно выше соответствующих показателей для ХМЛ И ОЛЛ. Повышенная частота ОЛЛ и ХМЛ уменьшалась довольно быстро в течение времени, прошедшего с момента бомбардировки. В первую очередь, это касалось лиц, входивших в возрастную группу до 15 лет, особенно в категорию, получивших высокие дозы радиации. В то же время частота ОМЛ была постоянно повышенной на протяжении 1976–1980 гг., особенно у взрослых, входивших в категорию лиц с высокими дозами облучения.

Было проведено сравнительное изучение соотношения относительных рисков (RR) возникновения различных форм лейкозов. Для ОЛЛ и ХМЛ эти показатели были значительно > 1 (p=0,05), даже в группах обследованных с наиболее низким уровнем воздействия радиации в период 1956–1960 гг. (p=0,05) и оказались статистически незначимыми в 1966–1970 гг. Это означает, что радиация в раннем периоде оказывала большее влияние на соотношение ХМЛ и ОМЛ, чем на частоту ОМЛ. Влияние радиации в различных дозах на возникновение других форм лейкозов не отличалось от подобного при развитии ОМЛ в разные сроки наблюдения.

Тот факт, что соотношение относительных рисков (RRR) возникновения ОЛЛ и ХМЛ по отношению к ОМЛ значительно > 1 в группе лиц, получивших наиболее низкие дозы радиации (1–49 мГр) в период 1950-1965 гг., служит статистически значимым подтверждением того, что радиационное воздействие в дозе менее 50 мГр приводит к возникновению избыточного количества ОЛЛ и ХМЛ. Указанное положение естественно не означает, что малые дозы радиации оказывают защитное действие при индукции ОМЛ.

Показатель относительного риска возникновения ХМЛ (RRR) по отношению к ОМЛ на протяжении 1976–1980 гг. составлял 0,12, что может рассматриваться как статистическое подтверждение того, что повышенный риск возникновения ОМЛ сохранялся на протяжении 1980 гг. в группе подвергшихся воздействию наиболее высоких доз радиации. Уровень RR при ОЛЛ относительно ХМЛ был равен 7,42, что служит статистическим подтверждением того, что избыточное возникновение ОЛЛ сохранялось в 1980 гг.

Данные о рисках возникновения ОЛЛ, ХМЛ и других форм лейкозов по сравнению с ОМЛ при действии разных уровней радиации на протяжении 1945–1980 гг., полученные Tomonaga с соавт. [9], представлены в табл. 3.1.

Tomonaga с соавт. [9] приведены данные об относительных рисках возникновения лейкозов, связанных с возрастом пострадавших в момент атомной бомбардировки. Было проведено сравнение частоты каждой из форм лейкозов, диагностированных у больных в возрасте 16–35 лет и у

Таблица 3.1

**Соотношение относительных рисков (А) возникновения ОЛЛ, ХМЛ и других форм лейкозов по сравнению с подобными же эффектами ОМЛ при воздействии радиации** [9]

| Формы лейкозов (Б) | Уровень радиации (мГр) | Период времени (годы) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1945-50 | 1951-55 | 1956-60 | 1961-65 | 1966-70 | 1971-75 | 1976-80 |
| ОЛЛ | 0 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| | 1–49 | 10,92** | 7,49** | 5,14** | 3,52* | 2,42 | 1,66 | 1,14 |
| | 50–499 | 9,99** | 5,82** | 3,39** | 1,97 | 1,15 | 0,67 | 0,39 |
| | 500–1499 | 3,32 | 3,00** | 2,70* | 2,44 | 2,20 | 1,98 | 1,78 |
| | ≥ 1500 | 20,70** | 12,25 | 7,25** | 4,29** | 2,54 | 1,50 | 0,89 |
| ХМЛ | 0 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| | 1–49 | 12,10** | 7,21** | 4,30** | 2,56* | 1,53 | 0,91 | 0,54 |
| | 50–499 | 6,91** | 5,82** | 4,90** | 4,12** | 3,47** | 2,92* | 2,46 |
| | 500–1499 | 9,88** | 6,97** | 4,92** | 3,47** | 2,45 | 1,73 | 1,22 |
| | ≥ 1500 | 11,68** | 5,47** | 2,56** | 1,20 | 0,56 | 0,26 | 0,12* |
| Другие | 0 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| | 1–49 | 0,14 | 0,20 | 0,30 | 0,45 | 0,67 | 1,00 | 1,49 |
| | 50–499 | 0,14 | 0,24 | 0,42 | 0,74 | 1,29 | 2,26 | 3,96 |
| | 500–1499 | 2,44 | 1,52 | 0,95 | 0,59 | 0,37 | 0,23 | 0,14 |
| | ≥ 1500 | 2,03 | 1,43 | 1,01 | 0,71 | 0,50 | 0,35 | 0,25 |

*Примечания*: Другие – включает Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых и другие формы лейкозов. А — риск различных форм лейкозов при данном уровне радиационного воздействия относительного риска в интактной группе, разделенный на соответствующий относительный риск для ОМЛ; показатели относительного риска < 1 свидетельствуют о большем влиянии данного уровня радиации на риск ОМЛ. Б — включая миелодиспластические синдромы. *$p<0,10$; ** $p<0,05$.

пациентов в группе старше 35 лет относительно показателей в наиболее молодой возрастной группе (0–15 лет). Расчеты показали, что наиболее высокая частота индукции ОЛЛ отмечается у детей, тогда как более высокий уровень возникновения ХМЛ и ОМЛ наблюдается у взрослых (табл. 3.2).

Важные данные были получены при изучении связи между частотой возникновения различных цитологических вариантов (подтипов) ОМЛ и уровнем радиационного воздействия. Распределение вариантов ОМЛ в группах с низким уровнем радиации (0–9 мГр и 10–999 мГр) существенно не отличалось от подобного у населения Японии в целом. В группе получивших наиболее высокие дозы излучения (>1000 мГр), было пять больных (29,4%) с ОМЛ М1, шесть (35,3%) — с ОМЛ М2, четыре (23,6%) — с ОМЛ М4, и по одному (5,9%) с ОМЛ М5 и ОМЛ М6. Не были выявлены пациенты с ОМЛ М3, на основании чего было высказано предположение, что ОМЛ М3 является менее радиогенным, чем ОМЛ М1, М2 и М4. Однако статистические данные оказались недостаточными для подобного заключения ($0,06 < p < 0,12$) [9].

К 1980 г. среди переживших атомную бомбардировку было выявлено 26 случаев миелодиспластических синдромов (МДС), в основном это была рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ). Ранее в LSS они были диагностированы как ОМЛ.

Показатель относительного риска возникновения МДС (RRR) по отношению к ОМЛ был значительно выше 1, что свидетельствует о том, что МДС является более радиогенным, чем ОМЛ ($p=0,04$). Возраст большинства больных МДС во время бомбардировки был выше 20 лет и только в двух случаях менее 20 лет. Заболевание у них возникло после относительно долгого латентного периода.

Таблица 3.2

**Связь относительных рисков, связанных с возрастом пострадавших во время атомной бомбардировки и частотой лейкозов** [9]

| Возраст пострадавших (годы) | ОЛЛ | ХМЛ | Другие формы лейкозов | ОМЛ |
|---|---|---|---|---|
| 0–15 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| 16–35 | 0,40** (0,18; 0,89) | 2,00* (0,96; 4,17) | 1,65 (0,71; 3,55) | 1,00 |
| ≥36 | 0,40** (0,18; 0,89) | 1,93* (0,91; 4,08) | 7,38* (1,16; 6,00) | 1,00 |

*Примечания*: Риск различных форм лейкозов в каждой группе, переживших атомную бомбардировку, относительно риска в категории 0-15 лет, разделенный на соответствующий относительный риск ОМЛ. *$p<0,10$; ** $p<0,05$.

Взаимоотношения между дозой радиации и временем появления начальных признаков заболевания варьировали значительно при различных формах лейкозов. С увеличением дозы сроки возникновения ОЛЛ, ОМЛ и ХМЛ во всех случаях значительно уменьшались. Уровень такого снижения был значительно выше при ОЛЛ и ХМЛ, чем при ОМЛ и заболеваниях, объединенных в группу «другие лейкозы» ($p<0,05$).

Таким образом, статистический анализ данных LSS, основанный на фиксированной когорте переживших атомную бомбардировку, и материалов OCS, базирующихся на учете лейкозов, выявленных в общей популяции населения, позволил получить сходные результаты, касающиеся частоты различных форм лейкозов, их связи с дозой радиации, влияния возраста во время бомбардировки, латентного периода развития и распределения во времени повышенных рисков.

Основной вывод авторов, сделанный на основе столь масштабного анализа — риск, ассоциированный с воздействием ионизирующей радиации, варьирует значительно при основных формах лейкозов. В этом плане анализ суммарного риска возникновения лейкозов (при суммировании всех форм заболевания) может ввести в заблуждение. Связь с дозой, возрастом во время бомбардировки, в меньшей мере с полом, длительностью латентного периода должны рассматриваться с учетом отдельных форм лейкозов.

Авторы [9] справедливо полагали, что ценность полученных ими данных повысилась бы при проведении работы по реклассификации гемобластозов, что позволило бы рассмотреть лейкозы, индуцированные радиацией при взрыве атомных бомб, в свете современных знаний о формах лейкозов человека.

Из трех основных форм лейкозов, ассоциированных с воздействием радиации, более высокий относительный риск возникновения (ERR) по сравнению с ОМЛ наблюдался при ОЛЛ и ХМЛ (по крайней мере, у мужчин). Он характеризовался линейной беспороговой дозозависимостью, при этом первоначальный высокий риск сменялся постепенным снижением. В отличие от этого, дозозависимость при ОМЛ была нелинейной. Несмотря на эти различия, полученные исследователями данные свидетельствовали о существовании определяемых избыточных рисков возникновения всех форм лейкозов при дозах ниже 0,5 Гр. Данные OCS не во всем показали существование подобных же избыточных рисков при ОЛЛ и ХМЛ даже в группах с наименьшими дозами облучения (<50 мГр).

Данные LSS не во всем соответствуют результатам OCS, риски при этих очень малых дозах были намного ниже в последнем исследовании. В этой связи авторы воздерживаются от формулировки окончательного вывода о роли чрезвычайно малых доз изучения в индукции лейкозов. К сожалению, число наблюдений в LSS, представляющихся достаточным

для статистического анализа общего количества злокачественных новообразований, слишком мало для изучения таких относительно редких заболеваний, как лейкозы. Соответственно, как полагают Tomonaga с соавт. [9], существование пороговой дозы при индукции лейкозов человека пока твердо не установлено. Если же она существует, то должна быть меньше 0,5 Гр при всех формах лейкозов.

Риск возникновения ОМЛ уменьшается со временем у самых молодых по возрасту переживших атомную бомбардировку и остается стабильным или, возможно, даже увеличивается на протяжении десятилетий у лиц старшего возраста. Это находится в резком контрасте с ранним возникновением и постепенном уменьшении рисков при ОЛЛ и ХМЛ в группе лиц, подвергшихся воздействию радиации в детском возрасте. Латентный период при всех формах лейкозов несомненно зависит от дозы радиации. В то же время при ОМЛ он в значительной степени более долгий по сравнению с ОЛЛ и ХМЛ. Это может быть отражением различий в самом процессе лейкемогенеза, приводящем к возникновению той или иной формы лейкоза. Время возникновения ОМЛ у подвергшихся воздействию радиации в зрелом возрасте соответствует тому, когда отмечается наиболее высокая частота солидных опухолей у переживших атомную бомбардировку.

Исследования по реклассификации лейкозов в группе OCS показали, что не было особых трудностей в систематизации онкогематологических заболеваний у переживших атомную бомбардировку в соответствии с новыми системами классификации, прежде всего ФАБ. Морфологические признаки лейкемических клеток при ОМЛ и ОЛЛ в группах, подвергшихся воздействию высоких доз радиации, были сходными с наблюдавшимися при соответствующих формах лейкозов, возникших *de novo* (спонтанных) в популяциях, не подвергшихся воздействию ионизирующих излучений и в целом у населения Японии. То же касается МДС (главным образом РАИБ), не отличавшихся от развившихся *de novo*. Следует учесть, что в многочисленных публикациях, посвященных вторичным, связанным с действием терапии лейкозам/МДС, которые, наряду с радиационно-ассоциированными, могут рассматриваться как еще один пример лейкозов несомненной этиологии (противоопухолевые препараты), есть указания на их отличия (по клиническим и морфологическим признакам) от лейкозов, возникающих *de novo* [10].

Следует также подчеркнуть, что среди лейкозов, связанных с действием терапии, ХМЛ и ОЛЛ встречаются крайне редко. Как считают исследователи [9], в этом плане лейкозы, индуцированные у лиц, переживших атомную бомбардировку, в результате масштабного однократного облучения, по цитоморфологическим признакам ближе к спонтанно возникающим лейкозам.

Примером может служить ОЛЛ, возникший преимущественно у подвергшихся воздействию радиации в результате взрыва атомных бомб в детском возрасте. В этой группе наблюдался также избыточный риск возникновения ОМЛ и ХМЛ, но он был не столь выраженным как для ОЛЛ. ОЛЛ, как правило, является доминирующей формой лейкозов, возникающих de novo в детском возрасте (до 80%) [11]. Эта специфически связанная с возрастом тенденция часто воспроизводилась в ранние сроки после бомбардировки в группе облученных в детском возрасте. Этот факт можно рассматривать как доказательство того, что действие радиации при взрыве атомных бомб оказывало усиливающий эффект на лейкемогенез при ОЛЛ. Для подтверждения этой гипотезы, по мнению исследователей [9], в связи с появлением новых данных о молекулярной и иммунофенотипической гетерогенности ОЛЛ, необходимо изучение приготовленных при аутопсии парафиновых блоков костного мозга.

При этом особое внимание должно быть уделено реаранжировке гена *BCR/ABL*. Это позволит уточнить, не обнаруживается ли эта аномалия при ОЛЛ у детей, подвергшихся воздействию радиации во время атомной бомбардировки. Как известно, транслокация *BCR/ABL* отсутствует при ОЛЛ развившимся *de novo* у детей, и определяется у 25–30% взрослых пациентов с ОЛЛ [12].

Ряд важных вопросов возникает также в связи с длительным латентным периодом при индукции ОМЛ и МДС и, безусловно, повышенным риском их возникновения в группе взрослых людей, подвергшихся облучению при взрыве атомных бомб. Как полагают Tomonaga с соавт. [9], очень трудно объяснить столь длительный латентный период развития ОМЛ только одним (разовым) генетическим событием, индуцированным радиацией. Имеются несомненные доказательства повреждения хромосом в полипотентных гемопоэтических стволовых клетках (ПГСК) у получивших значительные дозы радиации. Следует предполагать, что в сохранившихся на протяжении многих лет после облучения стволовых клетках происходят многоэтапные события, приводящие к их трансформации в лейкемические.

Значительный вклад в изучение радиационных лейкозов был внесен Finch (США), который на протяжении многих десятилетий занимался изучением отдаленных последствий взрывов атомных бомб в Японии и аварии на Чернобыльской АЭС [8]. По его мнению, существуют значительные различия в рисках возникновения различных форм радиационно-индуцированных лейкозов. При рассмотрении этих вопросов крайне важным является анализ качественных и количественных особенностей радиационного воздействия и наследственных факторов. Основное внимание должно быть также уделено изучению латентного периода возникновения заболевания, времени появления пиков частоты различных форм лейкозов, их клиническим особенностям, форме кривых

«доза-эффект» (с учетом дозы на клетки костного мозга) и изменениям показателей риска в течение времени после облучения.

В программной статье «Лейкозы: уроки на основе опыта Японии» Finch [8] попытался дать ответ на эти вопросы на основе данных, которыми к тому времени располагали исследователи.

Автор цитирует результаты исследований Shimizu, Kato, Shull [13], основанные на анализе 202 случаев смертей от лейкозов в период 1950–1985 гг. среди 76 000 лиц, переживших атомную бомбардировку с установленной дозой радиационного воздействия. В течение указанного периода на долю лейкозов приходилось 20% избытка смертей от всех онкологических заболеваний, вызванных действием ионизирующей радиации. Проведенный одновременно Finch анализ частоты лейкозов включал 231 случай заболевания в период 1950–1987 гг. в группе из 86 000 человек, у которых также была установлена полученная ими доза облучения. Почти у половины их них доза облучения костного мозга составила 0,005 Зв или менее [14]. В обоих исследованиях выделение различных форм лейкозов было проведено в соответствии с Международной классификацией заболеваний 9-го пересмотра (ICD-9). Проводился также дополнительный анализ основных форм лейкозов у жителей Хиросимы и Нагасаки в период с 1945 по 1980 г. с использованием ФАБ-классификации [15, 16].

В целом анализ касался 493 случаев лейкозов, включая 177 из LSS. Была установлена тесная связь между показателями рисков смертности и частоты радиационных лейкозов при всех основных формах изученных онкогематологических заболеваний [17]. В среднем избыточный относительный риск в течение периода около 35 лет для населения, у которого доза облучения костного мозга составляла до 1 Зв, был около пяти. Избыточный абсолютный риск при дозе на костный мозг 104 чел-лет Зв был около 2,8.

Изучение заболеваемости и смертности от лейкозов у переживших атомную бомбардировку позволило получить важную информацию, касающуюся влияния возраста во время воздействия и изменений показателей риска с течением времени после облучения [6, 13]. Относительный риск смертности от лейкозов в пересчете на 1 Гр воздействия для облученных обоего пола и всех возрастов спустя 5–10 лет после облучения был равен 12. Спустя 25 лет он уменьшался почти вдвое, но сохранялся на протяжении последующих 20–25 лет. Увеличенный относительный риск возникновения лейкозов, сохранявшийся на протяжении 1981–1985 гг., наблюдался только у лиц, подвергшихся воздействию радиации в возрасте от 30 до 49 лет [13]. Абсолютный риск смертности от лейкозов при облучении в любом возрасте в целом был несколько выше у мужчин, чем у женщин. Некоторое превышение показателей смертности отмечалось у подвергшихся действию радиации в возрасте до 10 лет. Более низкие

показатели риска у представителей женского и мужского пола наблюдались в группе облученных в возрасте 10–19 лет, оставаясь несколько повышенным или прогрессивно увеличиваясь у лиц, подвергшихся облучению в более позднем периоде жизни [13].

По мнению Finch [8], опыт Хиросимы и Нагасаки свидетельствует, что возникновение различных форм радиационно-индуцированных лейкозов зависит от многих факторов, к которым, помимо уже упоминавшихся, относятся и другие, в том числе недостаточно изученные неблагоприятные факторы внешней среды. По этой причине при анализе риска возникновения радиационных лейкозов без учета формы заболевания и ряда модифицирующих факторов может быть получена недостаточно полная информация. Так, по данным, цитируемым автором, около 60% лейкозов у облученных мужчин представлены ОЛЛ или ХМЛ.У женщин в возрасте до 40 лет, напротив, частым является ОМЛ и только в последующие годы несколько более часто встречаются ОЛЛ и ХМЛ.

Как было установлено Preston et al. [6], абсолютный и относительный риск радиационно-индуцированных лейкозов варьирует при различных формах заболевания. Наиболее высокий избыточный абсолютный риск был отмечен при ОМЛ — 1,1. При ХМЛ он составлял 0,9, и при ОЛЛ — 0,6 случаев на $10^4$ *PYSv*. Наиболее высокий относительный риск был при ОЛЛ — 9,1, при ХМЛ он составлял 6,2, и при ОМЛ — 3,3 в пересчете на 1 Зв. Наиболее высокие показатели абсолютного риска при ОМЛ и ОЛЛ, в отличие от ХМЛ, отмечены при облучении в молодом возрасте. Относительный риск развития заболевания при всех формах лейкозов уменьшался с течение времени после облучения со скоростью около 6,5% в год. В то же время, скорость уменьшения относительного риска возникновения ОЛЛ ежегодно уменьшалась на 14%. Риск возникновения ОМЛ быстро уменьшался у подвергавшихся воздействию радиации в молодом возрасте и оставался постоянным или увеличивался у облученных лиц старшего возраста. Частота ХМЛ быстро уменьшалась в раннем периоде после облучения у мужчин, а у женщин избыточный риск развития заболевания сохранялся на протяжении длительного периода времени.

Существуют несомненные отличия характерных радиационных рисков для различных форм лейкозов. Для ОЛЛ и ХМЛ они составляют соответственно 70% и 62% [6]. В отличие от этого, соответствующий показатель риска для ОМЛ составляет только около 46%.

У жителей Хиросимы и Нагасаки не было выявлено каких-либо новых форм радиационно-индуцированных лейкозов. Реклассификация в соответствии с системой ФАБ позволила подтвердить наличие более высокого относительного риска возникновения ОЛЛ и ХМЛ, чем ОМЛ [12]. Важным аспектом реклассификации лейкозов у жителей Нагасаки стало установление того, что случаи, ранее классифицировавшиеся как

атипический хронический лимфолейкоз или лимфосаркомноклеточный лейкоз, были идентифицированы как Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых [12, 18]. Проведенные исследования не подтвердили существования радиационного риска возникновения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых [12].

При изучении частоты лейкозов в группе LSS получены данные о увеличении риска возникновения заболевания при дозе радиационного воздействия ниже 0,5 Гр. Эти данные рассматриваются как одно из доказательств отсутствия порогового уровня канцерогенного действия ионизирующей радиации.

Риск возникновения лейкозов и других форм опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей постоянно находился в центре внимания исследователей RERF.

**Частота гемобластозов в Японии спустя 55 лет после бомбардировки и в последующие годы**

Одним из наиболее полных был анализ влияния ионизирующей радиации на частоту возникновения лейкозов в целом, так и отдельных форм гемобластозов, охватывающий период 1950–1987 гг., представленный Preston с соавт. [6]. В последующем этот анализ был дополнен новыми случаями лейкозов в когорте LSS, возникшими в период с 1987 по 2001 г. [19]. Он основывался на данных Регистра лейкозов и Регистра опухолей (1950–2001 гг.) о частоте лейкозов в когорте из 113 011 человек, подвергшихся воздействию радиации в результате взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки, у которых была установлена доза облучения. Был проведен детальный анализ избыточного риска развития основных форм лейкозов, за исключением ХЛЛ и Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых. В частности, на протяжении 55-летнего периода изучалось влияние дозы полученной радиации, пола, возраста пациентов в момент облучения, времени, прошедшего со времени радиационного воздействия, на избыточный абсолютный риск (EAR) и избыточный относительный риск (ERR) развития ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и множественной миеломы [19].

Изученная авторами когорта включала 93 741 жителя Хиросимы и Нагасаки, находившихся во время бомбардировки в пределах до 10 км от эпицентра взрыва и оставшихся в живых на 1 октября 1950 г. В когорту LSS вошли также 26 580 жителей Хиросимы и Нагасаки, находившихся в момент бомбардировки вне указанных городов. Почти 60% членов когорты LSS составили женщины и 41% лица, возраст которых во время бомбардировки был менее 20 лет. В живых к моменту окончания исследования (31 декабря 2001 г.) оставалось еще 43% членов когорты.

Диагноз той или иной формы лейкоза устанавливался на основе консенсуса, по крайней мере, двумя гематологами. Изучались мазки

крови и костного мозга, анализировались клинические признаки и данные лабораторных исследований. У 60% пациентов при проведении диагностических исследований в основном использовалась ФАБ-классификация [15]. В течение периода исследований учитывались изменения, происходившие в классификации гемобластозов (особенно это касалось миелоидных лейкозов). При определении дозы облучения применялась последняя система дозиметрии (DS02), в соответствии с которой к категории с наименьшей дозой облучения были отнесены лица, у которых доза на костный мозг составила менее 5 мГр.

Всего в когорте из 113011 участников LSS с 1950 по 2001 г. было зарегистрировано 1215 больных с гемобластозами, из которых 944 удовлетворяли требованиям для последующего анализа с учетом дозы облучения. Почти у 40% отобранных диагноз онкогематологического заболевания был установлен после 1987 г. [19].

В группу из 944 больных вошли 312 пациентов с различными формами лейкозов (кроме ХЛЛ и Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых): 176 (56,4%) с ОМЛ, 75 (24,0%) — с ХМЛ, 43 (13,8%) — с ОЛЛ и 18 (5,8%) — с другими разновидностями лейкозов. Различные формы неходжкинских лимфом были диагностированы у 402 (42,6%) пациентов, лимфома Ходжкина — у 35 (3,7%) и множественная миелома у 136 (14,4%).

Чрезвычайно низкой, как и у населения Японии в целом, была частота ХЛЛ. Следует отметить, что это дало основание авторам более ранних работ считать, что ХЛЛ не относится к числу радиационно-индуцированных. И только позднее появились исследования, в которых был установлен риск возникновения ХЛЛ, связанный с действием ионизирующей радиации [20, 21].

Hsu et al. [19] были проанализированы 312 случаев развития различных форм лейкозов (за исключением ХЛЛ и Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых). При использовании простой постоянной во времени линейной модели ERR была установлена статистически значимая ($p<0,001$) связь доза-эффект и показано, что около 94,1% из 312 случаев лейкозов были ассоциированы с действием радиации. В когорте из 192 обследованных с дозой воздействия, превышающей 5 мГр, избыток радиационно-ассоциированных лейкозов составлял около 49%.

Было установлено, что показатели ERR определялись возрастом пациентов в момент выявления заболевания ($P<0,001$), возрастом в момент облучения ($p=0,01$) и временем, прошедшем с момента радиационного воздействия.

Избыточный абсолютный риск возникновения указанных выше форм лейкозов, по мнению авторов, может быть также описан с помощью линейно-квадратической EAR модели, согласно которой избыточный уровень радиационно-ассоциированных лейкозов зависит от возраста в момент развития заболевания ($p<0,001$), возраста в момент воздействия

($p<0,001$) и города, в котором находились облученные ($p=0,03$). Была проанализирована также связь между возрастом в момент радиационного воздействия и частотой возникновения лейкозов в различные 5-летние и 10-летние временные периоды, начиная с 1950–1955 гг. и заканчивая 1990–2001 гг. Наиболее высокие показатели ERR отмечены в двух наиболее ранних периодах. Однако даже в последние 12 лет (1990–2001 гг.), или спустя 45–55 лет после облучения, риск возникновения радиационно-ассоциированных лейкозов в пересчете на 1 Гр был в два раза выше исходного.

Несомненные доказательства связи между дозой облучения ($p<0,001$) и возникновением заболевания были получены при изучении в когорте LSS 176 случаев острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), включая 42 случая заболевания, которые были диагностированы после 1987г года.

Показатели относительного и абсолютного риска возникновения ОЛЛ (ERR и EAR) заметно уменьшались с течением времени пропорционально возрасту в момент облучения ($p<0,001$). Одновременно полученные авторами данные свидетельствуют о том, что дозозависимые риски могут сохраняться на протяжении многих лет после радиационного воздействия.

В группе входивших в когорту LSS 75 больных с хроническим миелолейкозом (у 13 из них заболевание было диагностировано после 1987 года) также была установлена статистически значимая ($p<0,001$) линейная связь доза-эффект. Показатели ERR снижались значительно пропорционально времени, прошедшего с момента радиационного воздействия.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), как уже отмечалось, редко диагностируется в Японии. В сообщении Hsu et al. [19] были проанализированы 10 случаев ХЛЛ и 2 случая волосатоклеточного лейкоза. При этом была установлена значительная линейная зависимость доза-эффект, что свидетельствует, что риск возникновения ХЛЛ может увеличиваться при более высоких дозах облучения ($p<0,05$).

При изучении 437 больных опухолями лимфоидной ткани (402 с неходжкинскими лимфомами и 35 — с лимфомой Ходжкина), у 143 из которых диагноз заболевания был установлен после 1987 года, при использовании простой линейной модели доза-эффект был установлен повышенный относительный риск возникновения заболевания (ERR/Гр) только у мужчин.

При анализе 181 случая множественной миеломы авторы пришли к заключению об отсутствии доказательств статистически значимого избыточного риска возникновения заболевания у лиц, переживших атомную бомбардировку.

Не было установлено влияния радиации на возникновение Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, составлявшего в когорте LSS в

Нагасаки 63,6% всех форм гемобластозов. Данное заболевание, считающееся эндемическим, связывают с высокой частотой HTLV-1 инфекции в регионе.

В результате выполненных исследований Hsu et al. [19] пришли к заключению, что изучение рисков возникновения отдельных клеточно-специфических типов лейкозов и того, как они модифицируются с учетом возраста в момент воздействия радиации и времени, прошедшего после облучения, представляется более важным для изучения биологических механизмов радиационно-ассоциированного лейкемогенеза, чем исследование гетерогенных групп, представленных комбинацией нескольких форм лейкозов. Были установлены существенные различия в избыточном риске возникновения различных форм лейкозов. Как уже отмечалось, показатели избыточного риска возникновения ОМЛ имели тенденцию к увеличению с увеличением сроков после облучения у подвергшихся воздействию радиации в зрелом возрасте, тогда как избыточные уровни ОЛЛ и ХМЛ имели тенденцию к уменьшению с течением времени. Связанный с действием радиации риск развития ХМЛ уменьшался с учетом возраста и времени, прошедшего с момента облучения, а избыточный риск возникновения ОЛЛ уменьшался с течением времени и не варьировал ни с возрастом в момент радиационного воздействия, ни с прошедшим после этого периодом времени. Характер распределения во времени избыточных случаев ОЛЛ и ХМЛ существенно отличался от наблюдавшегося при ОМЛ.

Избыточное число случаев ОЛЛ и ХМЛ, являющихся наиболее частыми формами радиационно-ассоциированных лейкозов, составляло почти 75% всех избыточных случаев гемобластозов в первые 5–10 лет после бомбардировки. В этот период оно значительно превышало риск возникновения ОМЛ, но с течением времени существенно уменьшалось. По мере старения членов когорты преобладающей формой радиационно-ассоциированных лейкозов становился ОМЛ. На его долю в последние 15 лет приходилось свыше 80% избыточных случаев лейкозов.

Можно предположить, что развитие лейкозов связано со специфическими транслокациями, вызванными облучением. Однако спонтанные транслокации, специфические для ОЛЛ, являются намного более частными, чем у больных ОМЛ, имеющих транслокации. Кроме того, индуцированные радиацией повреждения ДНК в геноме являются достаточно случайными. Основываясь на этих наблюдениях Nakamura [22] выдвинул предположение, что связанный с действием радиации риск развития ОЛЛ в популяции присущ исключительно небольшому числу предрасположенных лиц, у которых происходит накопление несущих транслокации пре-ОЛЛ клеток. Автор считает, что короткий латентный период развития радиационно-ассоциированного ОЛЛ в молодом возрасте обусловлен небольшим количеством событий, необходимых

для превращения пре-ОЛЛ клеток, имеющихся у новорожденных, в окончательный злокачественный процесс. Хотя ХМЛ встречается преимущественно у взрослых, характер риска возникновения данной формы лейкоза подобен ОЛЛ. Наличие слитного гена *BCR/ABL* тесно связано с ХМЛ, но он может выявляться и у отдельных представителей населения в целом [23]. Возможно, что для превращения имеющих транслокации пре-лейкемических клеток в неопластические требуется совсем немного дополнительных мутаций. По мнению Nakamura, это возможно с помощью двух разных механизмов. Один из них действует при развитии ОМЛ в молодом возрасте, который распространяется подобно ОЛЛ, а другой — при подтипах ОМЛ без транслокаций, который, подобно солидным опухолям, превалирует в среднем и пожилом возрасте, при котором процесс развития лейкоза является многостадийным. Характер распределения во времени трех основных форм лейкозов, по данным Hsu et al. [19], в целом согласуется с выдвинутой гипотезой.

Доказательства влияния радиации на риск возникновения других форм лейкозов не столь убедительны. Не получены результаты, подтверждающие влияние радиации или связи с дозой облучения на возникновение лимфомы Ходжкина и множественной миеломы. В то же время установлен значительный риск увеличения частоты радиационно-ассоциированных неходжкинских лимфом у мужчин при отсутствии подобного эффекта у женщин. Об этом свидетельствует анализ частоты опухолей лимфоидной ткани указанного типа [6] и показатели смертности от неходжкинских лимфом в когорте LSS [24]. При анализе смертности Richardson et al. [24], использовавшие модель ERR, показали, что у мужчин, возраст которых во время атомной бомбардировки составлял от 15 до 64 лет, наиболее выраженная степень ассоциации отмечалась через 35 и более лет после радиационного воздействия.

Имеются некоторые расхождения между ранними публикациями [6] и последующими сообщениями, касающиеся частоты заболеваемости и смертности от множественной миеломы. Не удалось установить статистически значимых показателей ERR ($p=0,12$) или EAR ($p=0,3$), связанных с дозой радиации. Это положение нашло подтверждение в полученных Ozawa et al. [25] в 2012 г. данных о смертности от множественной миеломы в когорте участников LSS.

Результаты исследований, проведенных у пострадавших от атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки, казалось бы, указывают на уменьшение избыточных рисков возникновения гемобластозов, связанных с действием радиации. Однако проведенный в последние годы наиболее полный анализ [19], включающий информацию о случаях онкогематологических заболеваний спустя 43–56 лет после воздействия, проливает новый свет на устойчивую природу риска возникновения лейкозов. Представляется, в частности, что избыточный риск возникновения

ОМЛ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, сохраняется на протяжении всей жизни. К моменту завершения проведенного Hsu et al. [19] исследования в живых оставалось около 40% членов когорты LSS, большинство из которых подверглись действию радиации в детском возрасте. Авторы считают, что продолжение исследований с привлечением методов аналитической эпидемиологии позволит получить новые данные о влиянии ионизирующей радиации на возникновение лейкозов и других опухолей кроветворной и лимфоидной тканей.

**Смертность от лейкозов лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии**

Первый сравнительный отчет о смертности от лейкозов с учетом формы заболевания на основе изучения когорты участников LSS был представлен Richardson et al. [28]. Анализ включал 310 случаев гибели от лейкозов в период с 1950 по 2000 г. в когорте LSS, включавшей 86 611 человек. До этого, в публикациях, касавшихся смертности среди членов когорты LSS, рассматривались лейкозы в целом без выделения их отдельных типов и вариантов [26, 27]. Авторами публикации было установлено, что из упомянутых 310 случаев смерти от лейкозов 103 должны рассматриваться как избыточные, связанные с действием радиации.

ОМЛ явился причиной смерти 124 человек, пострадавших в результате взрыва атомных бомб (среди них не было умерших в возрасте 5–9 лет). Установлена статистически значимая связь между смертностью от ОМЛ и дозой облучения костного мозга. Наблюдение на протяжении более 20 лет показало, что показатели избыточного относительного риска (ERR) на 1 Гр для смертности от ОМЛ зависели от возраста в момент облучения и периода времени, прошедшего после радиационного воздействия. В соответствии с использованной авторами моделью примерно 38 (30,6%) из 124 смертей от ОМЛ были связаны с действием радиации.

58 смертей членов когорты LSS были вызваны ХМЛ. Связь доза-эффект была установлена при использовании линейной модели расчета ERR. Соотношение ERR/Гр для смертей от ХМЛ было постоянным и не зависело от времени, прошедшего со времени радиационного воздействия. К числу избыточных, связанных с действием радиации, по расчетам авторов, должно быть отнесено примерно 25 (41,7%) из 58 смертей от ХМЛ.

С ОЛЛ была связана смерть 19 членов когорты LSS (в том числе только у двух из Нагасаки). Рассчитанная в соответствии с линейной моделью связь доза-эффект была статистически значимой. Соотношение ERR/Гр было постоянным, независящим от возраста, в котором произошло облучение, и периода времени после радиационного воздействия.

При изучении Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых не была установлена связь смертности больных с дозой радиации.

Результаты проведенных Richardson et al. [28] исследований свидетельствуют, что 34% смертей от лейкозов членов когорты LSS, у которых доза радиации на костный мозг превысила 0,005Гр, должны считаться избыточными, радиационно-ассоциированными. Большинство избыточных смертей от лейкозов вызвано ОМЛ.

В целом, изучение когорты участников LSS показывает постоянное влияние на протяжении 50 лет радиации, связанной с атомными бомбардировками Хиросимы и Нагасаки, на смертность от ОМЛ, ОЛЛ и ХМЛ.

Раннее возникновение лейкозов (или лейкозов с коротким латентным периодом) может наблюдаться у лиц, предрасположенных к развитию заболевания, при наличии спонтанно возникающего клона прелейкемических клеток. Напротив, позднее развитие лейкозов, спустя десятилетия после облучения, может быть в меньшей степени связано с распространением клона прелейкемических клеток и в большей степени с многоэтапной индукцией неоплатистического процесса, характерной для солидных опухолей.

Анализируя результаты эпидемиологических исследований, проводившихся у лиц, переживших атомную бомбардировку, следует отметить соответствие заболеваемости и смертности от лейкозов дозе радиации, повышение частоты онкогематологических заболеваний при уменьшении возраста, в котором произошло облучение. Установлено, что лейкозы чаще всего выявлялись через 7–8 лет после одномоментного действия ионизирующей радиации. По данным Kamada [29,30] соотношение ОМЛ и ХМЛ составляло приблизительно 2,6:1, а ОМЛ и ОЛЛ — 3,3:1.

К числу характерных клинических признаков лейкозов у пострадавших в результате атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки, по мнению автора, можно отнести то, что нередко в крови пациентов обнаруживались немногочисленные бластные клетки (алейкемическая лейкемия) при значительном их содержании в пунктатах костного мозга. Манифестации заболевания в ряде случаев предшествовали состояния, относимые к предлейкемическим — стойкая анемия, миелодиспластический синдром (рефрактерная анемия).

Рассматривая возможные механизмы радиационного лейкемогенеза, Kamada [30] подчеркивает, что при длительном обследовании у лиц, переживших атомную бомбардировку, наблюдались хромосомные аберрации в клетках костного мозга, в первую очередь, в полипотентных гемопоэтических стволовых клетках, в Т- и В-лимфоцитах периферической крови. В поврежденных клетках накапливались последствия генетической нестабильности, обусловленной повышенной частотой дупликации и сегментной прыжковой транслокации (СПТ) специфических групп генов, таких как *BCR*, *ABL*, *MLL* и *AML1*, что, вероятно, играет важную роль в развитии радиационных лейкозов. Kamada подчер-

кивает, что СПТ не наблюдается при спонтанно развившихся лейкозах, имеющих специфические транслокации хромосом (например, t(8;21), t(15;17) и др.).

При молекулярно-биологическом исследовании у 17 больных лейкозом лиц, переживших атомную бомбардировку, частота мутаций гена *RAS* составила 11,5%, а у 19 необлученных — 35%. Разница между двумя группами была близка к достоверной ($p<0,07$). В обоих группах в *N-RAS* имелся мутантный кодон (N12, N16).

Сравнение частоты транслокации генов *MLL* у 28 больных ОМЛ, переживших атомную бомбардировку (13 случаев с полученной дозой 1 Зв и 15 — с дозой 0,01–0,99 Зв) и 268 необлучавшихся пациентов показало, что мутации гена *MLL* (в случаях с аномалией 11q23) не выявлялись в первой группе и были обнаружены у 66,6% больных, ранее не подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации.

При выявлении аномалий в повторяющихся последовательностях с использованием 10 микросателлитных маркеров на супрессорные гены *TP53* (17p13), *WT1* (11q13), *P16* (9p21), *IRF1* (5q23), *BRCA1* (17q21), репаративные гены *hMLH1* (3q21) и *hMSH3* (5q11), ген *c-MYC* (8q24) и гены врожденных аномалий *DM* (17q13) и *BAT40* (1p13) при лейкозах у лиц, пострадавших в результате атомной бомбардировки, была выявлена значительная генетическая нестабильность (84,6% по сравнению с 8,3% у необлучавшихся ($p<0,05$) [31].

При хроническом миелолейкозе, который чаще выявляется через 5–8 лет после облучения, в хронической фазе заболевания и в стадии бластного криза (7 больных с дозой облучения 2 Зв и более 28 — с дозой 0,01–2,0 Зв во всех случаях, как и у 167 необлучавшихся пациентов была обнаружена Филадельфийская хромосома (транслокация между хромосомами 9 и 22) [30]. Помимо этого, только у больных, находившихся в пределах 700 м от эпицентра взрыва (доза 1,5 Зв), была выявлена транслокация t(3;8), считающаяся аномалией, которая вызывается действием радиации.

Мутации гена *RAS* были выявлены у 12,5% пациентов, переживших атомную бомбардировку, и у 11,4% необлученных (различия статистически незначимы).

Возникновение различных форм лейкозов в Японии, таким образом, несомненно связано со сложной природой хромосомных аберраций, возникающих при действии радиации [30, 32, 33].

Источником возникновения лейкозов после воздействия ионизирующей радиации, по мнению А.И. Свирновского [32], могут быть как стволовые кроветворные клетки и клетки-предшественники, несущие соответствующие знаки в виде стабильных аберраций или мутаций в процессе трансформации, так и клетки, лейкемогенный потенциал которых не обусловлен непосредственным действием на них радиации,

а реализуется в результате возникающих при этом нарушений межклеточных взаимодействий.

Следует признать, что пока надежные маркеры радиационных лейкозов не установлены [9, 34], и для доказательства связи возникновения тех или иных форм лейкозов с облучением продолжают использоваться результаты аналитических эпидемиологических исследований об увеличении числа случаев заболевания у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Effects of A-bomb radiation on the human body. Shigenatsu I, Ito Ch, Kamada N, Akiyana M, Sasaki H, eds. Tokyo: Harward Acad Publ, 1995. 419 p.
2. **Folley JH, Borges W, Yamawaki T.** Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Am J Med 1952; **13** (3): 311-321.
3. **Shigenatsu I, Ito Ch, Kamada N**. Overview. In: Effects of A-bomb radiation on the human body. Shigenatsu I, Ito Ch, Kamada N, Akiyana M, Sasaki H, eds. Tokyo: Harward Acad Publ, 1995: 3-23.
4. **Ichimaru M, Ishimaru T, Belsky JL.** Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950–71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. J Radiat Res 1978; **19** (3): 262-282.
5. **Ichimaru M, Tomonaga M, Amenomori T, Matsuo T.** Atomic bomb and leukemia. J Radiat Res 1991; **32** (Suppl): 162-167.
6. **Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. Radiat Res 1994; **137** (2 Suppl): S68-S97.
7. **Lewis EB.** Leukemia and ionizing radiation. Science 1957; **125** (3255): 965-972.
8. **Finch SC.** Leukemia: lessons from the Japanese experience. Stem Cells 1997; **15** (Suppl 2): 135-139.
9. **Tomonaga M, Nonaka H, Matsuo T.** Atomic bomb irradiation and human leukemias. In: Nagasaki Symposium Radiation and Human Health. Nagataki S, Yamashita S, eds. Amsterdam: Elsevier, 1996: 197-215.
10. **Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD.** Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. Blood 1985; **65** (6): 1364-1372.
11. **Greaves MF, Alexander FE.** An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? Leukemia 1993; **7** (3): 349-360.
12. **Cline MJ.** The molecular basis of leukemia. N Engl J Med 1994; **330** (5): 328-336.
13. **Shimizu Y, Kato H, Schull WJ.** Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). Radiat Res 1990; **121** (2): 120-141.
14. **Pierce DA, Preston DL.** Risks from low doses of radiation. Science 1996; **272** (5262): 632-633.
15. **Matsuo T, Tomonaga M, Bennett JM et al.** Reclassification of leukemia among A-bomb survivors in Nagasaki using French-American-British (FAB) classification for acute leukemia. Jpn J Clin Oncol 1988; **18** (2): 91-96.

16. **Tomonaga M, Matsuo T, Carter RL et al.** Differential effects of atomic bomb irradiation in inducing major leukemia types: analyses of open-city cases including the Life Span Study cohort based upon updated diagnostic systems and the Dosimetry System 1986 (DS86). Technical Report No. 9-91, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 1991.
17. **Ron E, Preston DL, Mabuchi K et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. Radiat Res 1994; **137** (2 Suppl): S98-S112.
18. **Finch SC, Hoshino T, Itoga T et al.** Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Blood 1969; **33** (1): 79-86.
19. **Hsu WL, Preston DL, Soda M et al.** The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. Radiat Res 2013; **179** (3): 361-382.
20. **Richardson DB, Wing S, Schroeder J et al.** Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia. Environ Health Perspect 2005; **113** (1): 1-5.
21. **Linet MS, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD et al.** Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. Br J Haematol 2007; **139** (5): 672-686.
22. **Nakamura N.** A hypothesis: radiation-related leukemia is mainly attributable to the small number of people who carry pre-existing clonally expanded preleukemic cells. Radiat Res 2005; **163** (3): 258-265.
23. **Linet MS, Cartwright R.** The Leukemias. In: Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd ed. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. New York: Oxford University Press, 1996: 841-892.
24. **Richardson DB, Sugiyama H, Wing S et al.** Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. Am J Epidemiol 2009; **169** (8): 969-976.
25. **Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A et al.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. Radiat Res 2012; **177** (3): 229-243.
26. **Moloney WC.** Leukemia in survivors of atomic bombing. N Engl J Med 1955; **253** (3): 88-90.
27. **Cullings HM, Fujita S, Funamoto S et al.** Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. Radiat Res 2006; **166** (1 Pt 2): 219-254.
28. **Richardson D, Sugiyama H, Nishi N et al.** Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. Radiat Res. 2009; **172** (3): 368-382.
29. **Kamada N.** Leukemia. In: Effects of A-bomb radiation on the human body. Shigenatsu I, Ito Ch, Kamada N, Akiyana M, Sasaki H, eds. Tokyo: Harward Acad Publ, 1995: 45-54.
30. **Камада Н.** Современная диагностика лейкемий (в том числе радиационных). Нагасаки: NASHIM, 2004. 114 с.
31. **Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP et al.** First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. Am J Epidemiol 2001; **153** (4): 309-318.
32. **Свирновский АИ.** Хромосомные аберрации в лимфоцитах жителей Беларуси после аварии на Чернобыльской АЭС. Гематол трансфузиол 1996, **41** (6): 13-18.
33. **Kodama K, Ozasa K, Okubo T.** Radiation and cancer risk in atomic-bomb survivors. J Radiol Prot 2012; **32** (1): N51-54.
34. **Ichimaru M, Tomonaga M, Amenomori T, Matsuo T**. Atomic bomb and leukemia. J Radiat Res 1991; **32** (Suppl 2): 14-19.

Глава 4.

# ЛЕЙКОЗЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПЫТАНИЯМИ ЯДЕРНОГО ОРУЖИЯ И РАДИАЦИОННЫМИ АВАРИЯМИ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ

**Лейкозы у взрослых и детей и выпадение радиоактивных осадков.** Некоторые исследования касаются возможности развития лейкозов и опухолей у взрослых и детей [1–3], подвергшихся воздействию радиации, связанному с испытаниями ядерного оружия. Максимум испытаний ядерного оружия в атмосфере приходится на 1954–1958 гг. В 1951–1958 гг. только на испытательном полигоне в штате Невада (США) проведено от 96 до 121 взрывов, что привело к выпадению радиоактивных осадков в ряде округов штатов Юта, Невада и Вашингтон [1]. В некоторых зонах суммарная зона внешнего $\gamma$-излучения весной 1953 г. достигала 0,06–0,09 Гр [1]. В наиболее загрязненных округах доза излучения на костный мозг составила в среднем 0,019 Гр [8], а иногда [1] — значительно выше. Испытания в атмосфере прекратились в октябре 1958 г.

Лишь в последнее время названа точная цифра подземных ядерных испытаний, проведенных на полигоне в штате Невада. С 1945 г. США провели 925 таких испытаний атомных взрывных устройств, а не 826, как сообщалось ранее. О 204 взрывах официально ничего не сообщалось, хотя 37 из них сопровождались незапланированными выбросами радиоактивных веществ. Кроме того, еще 48 официально не подтверждавшихся испытаний проведены в Тихом океане («Известия» № 236 от 09.12.1993 г.).

Thomas [3] в исследованиях «случай-контроль», которые проводили с целью установления связи между частотой лейкозов и выпадением радиоактивных осадков в результате ядерных испытаний, учитывал все смерти от лейкозов и опухолей в 1952–1982 гг. среди жителей штата Юта, родившихся в 1958 г. (1177 человек). Ретроспективно определяли возможную полученную дозу каждым человеком. Для сравнения уровней риска использовали те же методы, что и у переживших атомную

бомбардировку в Японии. Контрольную группу составили 5330 человек, умерших от других заболеваний. Превышение риска возникновения различных форм лейкозов над ожидаемым составило 1,08 (0,91–1,27) и 1,69 (1,01–2,84) при дозах на костный мозг соответственно 0,30–0,59 и 0,60–3,0 сГр. Показатели превышения составили 1,33 (0,64–2,76) и 7 (1,90–32,2) при средних и высоких дозах радиации на весь организм [3].

В аналогичном исследовании Machado et a1. [4] при обследовании в 1955–1980 гг. жителей трех юго-западных округов штата Юта также установили повышенный относительный риск смертности от лейкозов у взрослых (1,45) и детей (2,85) в возрасте 0–14 лет. В остальных округах этого штата, если основываться на модели линейной зависимости доза-эффект, с выпадением радиоактивных осадков может быть связано возникновение до 6% лейкозов [5].

В 1980 г. сотрудниками Университета штата Юта (США) [1] были представлены результаты экологического когортного изучения смертности детей от лейкозов. Наиболее высокие относительные показатели были у детей, родившихся в 1951–1958 гг. в местностях с высоким уровнем радиации (2,44), и меньшие (1,28) у жителей населенных пунктов, где уровень выпадения радиоактивных осадков был более низким.

Подобного же рода исследования в штате Юта были проведены Johnson [6] у 4125 лиц, подвергавшихся воздействию высоких доз радиации, и у 781 735 необлученных. В первой группе было установлено значительное увеличение частоты всех опухолей, лейкозов, опухолей костей, рака желудка и молочной железы.

Archer [7] представил данные о значительных различиях в смертности от лейкозов в пяти штатах США, наиболее загрязненных в результате выпадения радиоактивных осадков. Максимум загрязнения поверхностных слоев почвы радиоактивными материалами в США отмечен в 1957 г. и 1962 г. Средняя доза на костный мозг у взрослых в этот период составила 2,29 мГр и у детей — 4,05 мГр. Отмечен рост смертности от миелоидных форм ОЛ у детей в возрасте 5–9 лет: первый пик пришелся на 1962 г., второй — на 1968 г. Уровень смертности от разных форм ОЛ в различных возрастных группах оставался стойко повышенным в 1960–1969 гг. в штатах с высоким содержанием $^{90}Sr$ в продуктах питания и молоке. При установленной средней кумулятивой дозе 4 мГр превышение количества смертей от ОЛ и миелопролиферативных заболеваний над ожидаемым уровнем составило 6,5 на 104 человеко-лет/Гр.

Stevens с соавт. [8] провели эпидемиологическое исследование смертности от лейкозов по типу «случай-контроль». Объектом изучения послужили материалы изучения 1177 людей и 5330 человек, входивших в контрольную группу, родившихся в штате Юта до 1958 г. При оценке результатов учитывали дозы радиации на костный мозг (малая ≤ 2,9 мГр; средняя — 3–5,9 мГр; высокая — 6–30 мГр). Относительный риск при со-

поставлении высоких и малых доз составил 1,7. При изучении свидетельств о смерти лиц, возраст которых во время воздействия был менее 20 лет, показатели относительного риска составили 1,9 при средних дозах и 7,82 при высоких дозах. Таким образом, была установлена значительная зависимость доза-эффект.

Darby, Doll [9] сопоставили частоту ОЛ у детей с уровнем загрязнения среды в результате выпадения радиоактивных осадков в Англии, Уэльсе, Норвегии и Дании. Их выпадение на поверхность почвы возрастало в 1962–1965 гг. и в последующем медленно уменьшалось. В Англии и Уэльсе в этот период наблюдалось увеличение частоты лейкозов на 10%, что связывают с совершенствованием методов диагностики. В Норвегии и Дании в период максимального воздействия ионизирующей радиации на население, связанного с выпадением радиоактивных осадков, отмечено даже некоторое уменьшение заболеваемости.

В более поздней работе Darby с соавт. [10] при анализе лейкозов у детей у группе 0–14 лет показали, что относительный риск возникновения заболевания равен 1,07 при сопоставлении высоких и низких доз облучения, полученных в разные годы. Исследователями не была установлена связь между дозой на костный мозг и возникновением лейкозов.

Вместе с тем нельзя не сослаться на результаты исследований, в которых риск возникновения лейкозов, связанный с выпадением радиоактивных осадков, оспаривается [2]. Сомнения касаются точности диагностики, особенно учитывая, что количество лейкозов в отдельных подгруппах невелико, реальности установленных доз и невозможности отличить радиогенные лейкозы от вызванных действием других факторов. Подчеркивается отсутствие существенных различий стандартизованных показателей ежегодной смертности в течение 1950–1960 гг. от злокачественных новообразований и лейкозов среди населения штатов Юта, Невада и США в целом [2].

**Гемобластозы у участников ядерных испытаний.** Всего, начиная с 1945 г., было проведено в ходе испытаний ядерного оружия свыше 500 взрывов в атмосфере в США, России, Казахстане, Тихом океане. В США и Великобритании было проведено исследование нескольких когорт военного персонала, участвовавшего в этих испытаниях. В трех из изученных когортах средние дозы облучения были менее 5 мЗв. Knox с соавт. [11] изучали заболеваемость опухолями кроветворной и лимфоидной ткани у участников испытаний ядерного оружия в Тихом океане, проводившихся в 1957–1958 гг., и установили у них увеличение частоты лейкозов. Darby с соавт. [9, 12, 13], изучившие когорту из 20 000 ветеранов Великобритании отметили, что уровень смертности у них был более высоким, чем в контрольной группе не принимавших участие в испытаниях ядерного оружия, но ненамного превышал средненациональный уровень. При наблюдении на протяжении 25 лет относительный

риск возникновения лейкозов был равен 3,38 (1,45–8,25). Увеличение смертности от лейкозов наблюдалось также у специалистов из Новой Зеландии, принимавших участие в испытаниях. Относительный риск составил 5,6 (1,0–41,7) [14, 15].

У участников ядерных испытаний в США также выявлено увеличение показателей заболеваемости и смертности от лейкозов. Эти данные приведены в работе Caldwell с соавт. [16], проследивших вплоть до 1979 г. судьбу 3217 человек, выполнявших подобную работу в 1957 г. В этой когорте отмечено как повышение частоты заболеваемости (2,50; 1,20–4,60), так и показателей смертности от лейкозов (2,58; 1,11–5,09). Dalager с соавт. [цит. по 17] отметили статистически значимое увеличение смертности от лимфоидных новообразований (3,72; 1,28–10,83) у ветеранов США, подвергшихся воздействию высоких доз облучения (> 50 мЗв), по сравнению с участниками испытаний, получивших «минимальные» дозы.

Эти данные подтвердили Robinette et al. [18] при обследовании 46 186 участников серии испытаний с довольно широкими колебаниями индивидуальных доз. В когортных исследованиях, проведенных в Великобритании Darby et al. [13], лейкозы и МБ встречались значительно чаще среди 22 347 испытателей ядерного оружия, чем в контрольной группе из 22 325 человек.

В то же время, в ряде исследований, проведенных у ветеранов США, не получено убедительных данных о связи смертности от лейкозов с воздействием ионизирующей радиации. К их числу относится сообщение Johnson с соавт. [19], изучивших данные о 40 000 участниках испытаний ядерного оружия на атолле Бикини в 1946 г. Незначительное увеличение смертности от лейкозов отмечено также Watanabe и др. [20] в когорте из 1094 участников испытаний ядерного оружия, подвергавшихся в ходе работ воздействию гамма-излучения в дозе более 1 сГр в 1958 г. Заметим, что в этом же исследовании было установлено значительное увеличение смертности участников испытаний от рака печени и опухолей органов желудочно-кишечного тракта.

В целом исследования, проведенные у ветеранов испытаний атомного оружия, в когортах со средней дозой облучения менее 10 мЗв подтвердили увеличение частоты лейкозов. Показано также увеличение заболеваемости множественной миеломой и истинной полицитемией.

**Лейкозы и опухоли у жителей Семипалатинской области.** В 7.00 утра 29 августа 1949 г. на испытательном полигоне в Семипалатинске был произведен первый в СССР взрыв атомной бомбы. Значительному радиационному воздействию подверглись жители населенных пунктов, расположенных на расстоянии 500–1000 км от эпицентра взрыва. Полученная ими доза внешнего облучения составила 160–960 сЗв в первый день после воздействия, 120 сЗв на протяжении первого месяца и

140 сЗв в течение первого года. Значительной была также доза внутреннего облучения (240 сЗв на костный мозг, 100 сЗв на органы желудочно-кишечного тракта и 300 сЗв на щитовидную железу). Доза облучения, полученная в результате взрыва первой атомной бомбы жителями некоторых близлежащих регионов Российской Федерации, колебалась от 35 до 100 сЗв.

Спустя 4 года, 12 августа 1953 г., на том же полигоне был произведен взрыв созданной в СССР водородной бомбы, мощность которой была многократно выше сброшенных соответственно в Хиросиме и Нагасаки.

Всего в период с 1949 по 1989 г. на Семипалатинском полигоне было произведено 26 наземных взрывов атомных и водородных бомб, 87 взрывов в атмосфере и 346 — подземных. В результате этого на протяжении 40 лет внешнему и внутреннему облучению ($\gamma$-лучи, $\alpha$- и $\beta$-частицы) подверглись несколько сотен тысяч человек в Республике Казахстан и Российской Федерации [21].

В Семипалатинской области вблизи полигона для ядерных испытаний были выделены 4 зоны радиационного риска: зона чрезвычайного риска (доза полученная населением более 100 сЗв); зона максимального риска (полученная населением доза колебалась в пределах 35–100 сЗв; зона увеличенного радиационного риска (от 7 до 34,9 сЗв); зона минимального радиационного риска, включающая 5 наиболее отдаленных от полигона регионов (доза менее 6,9 сЗв).

Эпидемиологические и клинические исследования были проведены у жителей наиболее пораженных зон Семипалатинской области. Общее количество обследованных на протяжении периода наблюдения (1957–1993 гг.) составило 40 333 человек. Из них были сформированы две группы — одна со средней эквивалентной дозой воздействия 80 сГр, а другая из 7 наиболее загрязненных районов — 200 сГр. Контрольную группу составила когорта из 12 000 жителей одного из населенных пунктов области, близкая по распределению по возрасту, полу, социальному и профессиональному статусу, потреблению алкоголя и табакокурению, у которых доза воздействия составила 0,1–6,9 сЗв.

Смертность от злокачественных опухолей в когорте с уровнем воздействия 200 сЗв на протяжении от 8 до 35 лет после начала воздействия ионизирующей радиации составила 18,1±1,8 среди всех причин смертности населения Семипалатинской области, а в контрольной группе — 12,2±1,1 ($p<0,001$). В структуре смертности от злокачественных опухолей между двумя когортами наиболее существенные различия между группами с уровнем воздействия 200 сЗв и контрольной (0–6 сЗв) касались только опухолей кроветворной ткани (включая лейкозы) — 4% и 2% соответственно. Не было установлено значительных различий в смертности от опухолей органов желудочно-кишечного тракта и рака легкого (соответственно 73 и 69%, 10 и 8%).

При сравнении риска избыточной смертности при воздействии ионизирующей радиации от злокачественных опухолей (за исключением рака пищевода) на единицу поглощенной дозы (сГр) в Семипалатинской области (27 лет наблюдения) и у переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (24 года наблюдения) наибольшие различия были выявлены в уровне смертности от лейкозов и других опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. При анализе полученных данных, вероятно, необходимо учитывать характер воздействия радиации (острое или хроническое), этнические и культурологические отличия, особенности питания и т.д.

Смертность от всех других форм злокачественных новообразований, кроме рака пищевода, была примерно одинаковой среди населения Семипалатинской области и жителей Хиросимы и Нагасаки, пострадавших в результате атомной бомбардировки.

Учитывая отсутствие данных об индивидуальных дозах облучения у жителей Семипалатинской области, расчет относительных рисков смертности от злокачественных опухолей производился с учетом расстояния того или иного населенного пункта от места ядерных испытаний [22].

Показатели относительного риска (RR) уменьшались с 1,36 (при расстоянии менее 100 км) до 1,04 (при расстоянии более 200 км). Показатели избыточной смертности от опухолей на 1сГр поглощенной дозы у жителей Семипалатинска (на $10^6$ населения в год), подвергшихся действию значительных доз радиации (80–200 сЗв), оказались выше (9,9), чем смертности от сердечно-сосудистых (6,4) и инфекционных заболеваний (3,7).

Важным аспектом при изучении действия радиации в Семипалатинской области было определение ее влияния на возраст умерших от тех или иных форм злокачественных новообразований. Оказалось, что средний возраст умерших от лейкозов при высоких дозах облучения (200 сЗв) был на 2,3 года меньше, чем в контрольной когорте (средняя доза 0–6,9 сЗв). В то же время не отмечено существенного влияния радиации на возраст умерших от рака желудка и легкого.

Несмотря на повышение заболеваемости и смертности от лейкозов у пострадавших от радиации жителей Семипалатинской области, при систематически проводившемся изучении периферической крови каких-либо существенных отклонений у большинства населения не было выявлено. Не было установлено существенных изменений количества лейкоцитов и различных субпопуляций клеток крови у взрослых жителей Семипалатинской области спустя 28–32 года после начала воздействия ионизирующей радиации. Через 43–44 года среднее количество лейкоцитов у взрослых, подвергшихся действию радиации в дозе 200 сЗв составляло 93,5% по сравнению с уровнем лейкоцитов в контрольной группе ($p<0,01$).

У женщин и детей, как подвергшихся действию радиации, так и в контрольной группе была повышена частота анемии, природа которой, однако, детально не была изучена.

Противоречивые данные были получены при проведении цитогенетических исследований у жителей вблизи полигона испытаний ядерного оружия в Семипалатинске. Так, Tanaka с соавт. [23] у значительной группы обследованных обнаружили увеличение в периферической крови количества лимфоцитов с микроядрышками. Другие исследователи [24] не выявили увеличения транслокаций хромосом. Число определявшихся мутаций генов в когорте обследованных было почти в два раза выше, чем в контрольной группе [25]. Подобные же результаты в отношении уровня микросателлитных мутаций были получены теми же авторами [26] при обследовании жителей в зоне аварии на ЧАЭС.

На основании исследований, проведенных в Семипалатинской области в 1957–1993 гг., были сделаны выводы о том, что смертность от злокачественных опухолей жителей, подвергшихся облучению в дозе, эквивалентной 200 сЗв, в 1,5 раза выше, чем в контроле [22].

Д.Г. Заридзе [27] было также показана высокая степень корреляции между частотой опухолей и лейкозов у детей и расстоянием от места проведения испытаний. Частота лейкозов была вдвое выше у детей, проживающих в пределах 200 км от полигона.

Средние показатели риска избыточной смертности от всех форм новообразований в пересчете на определенную дозу радиации в Семипалатинской области подобны наблюдавшимся у жителей Хиросимы и Нагасаки. Воздействие радиации приводит к укорочению продолжительности жизни умерших от лейкозов, рака пищевода и рака легкого.

Показатели избыточной смертности населения, подвергшегося действию значительных доз радиации в Семипалатинской области, в 48% случаев обусловлены наличием злокачественных опухолей, в 31% — сердечно-сосудистых заболеваний и в 18% случаев — инфекционных заболеваний.

**Лейкозы и опухоли после радиационных аварий на Южном Урале.** На протяжении 1950–1960 гг. на производственном объединении «Маяк» — комплексном предприятии по производству оружейного плутония произошли три радиационных аварии, приведшие к загрязнению радионуклидами значительной территории Уральского региона. Попадание радиоактивных отходов (общая активность 3 МСi) в систему реки Теча — Исет-Тобол происходило с 1949 по 1956 г. Около 98% общей радиоактивности пришлось на период с марта 1950 г. по ноябрь 1951 г.

За указанный период в р. Теча было сброшено 76 млн. $м^3$ сточных вод с общей бета-активностью 2,75 млн. кюри. Жители прибрежных сел все это время использовали речную воду для питья, приготовления пищи, полива огородов. Они подвергались действию как внешнего об-

лучения в результате пребывания на открытой местности на берегу реки, так и внутреннему за счет инкорпорации в основном радионуклидов стронция-90 и цезия-137, поступавших в организм из питьевой воды и продуктов питания местного производства.

При использовании когортного метода эпидемиологического анализа было выделено пять дозовых групп в диапазоне от 0,01 до 1,7 Гр дозы, поглощенной красным костным мозгом.

Отсрочка в принятии мер по защите населения (отселение, установление санитарно-ограничительного режима и т.д.) привела к тому, что значительное число жителей больших территорий Российской Федерации (Челябинская, Курганская, Свердловская, Брянская области, Алтайский край) подверглись длительному воздействию повышенных доз радиации. Критическими органами были костный мозг и костная ткань, что было обусловлено спецификой радиационного воздействия на Урале (значительное содержание долгоживущих радионуклидов — $^{90}$Sr, а также $^{137}$Cs в радиоактивных отходах и хроническое воздействие радиации).

Особенностью аварий на Южном Урале было также колебание в достаточно широких пределах уровня радиационного воздействия на население (максимальные кумулятивные дозы составляли до 4,0–5,0 Зв), наличие среди облученного населения детерминистических эффектов, проявляющихся в виде комплекса неспецифических симптомов, обозначаемых термином «хроническая лучевая болезнь».

Жители прибрежных деревень подверглись комбинированному (внешнему и внутреннему) воздействию радиации. Внешнее воздействие было следствием повышенных уровней облучения за счет гамма-фона по берегам реки и на территории населенных пунктов и наличия $^{137}$Cs, $^{106}$Ru, $^{95}$Zc и других радионуклидов в почве затапливаемых участков и территории деревень. Внутреннее облучение было главным образом следствием попадания в организм $^{90}$Sr, $^{89}$Sr и $^{137}$Cs с водой и продуктами, поставляемыми местными производителями. Важно отметить, что наиболее значительный вклад в формирование доз, полученных жителями близлежащих деревень, давало внешнее гамма-облучение. В то же время у проживавших в более отдаленных деревнях большую роль играло внутреннее облучение.

29 сентября 1957 г. произошел термохимический взрыв в одном из хранилищ, содержавшем 20 МСi высокоактивных жидких радиоактивных отходов. В результате образовалась активность в 2 МСi, которая распространилась на часть территории Челябинской, Свердловской и Тюменской областей, оставив радиоактивный след, получивший название Восточноуральского радиоактивного следа (East-Urals Radiation Trace, EURT). Состав выделившихся в результате аварии радионуклидов был следующим: 66% $^{144}$Ce, 5,4% $^{90}$Sr, 24,9% $^{95}$Zr и $^{95}$Nb, 3,7% $^{106}$Ru. В области EURT территория с плотностью загрязнения $^{90}$Sr свыше

0,1 Ci/км$^2$ составила 23 км$^2$. На этой территории размещалось 217 деревень и небольших городков с населением в 272 тыс. человек. Более 10 тыс. человек из 22 деревень были перемещены из зоны EURT. Ретроспективно определенные максимальные уровни дозы на костный мозг у живущих в деревнях на берегах реки Течи составили 4–5 Зв, а у проживающих в регионе EURT — 0,9 Зв. Подобные относительно высокие дозы ионизирующей радиации (особенно полученные живущими по берегам р. Теча) были обусловлены запоздалым принятием мер радиационной защиты.

Отдалённые результаты влияния ионизирующей радиации в результате загрязнения реки Течи прослежены только у части жителей Челябинской области, получивших высокие дозы облучения.

В период от 5 до 20 лет после воздействия было отмечено увеличение заболеваемости и смертности от лейкозов (прежде всего, от острого и хронического миелолейкоза). Значения абсолютного риска заболевания лейкозами составили 0,48–1,1, а смертности от лейкозов — 0,85 (0,24–1,45) на 104 человеко-лет Гр, что в 3–5 раз ниже, чем соответствующие показатели у переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки. Полагают, что это может быть обусловлено характером воздействия у населения Южного Урала [28–30].

Анализ данных о смертности позволил установить увеличение показателей общей смертности и смертности от некоторых форм солидных новообразований (рака пищевода, рака тела и шейки матки) у лиц при средней эффективной дозе облучения от 1,400 до 520 мЗв [17]. Относительный риск летальных опухолей мягких тканей составил 0,65 (0,27–1,03) на 1 Гр. Помимо этого наблюдалось увеличение частоты неопухолевых заболеваний дегенеративно-дистрофической природы хрящевой и костной ткани.

Показатели относительного риска возникновения злокачественных опухолей были значительно выше у женщин, чем у мужчин (1,2/Гр и 0,6/Гр). Отметим, что у переживших атомную бомбардировку в Японии показатели ERR у женщин были в 1,7 раз выше, чем у мужчин.

В качестве контроля при изучении смертности от онкологических заболеваний были проанализированы уровни смертности от опухолей за тот же период времени у населения тех же возрастных групп, что и облученных, проживавших в сельских административных районах Челябинской области, но не подвергшихся непосредственно действию облучения [29].

По данным Е.В. Остроумовой [28], среди 11 зарегистрированных случаев смерти от лейкозов у лиц, подвергшихся облучению в детском возрасте, семь случаев были избыточными. Выводы автора основывались на сравнении с показателями смертности от лейкозов в контрольной группе. Величина избыточного относительного риска возникновения лейкозов по экспоненциальной модели составляла 3,82 в пересчете

на 1 Зв дозы, накопленной в красном костном мозге. В целом, риск возникновения лейкозов (за исключением ХЛЛ) в когорте населения р. Теча был выше, чем у работников ядерной промышленности (1,9/Зв, <0–8,5) [32] и несколько выше, чем показатели смертности от лейкозов у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (4,6/Зв, 3,3–6,4) [14].

Следует отметить, что в начале при изучении 22 случаев ХЛЛ, зарегистрированных в когорте жителей в прибрежных населенных пунктах р. Теча на протяжении 1953–2005 гг., были отмечены отрицательные показатели радиационного риска возникновения заболевания [29]. В то же время при повторном анализе 27 случаев ХЛЛ при более продолжительных сроках наблюдения (1953–2007 гг.) были установлены повышенные, хотя и незначительно, риски (ERR/Гр=0,01, 95% CI: <0,12) [30].

Результаты исследований, проведенных после 1995 г., показали, что радиационная ситуация на Южном Урале все еще оставалась довольно сложной. Сохранялось загрязнение больших территорий радионуклидами $^{90}Sr$ и $^{137}Cs$ с длительным периодом полураспада. В дополнение к этому наблюдается высокий уровень промышленного загрязнения экосистем (соли тяжелых металлов и другие химические вещества).

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Lyon JL, Gardner JW, West DW.** Farther information on the association of childhood leukaemia with atomic fallout. Barbary Report 4. Cancer Incidence in Defined Populations. New York: Cold Spring Harbor Laboratory 1980: 145-162.
2. **Enstrom JE.** The nonassociation of fallout radiation with childhood leukaemia in Utah. Barbary Report 4. Cancer Incidence in Defined Populations. New York: Cold Spring Harbor Laboratory 1980: 163-177.
3. **Thomas D.** The Utah fallout study. Radiat Res 1990; **124***:* 356-357.
4. **Machado SG, Land CE, McKay FW.** Cancer mortality and radioactive fallout in outhwestern Utah. Am J Epidemiol 1987; **125** (1): 44-61.
5. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V. Washington, DC: The National Academies Press, 1990. 421 p.
6. **Johnson CJ.** Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from the Nevada Test Site. JAMA 1984; **251** (2): 230-236.
7. **Archer VE.** Association of nuclear fallout with leukemia in the United States. Arch Environ Health 1987; **42** (5): 263-271.
8. **Stevens W, Thomas DC, Lyon JL et al.** Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. JAMA 1990; **264** (5): 585-591.
9. **Darby SC, Doll R.** Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia. Br Med J 1987; **294** (6572): 603-607.
10. **Darby SC, Olsen JH, Doll R et al.** Trends in childhood leukaemia in the Nordic countries in relation to fallout from atmospheric nuclear weapons testing. Br Med J 1992; **304** (6833): 1005-1009.
11. **Knox EG, Sorahan T, Stewart A.** Cancer following nuclear weapons tests. Lancet 1983; **1** (8328): 815.

12. **Darby SC, Kendall GM, Fell TP et al.** A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. Br Med J 1988; **296** (6618): 332-338.
13. **Darby SC, Kendall GM, Fell TP et al.** Further follow up of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. Br Med J 1993; **307** (6918): 1530-1535.
14. **Pierce DA1, Shimizu Y, Preston DL et al.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. Radiat Res 1996; **146** (1): 1-27.
15. **Pierce DA, Mendelsohn ML**. A model for radiation-related cancer suggested by atomic bomb survivor data. Radiat Res 1999; **152** (6): 642-654.
16. **Caldwell GG, Kelley D, Zack M et al.** Mortality and cancer frequency among military nuclear test (Smoky) participants, 1957 through 1979. JAMA 1983; **250** (5): 620-624.
17. **Russ A, Burns C, Tuler S, Taylor O.** Health Risks of Ionizing Radiation: An Overview of Epidemiological Studies. Worcester: Clark University, 2006. 249 p.
18. **Robinette CD, Jablon S, Preston TL.** Studies of participants in nuclear tests. National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 1985.
19. **Johnson JC, Thaul S, Page WF, Crawford H.** Mortality of veteran participants in the CROSSROADS nuclear test. Health Phys 1997; **73** (1): 187-189.
20. **Watanabe KK, Kang HK, Dalager NA.** Cancer mortality risk among military participants of a 1958 atmospheric nuclear weapons test. Am J Public Health 1995; **85** (4): 523-527.
21. **Заридзе ДГ.** Ионизирующая радиация. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина, 2004: 66-73.
22. **Заридзе ДГ, Ли НА, Мень ТХ.** Заболеваемость злокачественными опухолями в четырех областях Казахстана, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону. Мед радиол 1993; **11**: 24-28.
23. **Tanaka K, Tchaijunusova NJ, Takatsuji T et al.** High incidence of micronuclei in lymphocytes from residents of the area near the Semipalatinsk nuclear explosion test site. J Radiat Res 2000; **41** (1): 45-54.
24. **Stephan G, Pressl S, Koshpessova G, Gusev BI.** Analysis of FISH-painted chromosomes in individuals living near the Semipalatinsk nuclear test site. Radiat Res 2001; **155** (6): 796-800.
25. **Dubrova YE, Grant G, Chumak AA et al.** Elevated minisatellite mutation rate in the post-Chernobyl families from Ukraine. Am J Hum Genet 2002; **71** (4): 801-809.
26. **Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG et al.** Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. Nature 1996; **380** (6576): 683-686.
27. **Zaridze DG, Li N, Men T, Duffy SW.** Childhood cancer incidence in relation to distance from the former nuclear testing site in Semipalatinsk, Kazakhstan. Int J Cancer 1994; **59** (4): 471-475.
28. **Остроумова ЕВ.** Смертность от рака среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию, начиная с детского возраста, в прибрежных селах Течи на Южном Урале. Межд журн радиац мед 2001; **3** (1-2): 258-259.
29. **Krestinina L, Preston DL, Davis FG et al.** Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. Radiat Environ Biophys 2010; **49** (2): 195-201.
30. **Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S et al.** Leukaemia incidence in the Techa river cohort: 1953–2007. Br J Cancer 2013; **109** (11): 2886-2893.

Глава 5

# ГЕМОБЛАСТОЗЫ У ПЕРСОНАЛА РАДИАЦИОННО-ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ И НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО ВБЛИЗИ ПРЕДПРИЯТИЙ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ

### Лейкозы у лиц, контактирующих с источниками ионизирующей радиации в процессе профессиональной деятельности

В настоящее время несомненным является увеличение роли атомной энергетики в экономике государств и расширение контингента людей, подвергающихся длительному воздействию малых доз радиации в процессе профессиональной деятельности.

Прямое изучение канцеро- и лейкозогенной опасности, связанной с длительным дробным воздействием излучения в малых дозах с низкой ЛПЭ, может быть проведено при обследовании персонала атомных предприятий. Полученные при этом данные интересно сравнить с рассчитанными на основе экстраполяции из области высоких доз и мощности при кратковременном воздействии ионизирующей радиации. Этот персонал может быть рекомендован для эпидемиологических исследований в связи с наличием четкой дозиметрической информации и постоянно осуществляемого медицинского контроля. Однако при этом необходимо учитывать и модифицирующее влияние других факторов (химических веществ, органических растворителей, курения и т.д.). Подобное исследование проведено среди 95 673 работников ядерной индустрии США, Канады и Великобритании [1]. Неблагоприятное влияние было обусловлено преимущественно внешним рентгеновским и гамма-излучением, частично — быстрыми нейтронами. Средняя доза внешнего облучения составила 40,2 мЗв. Показатели ERR смертности составили 2,2/Зв (90% CI 0,1–5,7) для лейкозов, исключая ХЛЛ, 4,2/Зв (90% CI 0,3–14,4) для множественной миеломы и –0,07/Зв (90% CI –0,4–0,3) для солидных опухолей.

Условия производственной деятельности, воздействие внешней радиации, радионуклидов, откладывающихся во внутренних органах, факторы нерадиационного риска варьируют на различных предприятиях ядерного цикла. Поэтому наибольшую ценность для оценки структуры онкологической заболеваемости и смертности представляет анализ объединенных данных близких по характеру деятельности предприятий. В Великобритании, по данным Muirhead et al. [2], стандартизованные показатели смертности от солидных опухолей составляли 0,09/Зв, лейкозов (исключая ХЛЛ) — 2,55/Зв, множественной миеломы — 4,11/Зв. Альтернативный анализ на несколько измененной когорте рабочих атомных предприятий, проведенный несколько ранее Carpenter et al. [3], позволил выявить положительные дозозависимые тренды при меланоме, лейкозах и множественной миеломе. Показатель ERR для лейкозов (кроме ХЛЛ) при двухлетнем латентном периоде был равен 4,2/Зв (0,4–13,4). Была установлена связь множественной миеломы с накопленной дозой при 20-летнем латентном периоде.

В большинстве исследований возникновение лейкозов и показатели смертности оценивались с учетом дозы внешнего облучения на рабочем месте. Анализ мочи помогал в установлении количества радионуклидов (трития, плутония и др.) в организме в целом, но их содержание в различных органах и тканях, в том числе и в костном мозге, могло варьировать в значительных пределах.

В Канаде была подвергнута анализу когорта, включавшая 200 тыс. работников предприятий ядерного цикла с низкой дозой облучения. Средняя доза составила, по данным Национального регистра доз Канады, 6,6 мЗв, причем у большинства работников доза не превышала 5 мЗв [4]. Показатель ERR при определении частоты лейкозов составил 5,4/Зв (0,2–20), а при определении солидных опухолей — 2,3/Зв (1,1–3,9).

В США Gilbert et al [5] представили данные о смертности рабочих на предприятиях Hanford, Oak Ridge и Rocky Flats. Положительный дозозависимый тренд был установлен при множественной миеломе и отрицательный — при лейкозах. Полученные результаты свидетельствовали также о повышении риска возникновения опухолей с относительно длительным латентным периодом развития при воздействии ионизирующей радиации в более пожилом возрасте.

Влияние возраста при воздействии ионизирующей радиации было подтверждено также в работе Ning et al. [6], выполнивших анализ объединенных данных о множественной миеломе у работников предприятий Hanford, Los Alamos, Oak Ridge и Savannah River Side.

Во Франции Metz-Flamat et al. [7] изучали смертность от лейкозов работников ядерной промышленности при хроническом воздействии ионизирующей радиации. В когорте, включавшей 36 769 рабочих, в течение 28 лет было зарегистрировано 73 случая смерти от лейкозов

при средней кумулятивной дозе внешнего облучения 21,7 мЗв. Авторы пришли к выводу о достоверном увеличении риска возникновения лейкозов (исключая ХЛЛ) на 8%/ 10 мЗв.

По результатам объединенных исследований повышенный относительный риск смертности от лейкозов у работников ядерных предприятий — 1,8 (1,2–1,7) — наблюдался при действии радиации в дозе выше 10 мЗв.

Несомненный интерес представляет сравнение различных форм лейкозов, развившихся у работников атомной промышленности [1, 4], и у лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии. Следует учитывать, что последние представляют собой по всем параметрам совершенно иную когорту. Около трети входящих в нее лиц во время бомбардировки подверглись облучению в детском возрасте, что нашло отражение в более высокой частоте возникновения у них острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Неудивительно, что коэффициент риска (ERR/Зв) при этой форме лейкоза у переживших атомную бомбардировку достаточно высок, а у работников атомной промышленности — крайне низок. В то же время у работников атомной промышленности почти в два раза выше был риск возникновения хронического миелолейкоза (11/Зв в сравнении с 6,2/Зв).

Важные данные были получены о смертности от ХЛЛ. В течение долгого времени ХЛЛ не включали в число радиационно-ассоциированных опухолей. Вероятно, это было обусловлено крайне низким уровнем заболеваемости ХЛЛ в Японии и странах Азии. В работах зарубежных авторов при изучении связи между воздействием радиации и развитием гемобластозов широко использовался термин «не-ХЛЛ лейкозы». Cardis et al. [1], показали, что в структуре заболеваемости лейкозами у рабочих предприятий ядерного цикла ХЛЛ оставлял 18%. Следует также отметить, что значительный риск возникновения ХЛЛ был установлен Wartenberg et al. [8], у работников предприятия Savannah River Side. Данные о возможной связи ХЛЛ с действием радиации были подтверждены также Richardson et al. [9].

При изучении опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей у лиц, контактирующих с источниками ионизирующей радиации, была установлена высокая степень ассоциации между уровнем облучения и показателями смертности от множественной миеломы [2]. Wing et al. [6] показали, что риск возникновения множественной миеломы увеличивается в значительной степени у лиц, подвергшихся облучению в возрасте старше 45 лет.

В 2015 г. Leuraud et al. [10] были представлены результаты наиболее крупного международного исследования (International Nuclear WORKers Study, INWORKS), посвященного риску смертности от лейкозов и лимфом рабочих ядерных предприятий Франции [11], Великобритании [12]

и США [13]. Ими была проанализирована когорта, включавшая 308 297 рабочих, у которых производился мониторинг внешнего воздействия радиации с помощью персональных дозиметров. Стаж работы этих людей на ядерных предприятиях составлял не менее одного года. Общий срок наблюдения за участниками когорты составил 8,22 млн. человеко-лет. Изучалась смертность участников проекта INWORKS, причинами которой были лейкозы, лимфомы и множественная миелома. Когорта INWORKS включала рабочих, занятых на ядерных предприятиях в трех основных странах-партнерах, данные о которых вышли в ранее опубликованное исследование, касавшееся риска опухолевых заболеваний у представителей 15 стран, подвергавшихся действию малых доз ионизирующей радиации [14,15]. Смертность от лейкозов среди занятых в ядерной промышленности была наиболее высокой в США, Великобритании и Франции, тогда как на остальные 12 стран приходилось менее 20% умерших от лейкозов.

Причины смерти устанавливались на основе соответствующих заключений и кодировались в соответствии с принятой на момент смерти редакцией международной классификации болезней (ICD). Учитывались следующие онкогематологические заболевания: лейкозы, исключая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), (ICD-9 204-208, исключая 204.1-204.9), острый миелоидный лейкоз (ICD-9 205.0-206.0, 207.0 и 207.2), хронический миелолейкоз (ICD-9 205.1-9) острый лимфобластный лейкоз (ICD-9 204.0) и ХЛЛ (ICD-9 204.1-9). Проводили анализ смертности от неходжкинских лимфом ( ICD-9 200, 202, 273.3), лимфомы Ходжкина (ICD-9 201) и множественной миеломы ( ICD-9 203).

Исследования во Франции охватывали 1968–2004 гг. (число участников — 59 003), в США — 1944–2005 гг. (101 428 участников) и в Великобритании — 1946–2001 гг. (147 866 участников). Всего был учтен 531 случай смерти от лейкозов, исключая ХЛЛ, 814 случаев, связанных с лимфомой и 293 — вызванные множественной миеломой.

Время наблюдения в среднем составляло 27 лет ( во Франции — 25 лет, в США — 33 года, в Великобритании — 23 года), средняя кумулятивная доза радиации на костный мозг — 15,9 мГр (во Франции — 11,6, в США — 15,2 и в Великобритании — 18,2 мГр), среднегодовая доза — 1,1 мГр.

К 31 декабря 2005 г. общее число умерших составило во Франции 6 310 (11%), в США — 35 015 (35%) и в Великобритании — 25 307 (17%). Число смертей от опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей соответственно: 196 (3%), 1031 (3%) и 265 (2%).

Из 531 смертей, вызванных лейкозами (исключая ХЛЛ), 281 (53%) отмечены у лиц с накопленной дозой менее 5 мГр. Вычисленный избыточный относительный риск (ERR) смертности от лейкозов (без ХЛЛ) был равен 2,96 на 1 Гр (90% CI 1,17–5,21). Тренд ERR для лейкозов,

исключая ХЛЛ, хорошо описывался в виде простой линейной функции в зависимости от накопленной дозы радиации.

Авторами определялась также связь между накопленной дозой и подтипами лейкозов, послуживших причиной смерти участников когорты. Был установлен положительный характер связи для хронического миелолейкоза (100 смертей), острого миелоидного лейкоза (254 случая смерти) и острого лимфобластного лейкоза (30 смертей). Наиболее выраженной оказалась связь между дозой радиации и смертностью от хронического миелолейкоза (ERR 10,45 на 1 Гр, 90% CI 4,48–19,65). ERR для острого лимфобластного лейкоза был равен 5,80, для острого миелоидного лейкоза — 1,29 на 1 Гр. Показатели ERR для лимфомы Ходжкина (104 умерших) составляли 2,94, для неходкинских лимфом (710 смертей) — 0,47 и для множественной миеломы (293 умерших) — 0,84. Отрицательной была связь между дозой радиации и смертностью от ХЛЛ (138 случаев). Однако следует учитывать что больные с данной формой лейкоза погибают от других причин (инфекционные осложнения, солидные опухоли), поэтому одни лишь данные по смертности не могут быть определяющими для установления связи между радиацией и ХЛЛ. Вместе с тем чрезвычайно важно, что авторами данной работы было проанализировано значительно большее число смертей от онкогематологических заболеваний, чем в предыдущем исследовании, охватывавшем работников ядерной промышленности 15 стран (196 смертей).

Доза радиации, полученная работниками ядерных предприятий Франции, США и Великобритании, были значительно ниже, чем у переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, но воздействие излучения продолжалось в течение довольно длительного периода времени. При этом установлена такая же линейная зависимость «доза-эффект», как и у лиц мужского пола в возрасте 20–60 лет, пострадавших в результате взрывов атомных бомб в Японии. Эти данные свидетельствую о риске возникновения лейкозов у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в зрелом возрасте. Особенно ценно, что эти данные основываются на результатах изучения малых доз, а не на экстраполяции данных, полученных при остром воздействии высоких доз радиации

В целом, в данном исследовании приведены весьма убедительные доказательства связи между малыми дозами радиации, оказывающими реальное воздействие на большие контингенты людей в современных техногенных условиях, и смертностью от лейкозов.

Следует отметить, что данная публикация получила широкий резонанс и была прокомментирована в разделе новостей в журнале Nature (523: 17–18 July 2015, doi: 10.1038/523017a). Как было подчеркнуто в комментарии, результаты этого крупномасштабного исследования показывают, что очень малые дозы облучения могут, хотя и незначительно,

повысить риск лейкозов. Одновременно разрушаются представления о существовании пороговой дозы, ниже которой радиация может быть безопасной. В комментарии приводится мнение B. Morgan, возглавляющего комитет по радиационным эффектам Международной комиссии по радиологической защите, о том, что хотя влияние очень малых доз ионизирующей радиации на состояние здоровья людей незначительно, однако и оно вызывает обеспокоенность общественности. Незначительное увеличение риска возникновения опухолевых заболеваний при действии малых доз радиации выявить крайне трудно, необходимо обследование больших групп населения или лиц, подвергавшихся воздействию радиации на рабочем месте, что и было осуществлено в данном исследовании. Рабочие помимо естественного фона (космические лучи, радон) (2–3 мЗв в год) дополнительно подвергались ежегодно обучению в дозе 1,1 мЗв. В исследовании подтверждено, что риск лейкозов увеличивается пропорционально повышению дозы, и при этом существует линейная связь с чрезвычайно малыми дозами радиации. По мнению J. Olsen некоторые случаи лейкозов даже могут возникать при высоком уровне естественного фона радиации, хотя подобный риск чрезвычайно мал. Кроме того, один из соавторов комментируемого исследования [10], D. Richardson указывает на то, что в США количество подвергавшихся облучению при компьютерной томографии (КТ) с каждым годом увеличивается (доза при обследовании органов брюшной полости составляет до 10 мЗв). По данным радиолога D. Brenner, в США в год КТ проводится почти у 50 млн. пациентов.

**Лейкозы у населения, проживающего вблизи предприятий атомной индустрии**

Ряд исследований посвящен роли радиационного фактора в возникновении опухолей и лейкозов у различных групп населения, проживающих вблизи предприятий ядерного цикла в условиях их безаварийной деятельности.

Д.Е. Калинин с соавт. [16] проанализировали смертность от онкологических заболеваний за период 1970–2005 гг. жителей г. Северска, расположенного вблизи крупнейшего в мире комплекса атомной индустрии — Сибирского химического комбината (СХК). В сравнительном плане в качестве контроля использовали показатели онкологической смертности жителей близко расположенного г. Томска, схожего по климато-географическим и социально-экономическим условиям. Средняя годовая эффективная доза облучения у жителей г. Северска в период 2000–2005 гг. составила 0,017 мЗв/год при допустимом пределе 1 мЗв/год. В структуре онкологической смертности мужчин гемобластозы занимали третье место и составляли 7,6%. В интервале 1970–1994 гг. смертность мужчин от гемобластозов увеличилась в 1,9 раза. У женщин среди причин

смертности опухоли кроветворной и лимфоидной ткани находились на четвертом месте — 7,9%. В структуре гемобластозов у мужского населения г. Северска лейкозы составляли 42,1%, неходжкинские лимфомы — 39,7%, лимфома Ходжкина — 11% и множественная миелома — 7,2%. Заметим, что у работников основного производства СХК в структуре гемобластозов лидирующее положение занимали неходжкинские лимфомы (51,9%), на втором месте были лейкозы (32,1%). При этом среди всех форм лейкозов доля ХЛЛ составляла почти половину (42,3%). Доля умерших от множественной миеломы составляла 7,4%.

Заболеваемости и смертность от лейкозов людей, проживающих в непосредственной близости от предприятий ядерного цикла, изучалась и зарубежными авторами. Cook-Mozzafari et al. [17], изучавшие смертность от онкологических заболеваний у лиц в возрасте 25–64 лет, проживавших вокруг 15 атомных предприятий в Англии и Уэльсе в радиусе 16 км в 1969–1978 гг., установили, что относительный риск возникновения у них опухолей составлял 1,00 и лейкозов — 0,96. Проведенное в США Morris и Knorr [18] в 1978–1986 гг. эпидемиологическое исследование по типу «случай-контроль» позволило установить связь между возникновением лейкозов и действием радиации у проживавших в пределах 22.5 миль от атомного предприятия. Относительный риск у живущих в пределах 4 миль от объекта составил 3,88 (0,81–10,64). Относительный риск смертности от лейкозов и лимфом у населения вблизи предприятий атомной индустрии в Японии в 1973–1987 гг. составил, соответственно, 1,17 и 1,09 [19]. По данным Lopez-Abente et al. [20], изучавших смертность от лейкозов и множественной миеломы в 1975–1993 гг., у населения, проживавшего в радиусе 15 км от 12 атомных предприятий в Испании, относительный риск летального исхода от указанных заболеваний составлял, соответственно, 1,13 (0,84–1,51) и 1,62 (0,73–3,58). McLaughlin et al. [цит. по 21] проанализировали причины смертности жителей Онтарио в радиусе 25 км от предприятия атомной промышленности и установили, что лейкозы стали причиной смерти в 54 случаях вместо ожидаемого показателя 46,1. Таким образом, относительный риск смертности от лейкозов составил 1,17 (0,88-1,53).

В то же время Dusset [цит. по 21] не обнаружил значительного превышения смертности от лейкозов и множественной миеломы у проживавших в 1970–1982 гг. в радиусе 10 км от предприятия LaHague (Франция).

Boice et al. [22] установили повышенный риск заболеваемости в 1993–1997 гг. лейкозами — 1,45 (0,86–2,30) и множественной миеломой — 1,91 (0,95–3,42) у населения вокруг предприятий Apollo и Parks в штате Пенсильвания (США).

Д.А. Базыка с соавт. [23] изучали заболеваемость раком легкого, грудной железы, щитовидной железы, почки и лейкозами жителей пяти

городов Украины, где расположены добывающие и перерабатывающие предприятия урановой руды (Желтые Воды, Днепродзержинск Днепропетровской области) и атомные электростанции (Южноукраинск Николаевской области, Нетишин Хмельницкой области). Среднегодовая численность населения указанных городов в 2003–2008 гг. составила 439,6 тыс. человек. В течение периода наблюдения среди жителей указанных городов был зарегистрирован 9381 случай злокачественных новообразований и лейкозов (за исключением рака щитовидной железы).

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L et al.** Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Radiat Res 1995; **142** (2): 117-132.
2. **Muirhead CR, Goodill AA, Haylock RG et al.** Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. J Radiol Prot 1999; **19** (1): 3-26.
3. **Carpenter AV, Flanders WD, Frome EL et al.** CNS cancers and radiation exposure: a case-control study among workers at two nuclear facilities. J Occup Med 1987; **29** (7): 601-604.
4. **Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP et al.** First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. Am J Epidemiol 2001; **153** (4): 309-318.
5. **Gilbert ES, Cragle DL, Wiggs LD.** Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. Radiat Res 1993; **136** (3): 408-421.
6. **Wing S, Richardson D, Wolf S et al.** A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. Ann Epidemiol 2000; **10** (3): 144-153.
7. **Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S et al.** Leukemia risk associated with chronic external exposure to ionizing radiation in a French cohort of nuclear workers. Radiat Res 2012; **178** (5): 489-498.
8. **Wartenberg D, Brown S, Mohr S et al.** Are African-American nuclear workers at lower mortality risk than Caucasians? J Occup Environ Med 2001; **43** (10): 861-871.
9. **Richardson DB, Wing S, Schroeder J et al.** Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia. Environ Health Perspect 2005; **113** (1): 1-5.
10. **Leuraud K, Richardson DB, Cardis E et al.** Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. Lancet Haematol 2015; **2** (7): e276-e281.
11. **Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E et al.** Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. Occup Environ Med 2013; **70** (9): 630-638.
12. **Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE et al.** Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. Br J Cancer 2009; **100** (1): 206-212.
13. **Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ et al.** Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. Radiat Res 2015; **183** (6):620-631.

14. **Vrijheid M, Cardis E, Blettner M et al.** The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. Radiat Res 2007; **167** (4): 361-379.
15. **Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al.** Risk of cancer after low doses of ionising radiation — retrospective cohort study in 15 countries. Brit Med J 2005; **331** (7508): 77-80.
16. **Калинин ДЕ, Карпов АБ, Тахауов РМ и др.** Смертность от злокачественных новообразований населения, проживающего вблизи крупных предприятий атомной индустрии. Вопр онкологии 2014; **60** (1): 41-46.
17. **Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R et al.** Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations, 1969-78. Br J Cancer 1989; **59** (3): 476-485.
18. **Morris MS, Knorr RS.** Adult leukemia and proximity-based surrogates for exposure to Pilgrim plant's nuclear emissions. Arch Environ Health 1996; **51** (4): 266-274.
19. **Iwasaki T, Nishizawa K, Murata M.** Leukaemia and lymphoma mortality in the vicinity of nuclear power stations in Japan, 1973-1987. J Radiol Prot 1995; **15** (4): 271-288.
20. **López-Abente G, Aragonés N, Pollán M et al.** Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; **8** (10): 925-934.
21. **Russ A, Burns C, Tuler S, Taylor O.** Health Risks of Ionizing Radiation: An Overview of Epidemiological Studies. Worcester: Clark University, 2006. 249 p.
22. **Boice JD Jr, Bigbee WL, Mumma MT, Blot WJ.** Cancer incidence in municipalities near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania. Health Phys 2003; **85** (6): 678-690.
23. **Базыка ДА, Присяжнюк АЕ, Романенко АЕ и др.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения городов Украины с предприятиями ядерно-энергетического производства. Радиация и риск 2011; **20** (3): 58-68.

Глава 6

# ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ЭМБРИОН И ПЛОД ЧЕЛОВЕКА

Как уже отмечалось, риск возникновения опухолей и лейкозов относится к наиболее серьезньм отдаленным последствиям действия различных видов ионизирующих излучений [1–3]. Особенно чувствителен к таким воздействиям развивающийся организм ребенка. Последствия радиационного воздействия in utero не ограничиваются детским возрастом, а продолжаются и в последующие годы. Раскрытие возможных механизмов индукции лейкозов у потомства родителей, подвергшихся облучению, должно явиться предметом дальнейших исследований. Причиной чрезвычайной тревоги стала авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), приведшая к радиоактивному загрязнению значительных территорий Украины, Республике Беларусь, европейской части Российской Федерации, на которых проживает около 75 млн человек. Действию радиации подверглись прежде всего дети и беременные женщины из 30-километровой зоны. Предметом повышенного внимания должен стать контроль за состоянием здоровья детей, родившихся в семьях, где отцы или матери участвовали в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В 1991 г. был опубликован Отчет об итогах деятельности Международной комиссии ВОЗ/МАГАТЕ, в которой принимали участие 200 экспертов, представляющих 24 страны и 7 международных организаций [4]. Стоимость проведенных работ (около 2,5 млн долларов США) покрывалась за счет правительства СССР, научных учреждений, фирм и правительств некоторых других стран. Осуществление проекта началось через четыре года после аварии и продолжалось более одного года. При выборочной оценке состояния здоровья людей, проживающих в семи загрязненных населенных пунктах трех республик и в шести контрольных пунктах, проведено клиническое обследование 2300 человек. Выполнено более 10 000 радиометрических измерений и 6000 лабораторных исследо-

ваний. Однако при подобном одномоментом обследовании небольших контингентов в различных возрастных группах (2, 5, 10, 40 и 60 лет) можно выявить лишь неопухолевые заболевания различных органов и систем. Вопрос же об отдаленных последствиях, связанных с возможным возникновением опухолей и лейкозов, развивающихся через достаточно большой период времени после радиационного воздействия, требовал проведения специальных исследований.

Такие исследования в 18 странах Европы были начаты под эгидой МАИР группой эпидемиологов во главе с Parkin, Cardis [5,6]. По сугубо предварительным данным, после аварии на ЧАЭС следовало ожидать повышения смертности детей от лейкозов и лимфом в Республике Беларусь на 5,8%. В пострадавших областях Российской Федерации эти показатели должны быть несколько меньше. В других европейских странах (данные по Украине не приведены) прогнозировалось увеличение смертности детского населения от острых лейкозов и неходжкинских злокачественных лимфом на 0,8%.

**Лейкозы у детей, облученных внутриутробно**

Первые наблюдения касались детей, подвергнутых внутриутробному облучению при выполнении диагностических рентгенологических исследований у беременных женщин.

Пионерские исследования Stewart с соавт. [7, 8] четко показали повышенный риск возникновения лейкозов при пренатальном воздействии относительно малых доз ионизирующей радиации. Результаты работы послужили основой для создания Оксфордского регистра опухолей у детей, который к 1981 году включал данные более чем о 15 276 случаях опухолей у детей, подвергшихся эпидемиологическому анализу по типу случай-контроль.

Дозы, полученные при облучении не были установлены, но, несомненно, они уменьшались на протяжении последних 50 лет. Последние исследования показали, что относительный риск смертности детей от лейкозов, обусловленной пренатальным воздействием рентгеновского облучения, в этой когорте составляет 1,39 (1,30–1,49). Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами, проводившими аналогичные исследования — 1,37 (1,22–1,53) [9, 10]. Средняя доза облучения в течение всего срока наблюдения составляла 3–4 mGy, а показатели ожидаемого риска около 50/Gy.

По данным Knox с соавт. [11], в период 1953–1979 гг. относительная степень вероятности возникновения опухолей у детей, матери которых подверглись рентгенологическому обследованию в течение беременности, составил 1,94. Он был наиболее высоким у детей в возрасте 4–7 лет. Gilman с соавт. [12], опираясь на данные Оксфордского регистра опухолей у детей, подтвердили, что в увеличении риска возникновения

опухолей бóльшую роль, чем доза облучения играют сроки воздействия. Показатели риска при рентгеновском облучении в первом триместре беременности в 2,69 раза выше, чем при воздействии ионизирующей радиации в последние три месяца. Mole [13] установил, что подобная ассоциация наблюдается как при беременности одним плодом, так и при вынашивании близнецов. Эти данные были подтверждены в США Harvey с соавт. [14]. Bithell [15], проанализировав данные Оксфордского регистра и сопоставив их с дозой облучения *in utero*, приводит показатели ожидаемого относительного риска (ERR) — 51/Gy (28–76). MacMahon [16], MacMahon и Hutchinson [17], проанализировав данные о детях, родившихся в клиниках северо-восточных штатов США и подвергшихся пренатальному рентгеновскому облучению, установили, что относительный риск возникновения у них опухолей составляет 1,47 (1,22–1,77). Ими же было показано, что превышение ожидаемой смертности от опухолей более выражено у детей в возрасте 5–7 лет, у которых относительный риск возникновения заболевания близок к 2. Относительный риск возникновения всех форм опухолей у детей при пренатальном рентгеновском облучении, определенный MacMahon, составил 1,52.

По данным Harvey с соавт. [14], относительный риск возникновения опухолей у детей при средней дозе 10 mGy, составил 2,4 (1,0–59). Bithell [15] провел мета-анализ всех доступных данных, включая приведенные выше и некоторые другие. По его материалам, относительный риск возникновения новообразований у указанной категории детей составил 1,38 (1,31–1,47).

Вероятность возникновения лейкозов у родившихся детей увеличивалась в 1,5–2 раза по сравнению с необлученными. Первоначально эпидемиологические исследования по типу случай-контроль охватывали 734 243, а в последующем 1 429 400 детей, родившихся в период с 1940 по 1960 г. В более поздних исследованиях также указывается на возросший риск частоты лейкозов (от 1,3 до 1,8) при пренатальном облучении [18]. При эпидемиологическом анализе одной из когорт установлены еще более высокие показатели (почти 3-кратное увеличение частоты лейкозов и опухолей по сравнению с ожидаемым) [19].

Для подтверждения возможного бластомогенного действия рентгеновского облучения во внутриутробный период развития плода изучали подвергшихся воздействия ионизирующей радиации близнецов, у которых и в обычных условиях частота спонтанных опухолей и лейкозов выше среднестатистической. При 15-летнем наблюдении, основанном на анализе медицинской документации 32 тыс. близнецов, у матерей которых рентгенологическое исследование проводили с целью определения многоплодной беременности или положения плода, установлено увеличение риска возникновения опухолей в 2,4 ра-

за [20]. По данным других подобных исследований, риск развития лейкозов и опухолей у подвергшихся внутриутробному облучению одно- и двуяйцевых близнецов был в 2–3,2 раза выше, чем в контрольных группах [21, 22].

Учитывая, что средняя доза ионизирующей радиации на плод при диагностической рентгенографии сравнительно невелика (0,5–50 сГр), следует признать, что чувствительность эмбриона и плода к канцеро- и лейкозогенному действию относительно велика на протяжении всего периода внутритробного развития [1].

Наряду с этим необходимо привести и результаты исследований, в которых не выявлено увеличения частоты лейкозов у детей женщин, подвергавшихся радиографическому исследованию во время беременности [23]. Общее превышение абсолютного числа смертей от опухолей и лейкозов в первые 15 лет жизни на $10^4$ чел.-Гр составляет 400–500 случаев [24].

**Облучение при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки**

Препятствием на пути признания того, что облучение эмбриона и плода в малых дозах (в I большинстве случаев порядка 1 сГр) с редкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) может оказывать бластомогенный эффект, служил факт отсутствия до последнего времени данных о превышении частоты опухолей и лейкозов у детей, которые подверглись облучению *in utero* при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки [25]. Однако при последующем наблюдении в течение более длительного времени (1950–1984 гг.), при переоценке некоторых диагностических заключений и уточнении данных дозиметрии (DS 86) установлено трехкратное увеличение частоты новообразований (включая и лейкозы) в группе подвергшихся внутриутробному облучению по сравнению с контрольной [24, 26]. Из 1630 детей, облученных *in utero*, опухоли возникли у 18. Канцеро- и лейкозогенный эффект коррелировал с полученной дозой. При дозе 1,0 сГр риск не превышал ожидаемого, а дозы выше 0,6 Гр приводили к увеличению показателей относительного риска до 4,78 [24, 26]. Превышение абсолютного риска, рассчитанное на основе этих данных, составило около 280 случаев смерти от опухолей на $10^4$ чел.-Гр. Эти показатели несколько ниже, чем в когортах, подвергшихся воздействию радиации при рентгенодиагностических исследованиях у беременных женщин. Канцерогенное действие радиации не ограничивается периодом детства. Лейкозы, особенно опухоли, после однократного кратковременого воздействия $\gamma$-излучения на эмбрион и плод продолжают выявляться и в зрелом возрасте [3]. Материалы по Хиросиме и Нагасаки свидетельствуют о том, что риск возникновения лейкозов у детей, облученных внутриутробно, при дозах 0,20–0,49 Гр почти такой же, как у подвергшихся воздействию ионизирующей радиации детей в возрасте 0–9 лет, и выше, чем у взрослых [1].

Наиболее важным является установленный Wakeford и Little [10] факт, что риск возникновения лейкозов существует уже при дозах 10 mGy.

**Воздействие ионизирующей радиации на разных стадиях внутриутробного развития**

Представляется важным сравнить канцерогенный риск воздействия естественного фона радиации и доз, получаемых от технических источников радиации, на различных стадиях развития эмбриона и плода человека. По имеющимся данным [27], канцерогенный риск воздействия ионизирующей радиации в первом триместре в 9–10 раз выше, чем в последующих. Эти результаты получены при выполнении эпидемиологических исследований в Англии и Уэльсе, показавших, что облучение в дозе 0,1 сГр в течение всего периода беременности должно привести к увеличению риска возникновения лейкозов у детей на 11,1%. Это превышение нельзя признать столь уж значительным, если учесть, что возникновение 9% всех форм лейкозов у детей и взрослых связывается с воздействием естественных источников радиации [24]. Повышенный риск развития опухолей отмечен у детей, подвергшихся во втором и третьем триместре беременности воздействию облучения в дозе 0,2–20 сГр [2]. В последние годы пересмотрены прежние оценки канцерогенного риска облучения плода в последние 3 мес внутриутробной жизни. В соответствии с новыми данными, у детей в возрасте до 15 лет ожидаемый риск развития всех опухолей составит $640 \cdot 10$ сГр, а лейкозов — $215 \cdot 10$ сГр. На самом же деле он может быть и выше, так как у людей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в антенатальный период, возможность возникновения новообразований различных органов и систем сохраняется в течение десятилетий [26].

На основании ретроспективного анализа историй болезни детей с врожденными лейкозами, развившимися на первом году жизни и в возрасте 2–5 лет (на этот период приходится пик заболеваемости детей острыми лейкозами), можно сделать заключение, что действие ионизирующей радиации в малых дозах во внутриутробный период может повысить риск возникновения опухолей у детей до уровня, превышающего соответствующие показатели риска на единицу дозы у взрослых [2].

Бластомогенное действие ионизирующей радиации на клетки эмбриональных тканей в отличие от эмбриотоксического и тератогенного эффектов является порого-независимым. Врожденные уродства и аномалии развития, вызываемые подобно другим отдаленным последствиям мутагенным действием радиации, как правило, не возникают при дозах менее 0,05 Гр [28]. В Хиросиме и Нагасаки тератогенный эффект облучения проявился при дозах 0,10–0,19 Гр и выше [2, 28]. Облучение беременных женщин в результате взрывов атомных бомб привело к увеличению частоты мертворожденных, повышению показателей детской

смертности, задержке физического и умственного развития детей [29]. Вероятность последнего увеличивается на 8–15-й неделе беременности (период быстрой пролиферации нейронов) при дозе на плод 0,2–0,5 Гр и постепенно снижается между 16–25-й неделями [30]. Не случайно, один из проектов Международной программы по ликвидации последствий для здоровья населения аварии на ЧАЭС предусматривает изучение поражений головного мозга при облучени *in utero*. Три остальных проекта, как известно, включают гематологические исследования, изучение функции щитовидной железы, подготовку эпидемиологических регистров [31].

**Лучевая терапия у беременных и у детей в ранний постнатальный период**

Значительно повышается риск возникновения лейкозов и других форм злокачественных новообразований после лучевой терапии онкологических и неонкологических заболеваний, в ходе которой больные подвергаются действию ионизирующей радиации в более высоких дозах (40–50 Гр), чем при выполнении диагностических исследований [28, 30]. Считается, что развитие вторичных опухолей возможно у 12% больных. Частота этих новообразований почти в 20 раз превышает риск развития злокачественных опухолей у детей и молодых людей до 25 лет. По данным, обобщенным теми же авторами, риск развития злокачественных новообразований после эффективной лучевой терапии больных лишь с одной формой опухолевых заболеваний лимфоидной ткани — лимфомой Ходжкина равен 3,5–7,3%. Двух таких больных пришлось наблюдать и нам вместе с сотрудничающими с нашей лабораторией клиницистами-гематологами.

Когда принимается решение о необходимости проведения лучевой терапии у женщины репродуктивного возраста, необходимо знать о наличии у нее беременности. Следует согласиться с мнением, что тест для установления ранних сроков беременности на основе использования иммуноферментных методов и моноклональных антител должен проводиться у всех поступающих в клинику женщин, подлежащих лучевой терапии или лечению противоопухолевыми химиопрепаратами [28].

Серьезную опасность в будущем таит и проведение лучевой терапии у детей, особенно в раннем возрасте, поэтому показания к ней должны быть тщательно взвешены. Это может быть проиллюстрировано следующими примерами. По итогам 30-летнего наблюдения в группе из 2856 детей (90 из них в период применения лучевой терапии по поводу увеличения вилочковой железы были в возрасте до 6 мес) суммарная частота злокачественных новообразований различной локализации была в 2,2 раза выше, чем в прослеженной в течение такого же периода времени равной по численности контрольной группе детей, не подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации [32]. По данным

Murray [цит. по 2], после глубокой рентгенотерапии в дозах 4,0–7,5 Гр по поводу гиперплазии шейных лимфатический узлов и некоторых других заболеваний неопухолевой природы, проводившейся в 1930–1940 гг., в группе из 6400 детей 8 погибли от лейкоза. Частота развития лейкоза была в 6 раз выше, чем в контрольной группе и значительно выше среднестатистической (3–4 случая на 100 тыс. детского населения в год). При лечении 20 431 детей с поражением лишаем волосистой части кожи головы средняя доза на костный мозг составляла около 0,3 Гр. Частота лейкозов в группе с учетом количества избыточных случаев в 4,4 раза превысила ожидаемое. Ориентировочная величина индукции лейкоза составила $3{,}4 \cdot 10$ сГр [23].

**Радиоактивные осадки при ядерных взрывах**

Определенный вклад в коллективную эффективную эквивалентную дозу облучения населения Северного полушария внесли радиоактивные осадки, образовавшиеся в результате испытаний ядерного оружия, особенно интенсивно проводившихся в периоды с 1951–1958 гг. по 1961–1962 гг. [34]. На их долю в 1963 г. приходилось около 7% общей дозы облучения от естественных источников, в 1966 г. — 2% и в начале 80-годов — 1%. Некоторые авторы предприняли попытку оценить связанные с этим отдаленные последствия и особенно влияние на частоту возникновения острых лейкозов (ОЛ) у детей [35–37].

Эпидемиологические исследования детского населения, включая и около 30 000 детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации *in utero*, вблизи ядерного полигона в штате Невада (США), позволили установить увеличение смертности от ОЛ в период с 1959 по 1967 г., что коррелировало со средней дозой облучения в загрязненных округах этого штата и соседнего штата Юта в тот период (6–9 сГр) [35]. Особенно значительным оно было у детей в возрасте 10–14 лет. Увеличения смертности детей от других форм опухолей, в том числе от рака щитовидной железы, не выявлено.

В последующие годы, после прекращения ядерных испытаний в атмосфере, произошло постепенное снижение показателей смертности детей от лейкозов до исходного уровня. В другом подобном исследовании проанализироаны показатели смертности детей от лейкозов в штатах Юта, Невада и в США в целом по отдельным пятилетним периодам с 1944 по 1975 г. В целом в период с 1979 по 1987 г. опубликованы результаты четырех исследований, в которых рассмотрен вопрос о возможной связи между выпадением радиоактивных осадков и частотой лейкозов [37]. Авторы констатировали, что увеличение показателей относительного риска колебалось в различных округах в пределах 1,5–5,3. Одновременно на загрязненных территориях отмечено увеличение частоты заболеваний щитовидной железы у детей.

Анализ по типу случай-контроль, касающийся лейкозо- и канцерогенного эффекта загрязнений, связанных с ядерными испытаниями на полигоне в штате Невада, позволил установить действительное повышение показателей относительного риска, составляющее 1,08 и 1,69 при дозах на костный мозг соответственно 0,30–0,59 и 0,60–3,0 сГр [37]. Увеличение частоты лейкозов, составившее около 6%, выявлено преимущественно у молодых людей до 20 лет и особенно у детей в возрасте до 10 лет. Однако подобная тенденция не проявилась в группе детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в период непосредственного выпадения радиоактивных осадков.

**Облучение родителей**

Масштабы аварии на ЧАЭС вновь привлекли внимание специалистов к проблемам мультигенерационного, или трансгенерационного, канцеро- и лейкозогенеза [38]. Гипотеза о том, что облучение родителей может приводить к увеличению частоты опухолей или лейкозов у их потомства в нескольких поколениях, не нова. В работах Stewart et al. [39], Graham et al. [40] сообщалось об увеличении частоты возникновения лейкозов у детей, матери которых в период до зачатия подвергались облучению при обычных рентгенодиагностических исследованиях [39, 40]. Показатели относительного риска выше при многократно повторявшихся рентгенографических исследованиях. Однако эти данные по разным причинам (отсутствие четкой дозовой зависимости, адекватной контрольной группы, сведений об облучении гонад, наличие в анамнезе действия других вредных факторов — курение, инфекции и т.д.) вызывали сомнения или не были подтверждены в наблюдениях других авторов.

Данные об увеличении частоты лейкозов не подтверждены и при обследовании детей, родившихся в период с мая 1946 г. по декабрь 1958 г. у людей, подвергшихся воздействию радиации при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки [41]. Пять случаев смерти от лейкозов в этой группе в 1946–1979 гг. практически соответствовали ожидаемому [28, 30]. При сравнительном анализе не выявлено каких-либо отличий в частоте опухолей и лейкозов среди детей, один или оба родителя которых находились в пределах 2000 м от эпицентра взрыва, по сравнению с группой, чьи родители находились на расстоянии, превышающем 2500 м, или вообще не подверглись облучению [1]. При трактовке этих данных следует учитывать, что лишь в очень немногих случаях дети были зачаты в первые месяцы непосредственно после бомбардировки. Поэтому нельзя считать, что материалы наблюдений в Хиросиме и Нагасаки исключают возможность того, что малые дозы радиации с низкой ЛЭП способны вызывать развитие ОЛ, являющихся основной формой опухолевых заболеваний в детском возрасте [25].

В последующих эпидемиологических исследованиях по типу случай-контроль прослежена положительная корреляция между частотой лейкозов и опухолей у детей и воздействием на матерей рентгеновского излучения в период до зачатия. Доза облучения на гонады колебалась от 0,07 до 0,3 сГр. Наблюдавшийся у их потомков эффект носил дозозависимый характер [42, 43].

Draper [44] провел анализ частоты опухолей у детей, родившихся у онкологических больных, подвергавшихся лучевой терапии. В ходе его пытались выяснить влияние на трансгенерационный канцерогенез мутаций в половых клетках. При оценке результатов, несомненно, следует учитывать отсутствие информации о дозе облучения на гонады и недостаточно длительные сроки наблюдения над потомками. Чрезвычайно важно, что возникающие при этом транслокации, некоторые из которых могут иметь отношение к патогенетическим механизмам лейкозогенеза, обычно передаются последующим поколениям. Рассчитанная теоретически, их частота составляет четвертую часть индуцируемых в сперматогониях [1].

Отсутствуют четкие данные о связи канцерогенного риска у детей и ионизирующей радиации, действию которой подвергались их родители в производственных условиях [44].

Все же, несмотря на противоречивость представленных данных, есть основания полагать, что трансгенерационный канцеро- и лейкозогенез, относимый к отдаленным беспороговым стохастическим эффектам ИР, может вызываться облучением в малых дозах [38, 44].

**Облучение персонала предприятий атомной промышленности**

Производственной деятельностью, связанной с постоянными радиационными воздействиями, в различных странах занято немало людей (например, в США — более 1 млн человек, во Франции — около 600 тыс. человек) [1, 25]. Влияет ли планируемое облучение людей (в основном мужчин) репродуктивного возраста на частоту опухолей у их детей?

Внимание общественности и исследователей привлекли данные о резком увеличении смертности от лейкозов детей и юношей в возрасте до 24 лет в период с 1968 по 1974 г. в деревне Сискейл, расположенной вблизи завода по переработке ядерного топлива в Сэллафилде (Англия). Для столь редкого заболевания, как лейкозы, ассоциация из наблюдавшихся 5 случаев должна рассматриваться как очаг или вспышка. В серии проведенных эпидемиологических исследований Gardner et al. [45–47] (когортных и по типу случай-контроль) установлено, что избыточное количество смертей от лейкозов (5 по сравнению с ожидаемым уровнем 0,53) ограничено группой из 1068 детей, родившихся в 1950–1983 гг. в Сискэйле. В отличие от этого не отмечено случаев смертей от лейкозов

в другой группе из 1546 детей, родившихся в других местах и приехавших в деревню с родителями и посещавших местную школу. В первой группе, а не во второй, выше ожидаемой была смертность и от солидных опухолей [48–50]. Почти десятикратное увеличение частоты лейкозов и двукратное других форм новообразований могло указывать на наличие локальных вредных факторов, действующих до рождения или в раннем детском возрасте, которые могли оказывать лейкозогенное действие. Тщательный анализ привел авторов к выводу, что основной причиной увеличения частоты лейкозов у детей явилось облучение отцов, занятых на предприятии по переработке ядерного топлива. Отмечено, что риск не связан с влиянием других факторов (возраст отца и матери при рождении ребенка, рентгенографические исследования органов брюшной полости во время беременности, характер питания, вредные привычки родителей, воздействие химических веществ и т.д.).

Приводятся ссылки на результаты экспериментальных исследованиях о повышенной частоте возникновения опухолей и лейкозов в последующих поколениях при облучении животных в малых дозах [21, 51]. Расхождения с данными, полученными при эпидемиологическом исследовании потомства людей, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, могут быть объяснены различиями в эффектах однократного действия ионизирующей радиации и длительного влияния малых доз.

Так или иначе, в равной степени важно определить, могут ли подобные эффекты проявиться и у иных категорий людей, подвергшихся облучению. Это возможно на основе определения частоты лейкозов и других опухолей, наиболее распространенных в детском возрасте, у потомства людей, подвергающихся действию внешней радиации с низкой ЛПЭ и внутреннему облучению при инкорпорации радионуклидов. Эпидемиологические исследования населения с целью выявления очаговости лейкозов у детей проведены и в районах размещения других крупных предприятий атомной промышленности в Англии, Шотландии и Уэльсе [48, 52]. При этом также выявлено превышение частоты лейкозов у детей по сравнению с ожидаемыми показателями и показано, что это не связано с утечкой радиоактивности в результате каких-либо неисправностей [25]. Не всегда удавалось представить доказательства связи с облучением отцов, так как в отличие от компактно проживающего в Сискэйле персонала, работники этих предприятий живут в городах в условиях, когда невозможно полностью исключить неблагоприятное влияние других факторов.

Подобного рода исследования развернуты и в других странах. В Канаде в начальной фазе изучения установлено увеличение на 20% смертности от лейкозов детей до 10 лет, проживающих вокруг пяти ядерных предприятий. На последующем этапе предполагается провести

анализ в группе детей до 15 лет [48]. Во Франции, по предварительным данным, не отмечено повышенной смертности от лейкозов детей и молодых людей до 25 лет, проживающих в непосредственной близости от предприятия по переработке ядерного топлива в Нормандии [25, 53]. Не подведены еще окончательные итоги анализа частоты опухолей у детей, проживающих в окружности 61 ядерного предприятия в США [19, 48]. Предварительные данные о повышении смертности от лейкозов детей в возрасте 0–9 лет подлежат проверке в ходе дальнейших исследований. В Нидерландах не выявлено увеличения смертности от лейкозов детей, проживающих поблизости трех АЭС [55].

В ближайшие годы планируется проведение крупных международных исследований с участием ученых Академии наук Российской Федерации, Швеции, Финляндии, Нидерландов, целью которых является изучение частоты возникновения лейкозов во втором поколении — у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и эвакуированных из 30-километровой зоны. Проблемы трансгенерационного, или мультигенерационного, канцерогенеза приобретают особое значение в плане оценки особенностей отдаленных радиционных эффектов аварии на ЧАЭС и их значения для здоровья последующих поколений. Они тесно переплетаются с вопросами о возможных генетических нарушениях в процессе эмбриогенеза, которые могут играть важную роль в развитии лейкозов у детей раннего возраста.

**Клетки-мишени при развитии острых лейкозов у детей**

Основной формой опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей у детей являются ОЛ. Более 80% всех этих заболеваний приходится на ОЛ лимфоидного происхождения, а 15–20% на миелоидные формы [56,57]. Значительно реже встречаются неходжкинские злокачественные лимфомы и лимфогранулематоз, исключительно редко — хронический миелолейкоз. У детей практически никогда не диагностируются такие формы гемобластозов, как хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь.

Пик заболеваемости детей острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) приходится на 2–4-летний возраст. Учитывая длительность латентного периода заболевания, полагают, что во многих случаях лейкозная трансформация клеток-мишеней может происходить еще во внутриутробный период [58–61]. Ими являются ранние клетки-предшественники Т- и В-лимфоцитов, впервые появляющиеся в эмбриональной печени, а затем при последующей смене мест кроветворения в антенатальный период — соответственно в костном мозге и тимусе. Лейкозная трансформация может происходить на разных стадиях дифференцировки этих клеток, что проявляется в развитии ряда иммунофенотипических вариантов более частого ОЛЛ В-клеточного происхождения (нуль-клеточный, пре-

пре-В-клеточный) и более редкого ОЛЛ Т-клеточной природы (пре-Т- и Т-клеточный) [62, 63].

В механизмах развития ОЛЛ у детей большое значение придается спонтанным мутациям. Риск их возникновения в лимфоцитах крови выше, чем в клетках других тканей. Особенно высок он в обладающих высокой пролиферативной активностью лимфоидных клетках-предшественниках, прежде всего В-ряда [58, 59]. Greaves [59] в 1988 г. выдвинута гипотеза о роли спонтанных мутаций как причины возникновения ОЛЛ у детей. Мутации, приводящие к появлению клона трансформированных клеток, могут возникать в эмбриональный или ранний постнатальный период при протекающей при этом перестройке генов иммуноглобулинов или в генах Т-клеточного рецептора для антигена. Учитывая, что все поздние эффекты ИР являются мутагенными по своей природе, не исключено, что облучение эмбриона и плода *in utero* или родителей в период непосредственно до зачатия может вызывать дополнительные повреждения в участках генома, имеющих непосредственное отношение к процессу злокачественной трансформации [63].

К другим стохастическим отдаленным эффектам, вероятно, должна быть отнесена возможность возникновения дополнительных аутоиммунных и первичных иммунодефицитных состояний. Следует считаться также с повреждением под влиянием ионизирующей радиации в процессе раннего онтогенеза Т-клеток, NK-клеток, участвующих в регуляции гемопоэза [65–67], что может влиять на судьбу образующегося трансформированного клона клеток.

Признавая принципиальную возможность развития ОЛ как основной формы опухолевых заболеваний у детей при действии малых доз ионизирующей радиации [40], следует сосредоточить усилия на дальнейшем изучении клеточных и молекулярно-генетических основ радиационного лейкозогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR V. Washington: Natl Acad Press, 1990. 421 p.
2. **Москалев ИЮ.** Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М: Медицина, 1991. 464 с.
3. **Morris JA.** Low does radiation and childhood cancer. J Clin Pathol 1992; **45**: 378-381.
4. Международный Чернобыльский проект. Технический доклад: Оценка радиологических последствий и защитных мер. Доклад Международного консультативного комитета, 1992. 740 с.
5. **Parkin DM.** The European childhood leukemia/ lymphoma incidence study. Radiat Res 1990; **124** (3): 170-171.
6. **Parkin DM, Cardis E, Masuyer et al.** Childhood leukemia following the Chernobyl accident: the European childhood leukemia-lymphoma incidence study (ECLIS). Eur J Cancer 1993; **29A** (1): 57-64.

7. **Stewart A, Webb D, Giles D et al.** Malignant diseases in childhood and diagnostic irradiation in utero. Lancet 1956; **2***:* 447.
8. **Stewart A, Kneale GW.** Radiation dose effects in relation to obstetric X-rays and childhood cancers. Ibid 1970; **1**: 1185-1188.
9. **Wakeford R, Little MP.** Childhood cancer after low-level intrauterine exposure to radiation. J Radiol Protection 2002; **22***:* A123-A127.
10. **Wakeford R, Little MP.** Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: A review. Int J Radiation Biol 2003; **79***:* 293-309.
11. **Knox EG, Stewart AM, Kneale GW, Gilman EA.** Prenatal irradiation and childhood cancer. J Soc Radiol Protection 1987; **7***:* 9-16.
12. **Gilman EA, Kneale GW, Knox EG, Stewart AM.** Pregnancy X-rays and childhood cancers: effects of exposure age and radiation dose. J Radiol Protection 1988; **8***:* 3-8.
13. **Mole RH.** Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-rays examinations. Brit J Cancer 1990; **62**: 152-168.
14. **Harvey E, Boice JrJD, Honeyman M, Flannery G.** Prenatal X-rays exposure in childhood cancer in twins. N Engl J Med 1985; **312**: 541-545.
15. **Bithel JF.** Statistical issues in assessing the evidence associating obstetric irradiation and childhood malignancies. Neue Bewertung des Strahle. bruskikps: Niedrigdoses-Srtahlung und Gesundheit. Munich: MMV Medizin 1993: 50-53.
16. **MacMahon B.** Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. J Natl Cancer Inst 1962; **28**: 1173-1191.
17. **McMahon B, Hutchinson GB.** Prenatal X-ray and childhood: a review. Acta Unio Int Contra Cancrum 1964; **20**: 1172-1174.
18. **Polhemus D, Koch R.** Leukemia and medical irradiation. Pediatrics 1969; **23**: 453-461.
19. **Diamond EL, Schemerler H, Lilienfeld AM.** The relationship of intrauterine radiation to subsequent mortality and development of leukemia in children. A prospective study. Am J Epidemiol 1973; **97**: 283-313.
20. **Faaure C.** Irradiation prenatale et risque de cancer chez l'enfant. Concoirs Med 1986; **108** (22): 135-137.
21. **Mole RH.** Antenatal irradiation and childhood cancer: causation or coincidence? Brit J Cancer 1974; **30**: 199-208.
22. **Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, Fannery JT.** Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in twins. N Engl J Med 1985; **312**: 541-545.
23. **Tabuchi A, Nakagawa S, Hirai T et al.** Fetal hazards due to X-ray diagnosis during pregnancy. Hiroshima J Med Sci 1967; **16**: 49-66.
24. **Streffer C.** Carcinogenesis by ionizing radiation and risk evaluation. Oncologic 1992; **15**: 123-130.
25. **Doll R, Darby S.** Leukemia: some unsolved problems. The Future of Human Radiation Research 1991, 1-6.
26. **Ioshimoto I, Kato H, Schull SJ.** Risk of cancer among children exposed in utero to a-bomb radiation 1950-84. Lancet 1988; **2**: 665-669.
27. **Bithell JF, Stiller CA.** A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying. Stat Med 1988; **7**: 857-864.
28. **Brent RL.** The effect of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncology 1989; **16** (5): 347-368.

29. **Otake M, Shull WJ.** In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation. Br J Radiol 1984; **57**: 409-414.

30. **Jablon S.** Overview of current knowledge of ionizing radiation risk: the BEIR V perspective. Radiat Res 1990; **124**: 337.

31. New Agreement Signed on WHO Chernobyl Programme. WHO Press, Press Release WHO/23, 6 April 1992.

32. **Hildreth NG, Shore RE, Hempelmann LH et al.** Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. Ibid 1985; **102** (3): 378-391.

33. **Albert ER, Omran AR.** Follow-up study off patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. Arch Environ Health 1968; **17**: 899-950.

34. Радиация. Дозы, эффекты, риск. М: Мир, 1990. 79 с.

35. **Lyon JL, Gardner JW, West DW, Schussman L.** Further information on the association of childhood leukemia with atomic fallout. Banbury Report, 4. Cancer Incidence in Defined Population N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1980. 145-162.

36. **Enstrom IE.** The nonassociation of fallout radialion with childhood leukemia in Utah. Ibid 1980. 163-177.

37. **Thomas DC.** The Utah fallout study. Radial Res 1990; **124** (3): 356-357.

38. **Антонов ПВ, Малаховский ВН.** Радиационно-гигиенические проблемы мпульти-генерационного канцерогенеза. Вестн РАМН 1993; **3***:* 23-27.

39. **Stewart A, Webb J, Hewitt D.** A survey of childhood malignancies. Br Med J 1958; **1**: 1495-1508.

40. **Graham S, Levin ML, Lilienfeld AM et al.** Preconception, intrauterine and postnatal irradiation as related to leukaemia. Natl Cancer Inst Monograph 1966; **19**: 347-371.

41. **Ishimaru I, Ichimam M, Mikami M.** Leukaemia incidence among individuals exposed in utero, children of Atomic Bomb survivors, and their controls; Hiroshima and Nagasaki 1945-1979. Radiation Effects Research Foundation NY, 1982. 11-81.

42. **Shu XO, Gao TX, Brinton LA et al.** A population-based case-control study of childhood leukaemia in Shanghai. Cancer 1988; **62**: 635-644.

43. **Shiono PH, Chung CS, Nyrianthopoulos NC.** Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation and childhood neoplasia. J Natl Cancer Inst 1980; **65**: 681-686.

44. **Draper G.** Studies of the possible role of preconception exposure to radiation in human carcinogenesis. Radiat Res 1990; **124** (3): 364-365.

45. **Gardner MJ, Winter PD.** Cancer in Cumberland during 1959-78 with reference to cancer in young people around Windscale. Lancet 1984; **2***:* 216-217.

46. **Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ et al.** Results of the case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. Br Med J 1990; **300**: 423-429.

47. **Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ et al.** Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafild nuclear plant in West Cumbria. Ibid 1990; **300**: 429-434.

48. **Gardner MJ.** Childhod cancer around nuclear facilities. Radiat Res 1990; **124** (3): 365-366.

49. **Gardner MJ.** Father's occupational exposure to radiation and the raised level of childhood leukemia near the Sellafield nuclear plant. Environ Health Perspectives 1991; **94**: 5-7.

50. **Gardner MJ.** Leukemia in children and paternal radiation exposure at the Sellafield nuclear site. Monographs J Natl Cancer Inst 1992; **12**: 133-135.

51. **Nomura T.** Parental exposure to X-rays and chemical induces heritable tumors and anomalies in mice. Nature 1982; **296**: 575.

52. **Black RJ, Urquhart JD, Kendrick SW et al.** Incidence of leukaemia and other cancers in birth and schools cohorts in the Dounreay area. Brit Med J 1992; **304**: 1401-1405.

53. **Hill C, Laplanche A.** Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sires. Nature 1990; **347**: 755-757.

54. **Jablon S, Hrubec Z, Boice JD, Stone BJ.** Cancer in populations living near nuclear facilities. N111 Publications 1990; **90**: 874 pp.

55. **Coebergh JWW, van Steensel-Moll HA, van Wering ER, Veer MB.** Epidemiological and immunological characteristics of childhood leukaemia in the Netherlands: population-based data from a nationwide co-operative group of paediatricians. Leukemia Res 1985; **9** (6): 683-688.

56. **Greaves MF, Pegram SM, Chan LC.** Collaborative group study of the epidemiology of acute lymphoblastic lukaemia subtypes: background and first report. Ibid 1985; **9** (6): 715-734.

57. **Глузман ДФ, Бебешко ВГ, Надгорная ВА и др.** Эмбриональное кроветворение и гемобластозы у детей (иммуноцитология и цитохимия). К: Наук, думка, 1988. 200 с.

58. **Greaves MF.** Is spontaneous mutation the mayor cause of childhood acute lymphoblastic leukaemia? Br J Haemalol 1986; **64**: 1-13.

59. **Greaves MF.** Speculations of the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1988; **2** (2): 120-125.

60. **Осечинский ИВ, Яшанова НД.** Возможности ранней диагностики острого лейкоза детей с позиции внутриутробного происхождения заболевания Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфатических тканей у детей. Москва: ВОНЦ АМН СССР, 1983: 35-36.

61. **Алексеев НА, Воронцов ИМ.** Лейкозы у детей. Ленинград: Медицина, 1979. 176 с.

62. **Ludwig W-D, Seibt-Jung H, Teichmann JV et al.** Clinicopathological features and prognostic implications of immunophenotypic subgroups in childhood ALL: experience of the BFM-ALL study 83. Hematol Blood Transfus 1988; **32**: 51-58.

63. **Prindull G.** Early embryonal/fetal lymphopoietic ontogeny and leukemogenesis (Review article). Ann Haematol 1991; **63**: 291-296.

64. **Воробцова ИГ.** Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека. Мед радиология 1993; **9**: 31-34.

65. **Гейл Р, Буттурини А.** Стволовые клетки, клональность и лейкоз. Гематол трансфузиол 1991; **10***:* 26-30.

66. **Глузман ДФ, Мутэ А, Пинчук ЛБ и др.** Изменения структуры ядер лимфоцитов крови у детей, находившихся в Припяти в момент аварии на Чернобыльской АЭСС. Эксперим онкология 1992; **14** (6): 41-48.

67. **Басс ММ, Глузман ДФ.** Злокачественные опухоли у детей. Ташкент: Медицина, 1967. 192 с.

## Глава 7

# ЛЕЙКОЗЫ У ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ

Мультигенерационный канцерогенез и лейкозогенез, относящийся к беспороговым стохастическим эффектам действия ионизирующей радиации, вполне возможен при действии малых доз и низких мощностей облучения. Boice et al. [1], анализировавшие генетические эффекты облучения, исследовали возможный риск возникновения опухолей у детей пациентов, подвергавшихся лучевой терапии. Авторы установили, что повышение риска касается прежде всего опухолей, в возникновении которых велика роль наследственных факторов (ретинобластома). Не исключено также, что у интактных потомков облученных родителей отмечается повышенная чувствительность к действию других канцерогенных факторов.

Вопросы мультигенерационного или трансгенерационного онкогенеза ранее изучались на экспериментальных животных и касались преимущественного действия химических канцерогенов. Из работ зарубежных авторов следует отметить исследование Nomura [2], проведенное на 2904 мышах, подвергнутых рентгеновскому облучению. У потомства животных наблюдалось значительное увеличение частоты опухолей и лейкозов.

Lord, Hoyes (1999) [цит. по 3] вводили мышам-самцам плутоний-239 за три месяца до зачатия и подвергали потомство действию гамма-изучения и канцерогенов. Вывод авторов об увеличении риска возникновения опухолей у млекопитающих при облучении в период до зачатия был подтвержден и другими исследователями. В экспериментах на животных влияние радиации на возникновение новообразований в последующих поколениях было дозозависимым.

Риск развития гемобластозов у детей, родившихся от родителей, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации изучался в основном на когортах пострадавших в результате атомных взрывов в Хиросиме и Нагасаки и облученного населения на Южном Урале.

### Лейкозы у детей родителей, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки

Представленные в предыдущей главе материалы могут быть дополнены новыми уточненными данными о заболеваемости лейкозами потомков людей, пострадавших при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки.

Okada с соавт. [4] сообщили о 27 случаях заболевания лейкозами, зарегистрированных до 1969 года среди 52 726 детей у переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки. Yoshimoto и др. [5] в период с 1946 по 1982 годы выявили 31 ребенка с лейкозами среди 43 181 детей в Хиросиме и 24 393 — в Нагасаки, родители которых подверглись воздействию облучения в результате взрывов атомных бомб. Izumi et al. [6], выявившие 34 случая заболевания лейкозами в когорте из 40 487 детей, родившихся от облученных родителей в период 0–38 лет после бомбардировки, также не смогли установить повышенный риск возникновения опухолей и лейкозов. Однако следует отметить, что при выполнении работы авторами не были учтены все случаи опухолей и лейкозов, диагностированные до 1958 г., в период, когда у детей могло развиться особенно много лейкозов. Не было уделено также достаточно внимания возможному факту облучения в сроки до шести месяцев до зачатия.

В 2012 году Kamada et al. [7] были представлены результаты нового исследования по клинической характеристике 94 случаев лейкозов, идентифицированных к 1995 г. у потомков лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме в 1945 г., родившихся в период между 1946 г. и 1973 г. с описанием различий в действии на родителей различных уровней радиации, с учетом времени после лучевого воздействия до зачатия. Общее количество детей, родившихся в период с июня 1946 года по декабрь 1973 г. у переживших атомную бомбардировку родителей в Хиросиме составило 119 331 человек, среди них было 61 444 мальчиков и 57 887 девочек. У 43 853 из них облучению подверглись только отцы, у 53 223 — только матери, у 22 256 — радиационное воздействие было зарегистрировано у обоих родителей.

С учетом 50-летнего периода наблюдения (94 случая лейкозов у потомства были идентифицированы в 1946–1995 гг.) изучалось распределение лейкозов и рассматривались следующие временные периоды: родившиеся в 1946–1955 гг. (группа I — 63 117 детей, 52,9%), в 1956–1965 гг. (группа II — 35 944 детей, 30,1%), в 1966–1973 гг. (группа III — 20 270 детей, 17,0%).

С учетом уровня радиационного воздействия среди родителей были выделены 9 подгрупп: не подвергавшиеся облучению после взрыва атомной бомбы, получившие дозу радиации менее 4 мЗв, облученных в дозе 5–499 мЗв, 500 мЗв и более, облученные, находившиеся в пределах 2 км от эпицентра взрыва (без точного определения дозы), лица, по-

павшие в зону в течение первых 3 дней после бомбардировки, а также лица, находившиеся во время взрыва бомбы на расстоянии более 2 км от эпицентра, попавшие в зону через 4 дня и позднее. При анализе частоты лейкозов у детей их родители с учетом уровня радиационного воздействия были подразделены на следующие подгруппы: категория А — находившиеся на расстоянии до 2 км от эпицентра взрыва и те, у которых была определена доза радиации; категория Б — попавшие в зону первые 3 дня после бомбардировки; категория В — все другие родители, подвергавшиеся действию радиации.

Диагностика различных форм лейкозов у потомков родителей, подвергшихся облучению в результате атомной бомбардировки Хиросимы, проводилась двумя и более гематологами на основе морфологического исследования и цитогенетического анализа. Как уже отмечалось, за время наблюдения у потомков облученных родителей было идентифицировано 94 случая заболевания лейкозами.

К 1995 г. лейкозы возникли у 49 из 63 117 детей, входивших в группу I, у 29 из 35 944 в группе II и у 16 из 20 270 детей, родившихся в 1966–1973 гг., отнесенных к группе III.

В период 1946–1955 гг. было диагностировано 6 случаев заболевания лейкозом, в 1956–1966 гг. — 17, в 1966–1975 гг. — 34, в 1976–1985 гг. — 22, в 1985–1999 гг. — 15 больных лейкозами.

В группе I в отдельные десятилетние периоды с 1946 по 1995 гг. лейкозы были диагностированы соответственно у 6, 14, 14, 9 и 6 пациентов. В группе II в такие же периоды с 1956 по 1995 гг. число выявленных лейкозов составило 3, 14, 6 и 6. В группе III с 1965 по 1995 год число диагностированных лейкозов было следующим: первое десятилетие — 6, во второе — 7 и в третье — 3 случая. Максимальное число больных лейкозами (34) за все периоды наблюдения было в 1966–1975 гг.

Все гемобластозы, развившиеся у детей в возрасте до 10 лет, относились к категории острых лейкозов. В возрастных группах 10–19 и 20–29 лет в момент выявления заболевания было зарегистрировано соответственно 6 и 8 случаев хронического миелолейкоза (ХМЛ). Для сравнения в соответствии со статистическими данными у населения Японии в целом в возрастной группе 10–19 лет были диагностированы 231 случай острых лейкозов и 19 случаев ХМЛ, в возрастной группе 20–29 лет — 329 острых лейкозов и 57 ХМЛ. По сравнению с общенациональными данными соотношение ХМЛ и острых лейкозов у детей родителей, переживших атомную бомбардировку, было выше за счет избыточного числа случаев ХМЛ ($p=0,0198$). Более высоким у потомков пострадавших был уровень ХМЛ также в группе заболевших в возрасте 20–29 лет.

На протяжении 20-летнего периода наблюдения среди 27 пациентов группы I, родившихся в 1946–1955 гг., число случаев лейкозов было выше в подгруппе, где были облучены оба родителя, по сравнению с подгруппами,

где воздействию ионизирующего излучения подвергался только отец или мать. В группе II (20 случаев лейкозов) и в группе III (14 случаев лейкозов) не отмечалось различий в уровне риска возникновения лейкозов в зависимости от характера воздействия радиации на родителей.

При наблюдении в течении 35-летнего периода (33 случая лейкозов) Kamada et al. [7] также удалось установить связь возникновения заболевания с облучением родителей. Статистический анализ показал также значительные отличия в частоте лейкозов у детей, отец и мать которых находились в пределах 2 км от эпицентра взрыва атомной бомбы, или попали в зону радиоактивного загрязнения спустя 3 дня после бомбардировки, по сравнению с детьми, у которых облучению подвергся только один из родителей.

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования были проведены у 36 больных, родители которых подверглись воздействию ионизирующей радиации. У всех 13 пациентов с ХМЛ была выявлена транслокация t(9;22). При анализе кроветворных клеток у 23 больных с острыми лейкозами нормальный кариотип был выявлен в 8 случаях, у 7 пациентов были обнаружены транслокации комплексного типа, у 4 — транслокации t(8;21) и у 4 — признаки анэуплазии.

Проведенные Kamada et al. [7] исследования, касающиеся развития лейкозов у потомства родителей, выживших после атомной бомбардировки в Хиросиме, позволило авторам сделать ряд важных выводов. Прежде всего, отмечен высокий относительный риск возникновения лейкозов у детей, родившихся в 1946–1955 гг. (группа I), особенно когда облучению подверглись оба родителя. Подобная тенденция не наблюдалась у детей, родившихся в 1956–1965 гг. (группа II) или в 1966–1973 гг. (группа III). Это означает, что риск развития лейкозов тем выше, чем раньше по отношению к моменту взрыва произошло зачатие (особенно в случаях, когда облучению подверглись отец и мать будущего ребенка). Сравнение с общенациональным уровнем заболеваемости показало, что повышенный риск заболеваемости лейкозами у потомства облученных приходится на возраст 10–30 лет. У потомков пострадавших в результате взрыва атомной бомбы также была отмечена более высокая частота ХМЛ, чем в данных возрастных группах у населения Японии в целом в 70-х годах, и более высокое соотношение ХМЛ и острых лейкозов, и наконец, при изучении частоты лейкозов у детей, родившихся в 1946–1955 гг., была установлена возможная связь с дозой облучения родителей, находившихся в момент бомбардировки на расстоянии до 2 км от эпицентра взрыва.

### Лейкозы у детей родителей, проживавших в прибрежных селах реки Теча

Заслуживают внимания результаты исследований, проведенных Kossenko [8] по изучению потомства первого поколения (общей чис-

ленностью 20 280 человек) родителей, подвергавшихся облучению в результате сброса радиоактивных отходов завода ПО «Маяк» по производству оружейного плутония в реку Теча на Южном Урале. Период наблюдения составил 33 года (с 1949 по 1982 год). Среди детей родителей, подвергавшихся облучению, было выявлено 9 случаев лейкозов и 4 случая лимфом. Однако статистически уровень заболеваемости гемобластозами потомства пострадавших не отличался от соответствующих показателей в контрольной группе. Не было также установлено увеличения смертности от опухолевых заболеваний у потомства, проживавших по берегам р. Теча.

По уточненным данным М. Косенко и Н. Гудковой [9], показатель заболеваемости лейкозами в когорте потомства облученных родителей составил 2,5 (95% CI: 1,2–4,8), а среди необлученных лиц — 4,7 (95% CI: 2,7–6,9) в расчете на 105 человеко-лет. Не было отмечено зависимости заболеваемости лейкозами в когорте потомства от уровня радиационного воздействия на половые органы родителей.

В исследование, проведенное Е.В. Остроумовой, А.В. Аклеевым и П. Холл [10] были включены потомки первого поколения, родившиеся после 1 января 1950 г., у которых хотя бы один из родителей проживал в прибрежных селах реки Теча в Челябинской области в период максимального сброса радиоактивных отходов (1950–1952 гг.).

Радиационное воздействие на потомство первого поколения было обусловлено внешним облучением родителей и поступлением в их организм $^{137}Cs$, что приводило к формированию дозы облучения в половых органах одного или обоих родителей к моменту зачатия ребенка. В период внутриутробного развития отмечалось комбинированное воздействие ионизирующей радиации — к внешнему облучению присоединялось внутреннее за счет остеотропных изотопов стронция-89 и стронция-90, поступавших в организм матери с питьевой водой и продуктами питания. Поступление изотопов стронция через плаценту сопровождалось их отложением в костной ткани и облучением красного костного мозга плода. Продолжавшееся в постнатальном периоде облучение было обусловлено действием радионуклидов, содержавшихся в молоке матери, а позднее их поступлением с питьевой водой и продуктами питания.

Доза облучения плода, рассчитанная в соответствии с TR DS-2000, в отдельных случаях составляла 0,2 Гр, доза постнатального облучения красного костного мозга колебалась в пределах от 0 до 0,67 Гр [11].

За период 1950–1998 гг. в изученной когорте потомства (7890 человек) было зарегистрировано 46 случаев злокачественных новообразований. В 10 (22%) из них злокачественные опухоли были диагностированы у детей в возрасте до 15 лет. Наиболее распространенными были гемобластозы (5 случаев из 10), возникшие у детей в возрасте от 7 до 15 лет. Кроме того, отмечено два случая остеогенной саркомы

(у мальчика 2 лет и девочки 8 лет). Авторами был установлен наиболее высокий риск развития лейкозов у лиц, у которых доза внутриутробного облучения превышала 50 мГр. При этом отмечено, что в связи с малым числом наблюдений оценки относительного риска имеют широкие доверительные интервалы, нижняя граница которых менее 1.

**Радиационное воздействие на родителей в период до зачатия, гемобластозы у детей**

Возможная связь между воздействием ионизирующей радиации на родителей и возникновением лейкозов и солидных опухолей у детей изучалась и в ряде эпидемиологических исследований. В качестве теоретической предпосылки подобного явления рассматривается влияние радиации на клетки репродуктивной системы (сперматозоиды или яйцеклетки), приводящее в последующем к генетическим изменениям. Подобные мутации, происходящие до зачатия, могут передаваться ребенку и увеличивать риск возникновения онкологических заболеваний. В частности, высокий уровень минисателлитных мутаций был выявлен при обследовании 183 детей, родившихся у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, зачатых в пределах двух месяцев до аварии, а не четырех и более месяцев ранее. Однако не исключено, что в развитии данной патологии играют роль и более сложные механизмы, подлежащие углубленному изучению.

Еще в 1966 г. была опубликована работа Graham et al. [12], в которой внимание исследователей было сфокусировано на изучении риска возникновения лейкозов у детей, у родителей которых проводились диагностические рентгенологические исследования. Анализ медицинских отчетных документов (учитывался возраст матери при рождении ребенка, патология настоящей и прошлых беременностей и родов и другие факторы) показал, что риск развития лейкозов увеличивался в значительной степени у детей, матери которых подвергались воздействию радиации в период до зачатия ($RR \approx 1{,}6$). Более выраженной была связь лейкозов у детей с рентгеноблучение органов брюшной полости, таза, позвоночника ($RR = 2{,}1$; $p < 0{,}001$). В целом, значения RR при воздействии ионизирующей радиации на отца и/или мать ребенка составляли 1,47 ($p = 0{,}006$).

Работа Gardner et al. [13] была первым эпидемиологическим исследованием по типу «случай-контроль», в котором была изучена связь между воздействием радиации в производственных условиях на отцов и риском возникновения опухолей у детей. В частности, авторами был установлен повышенный риск возникновения лейкозов и неходжкинских лимфом у детей, отцы которых работали на заводе Сэллафилде (Англия). При выполнении работы были проанализированы 64 случая заболевания в основной группе и 286 — в контрольной, возникшие на

протяжении 1950–1985 гг. Общая доза внешнего гамма-изучения у отцов в период до зачатия составляла 0–383 мЗв. В целом, у детей отцов, работавших в Сэллафилде показатели RR составляли 2,44 (1,04–5,71), а у детей отцов, облучившихся в дозе более 100 мЗв — 6,42 (1,57–26,3). Кроме того, лейкозы у детей возникали в более молодом возрасте, чем предполагалось. По мнению автора, это могло служить указанием на то, что повреждения в генетическом аппарате происходили в очень раннем периоде развития ребенка. Предлагаемые ими объяснения о том, что индуцированные внешним облучением отцов наследуемые мутации увеличивают риск развития лейкозов, стали широко известны как «гипотеза Гарднера».

Гипотеза Гарднера была подвергнута сомнению по ряду причин. Прежде всего, это не подтвердилось при обследовании детей отцов, занятых на предприятиях ядерной индустрии в других регионах [14]. Не наблюдалось увеличения частоты лейкозов у детей жителей Японии, пострадавших в результате атомной бомбардировки. Представляются маловероятными биологические механизмы подобного явления. Кроме того, при вызываемом радиацией повреждения генома до зачатия, помимо лейкозов, должно было бы происходить увеличение частоты ряда наследственных заболеваний, чего в действительности не наблюдается. Истинной причиной возникновения лейкозов может быть не только внешнее воздействие гамма-радиации, но и неучтенная доза накопленных в организме радионуклидов (урана, плутония и др.). Высказывается также предположение о возможной роли вирусов в возникновении лейкозов у населения, компактно проживающего в данной изолированной общине (кластере).

Тем не менее, гипотеза Гарднера была подвергнута проверке в последующих исследованиях, проводившихся в Англии. Dickinson, Parker [цит. по 3] при проведении когортного исследования (1950–1991 гг.), охватывавшего 274 170 родившихся в общинах вокруг завода в Сэллафилде, и включавшего в три раза больше случаев лейкозов у детей рабочих ядерного производства, подтвердили результаты работы Gardner. При средней дозе 29,2 мЗв (колебания в пределах 0,01–826 мЗв) у детей облученных родителей была отмечена более высокая частота лейкозов и неходжкинских лимфом (RR 1,9; 1,0–3,1) и их более значительная связь с полученной дозой (RR был равен 1,6 на 100 мЗв, 1,9–31,0).

В проведенном в Шотландии аналитическом исследовании по типу «случай-контроль», включавшем 1261 наблюдение в основной и 4215 — в контрольной группе, Kinlen [15] не смог установить связи между облучением родителей перед зачатием и частотой онкогематологических заболеваний у детей. Показатели RR при радиационном воздействии на родителей составляли 1,26 (0,59–3,90) для лейкозов и 1,11 (0,53–2,33) суммарно для лейкозов и неходжкинских лимфом.

Особый интерес представляют результаты эпидемиологических исследований по типу «случай-контроль», проводившихся Roman et al. [16]. Авторам удалось установить связь частоты возникновения лейкозов и лимфом с действием на отцов относительно низких доз радиации. Объектом исследования были жившие вблизи заводов по производству ядерного оружия в Англии. Доза внешнего облучения у отцов, работавших на этих производствах, в период до зачатия составила менее 5 мЗв. Однако риск возникновения лейкозов и лимфом у их детей, связанный с воздействием радиации во время работ был значительным (RR 9,0; 1,0–107,8).

В более позднем когортном исследовании Roman et al. [цит. по 3], затрагивавшем 46 107 детей рабочих ядерной индустрии (1965–1996 гг.), также обнаружили повышенную заболеваемость лейкозами и лимфомами детей, у родителей которых проводился мониторинг уровня радиационного воздействия. У 85–90% родителей, у которых была получена информация о кумулятивной дозе облучения, она составила менее 100 мЗв, а доза, полученная за шесть месяцев до зачатия, была менее 10 мЗв. У их детей был установлен повышенный риск развития лейкозов (RR 4,1; 0,8–21,8). Более значительное превышение частоты лейкозов ассоциировалось с более высокими дозами. При кумулятивных дозах ≥ 100 мЗв RR был равен 5,8 (1,3–24,8). При дозах ≥ 10 мЗв на протяжении последних шести месяцев до зачатия величина RR составляла 7,7 (1,9–31,0). В этом исследовании был показан более высокий риск развития лейкозов, чем неходжкинских лимфом.

В серии работ, выполненных в Англии Sorahan, Roterts [цит. по 3] методом «случай-контроль» (1953–1981 гг.), были рассмотрены данные о частоте лейкозов и лимфом у детей, родители которых подвергались облучению, связанному с работой на предприятиях ядерной индустрии, при проведении научных исследований или медицинских процедур. Учитывались дозы радиации, полученные отцами в последние шесть месяцев до зачатия. Не было установлено статистически значимой связи между внешним облучением родителей и частотой лейкозов и лимфом. Показатели относительного риска лейкозов (RR) составляли 1,45 (0,76–2,78). С учетом дополнительного потенциального внутреннего воздействия накопленных радионуклидов показатели RR были выше — 2,57 (0,54–12,19).

В 1993 г. Drapper et al. [17] для проверки гипотезы Гарднера провели крупномасштабное исследование типа «случай-контроль» (35 949 человек в основной и 38 323 — в группе сравнению). Авторы сделали заключение о существовании значительной степени связи между риском возникновения лейкозов и лимфом у детей и работой родителей и источниками радиации (RR 1,9; 1,0–3,1). Существенным оказался в когорте лиц, подвергшихся действию ионизирующей радиации, и до-

зозависимый тренд (RR 1,6 на 100 мЗв; 1,9–31,0). Показатели риска были значительно выше в тех случаях, когда дополнительно проводился мониторинг уровня внутреннего облучения.

Был установлен также повышенный риск онкогематологических заболеваний у детей, матери которых до зачатия подвергались облучению в производственных условиях. При анализе «случай-контроль» данных детского канцер-регистра Германии Mainert et al. [цит. по 3] подтвердили повышенный риск лейкозов при работе родителей до зачатия с источниками ионизирующей радиации (RR 1,80; 0,71–4,58). Особенно выраженными были показатели относительного риска возникновения лейкозов у детей на первом году жизни (RR 2,74; 1,01–7,44). Наиболее высоким RR был при кумулятивной дозе ≥ 100 мЗв и при дозах ≥ 10 мЗв за шесть месяцев до зачатия (RR 6,6; 0,7–67,1 и RR 11,0; 1,2-105,0 соответственно). Риск возникновения лейкозов и лимфом был повышенным также при рентгеновском облучении родителей до зачатия (RR 1,33; 1,10–1,61).

В подобном же исследовании, проведенном McLaughlin et al. [цит. по 3] в Онтарио (Канада) в регионах, где находятся предприятия ядерной промышленности, не обнаружили существенной связи между облучением родителей до зачатия и возникновением лейкозов и лимфом у детей. При выполнении данной работы авторам удалось установить повышенный риск возникновения лейкозов у потомков родителей, которые на протяжении 50 и более месяцев в производственных условиях подвергались действию радона (RR 5,14; 0,48–55,2).

Эпидемиологическое исследование по типу «случай-контроль», проведенное Shu et al. [цит. по 3], было посвящено изучению возможного влияния диагностического рентгеновского излучения и воздействия ионизирующей радиации на родителей в период до зачатия на возникновение онкогематологических заболеваний у детей. При изучении канцер-регистра в Шанхае (Китай) авторы идентифицировали 309 случаев лейкозов у детей. Было показано, что значительное превышение заболеваемости лейкозами у детей ассоциировано у детей с действием Х-лучей на отцов на протяжении шести или более месяцев до зачатия. При 6–10 эпизодах облучения до зачатия RR составлял 2,4 (1,5–5,0), а при 11 и более — 3,9 (1,7–8,6). Не было установлено связи риска возникновения лейкозов у детей в случаях, когда действию Х-лучей до зачатия подвергались матери.

Еще одна работа Shu et al. [18] основывалась на изучении 302 случаев лейкозов младенческого возраста (диагностированных у детей в первые 18 месяцев жизни), данные о которых были представлены Группой по изучению опухолей у детей в Канаде и США. Исследователи установили повышенный риск возникновения лейкозов в этой младшей возрастной категории, ассоциированной с рентгеновским облучением

определенных анатомических зон. Риск младенческих лейкозов увеличивался при облучении у родителей в период до зачатия нижних отделов желудочно-кишечного тракта или брюшной полости (RR 2,24; 1,44–3,47). Повышенные показатели риска, коррелировавшие с числом эпизодов облучения, отмечены и в тех случаях, когда исследованию подвергались органы грудной полости и конечности. В этом же исследовании повышенный риск возникновения лейкозов у детей в возрасте 18 месяцев был отмечен и в случаях, когда родители до зачатия подвергались воздействию ионизирующей радиации в производственных условиях (RR 1,7; 1,07–2,71).

На основании представленных выше результатов приведенных многочисленных исследований можно прийти к заключению о возможной связи лейкозов и лимфом у детей с облучение родителей в период до зачатия. Можно считать подтвержденным факт, что риск возникновения лейкозов у детей, родители которых подвергаются профессиональному воздействию ионизирующей радиации. Нельзя считать точно установленной связь риска возникновения гемобластозов у детей с дозой радиационного воздействия. Мы также располагаем немногочисленными наблюдениями развития различных форм острых лейкозов у детей, родители которых участвовали в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Несомненно должна быть разработана стратегия проведения аналитических эпидемиологических исследований для изучения риска возникновения различных форм лейкозов и неходжкинских лимфом у детей, родившихся в семьях ликвидаторов и у родителей, длительно проживающих на загрязненных радионуклидами территориях.

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Boice JDJr, Bigbee WL, Mumma MT, Blot WJ.** Cancer incidence in municipalities near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania. Health Phys 2003; **85** (6): 678-690.
2. **Nomura T.** Parental exposure to X rays and chemicals induced heritable tumors and anomalies in mice. Nature 1982; **296**: 575-577.
3. **Russ A, Burns C, Tuler S, Taylor O.** Health Risks of Ionizing Radiation: An Overview of Epidemiological Studies. Worcester: Clark University, 2006. 249 p.
4. **Okada H, Tomiyasu T, Ishimaru T et al.** Risk of leukemia of offspring of atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, May 1946 — June 1969. TR-30-70, 1972.
5. **Yoshimoto Y, Neel YV, Schull WY et al.** The frequency of malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. Am J Hum Genet 1990; **46**: 1041-1052.
6. **Izumi S, Katayama K, Soda M, Suyama A.** Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. Br J Cancer 2003; **89***:* 1709-1713.
7. **Kamada N, Kimura A, Tashiro S et al.** Clinical characteristics of leukemia in offspring of atomic bomb survivors in Hiroshima. 2012 (Personal communication).

8. **Kossenko MM.** Cancer mortality among Techa river residents and their offspring. Health Physics 1996; **71** (1): 77-82.
9. **Косенко ММ, Гудкова НВ.** Лейкозы у потомства облученных родителей. Медицинская радиология и радиационная безопасность 1996; **44** (4): 23-28.
10. **Остроумова ЕВ, Аклеев АВ, Холл П.** Заболеваемость раком в когорте лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию с низкой мощностью дозы in utero и после рождения в прибрежных селах реки Теча. Межд журн радиац мед 2003; **5** (1-2): 73-82.
11. **Tolstykh EI, Degteva MO, Vorobiova MI, Kozheurov VP.** Fetal dose assessment for the offspring of the Techa riverside residents. Radiat Environ Biophys 2001; **40** (4): 279-286.
12. **Graham S, Levin ML, Lilienfeld AM et al.** Preconception, intrauterine, and postnatal irradiation as related to leukemia. Natl Cancer Inst Monogr 1966; **19***:* 347-3471.
13. **Gardner MJ.** 8th Duncan Memorial Lecture. Childhood cancer and nuclear installations. Public Health 1991; **105** (4): 277-285.
14. **Watson WS, Sumner DJ.** The measurement of radioactivity in people living near the Dounreay Nuclear Establishment, Caithness, Scotland. Int J Radiat Biol 1996; **70** (2): 117-130.
15. **Kinlen L.** Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. Lancet 1988; **2** (8624): 1323-1327.
16. **Roman E, Beral V, Carpenter L et al.** Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire District Health Authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity. Br Med J 1987; **294** (6572): 597-602.
17. **Draper GJ, Stiller CA, Cartwright RA et al.** Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-90. Br Med J 1993; **306** (6870): 89-94.
18. **Shu XO, Jin F, Linet MS et al.** Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. Br J Cancer 1994; **70** (3): 531-536.

Глава 8

# ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС ДЛЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ, РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной тканей (ЗНЛКТ) в качестве отдельной рубрики в классе «Злокачественные новообразования» начали регистрироваться онкологическими учреждениями в УССР, как и во всех союзных республиках бывшего СССР, с середины 60-х годов. К сожалению, до 1989 г. учет ЗНЛКТ проводился суммарно без предоставления данных об отдельных нозологических формах этой группы опухолей. Только в 1989 г., т.е. через 3 года после аварии на ЧАЭС номенклатура ежегодного учета расширилась и наряду со всей группой ЗНЛКТ ежегодно обобщались данные о впервые заболевших лимфомой Ходжкина, лимфолейкозом, миелолейкозом и множественной миеломой [1].

Во избежание разночтения следует отметить, что нами применяется в качестве синонимов ряд терминов, в частности ЗНЛКТ и гемобластозы, лейкоз и лейкемия, и злокачественные новообразования (ЗН) и рак при полном понимании морфологических различий последних двух из вышеперечисленных обозначений этих опухолей.

В настоящем исследовании анализ проводился исключительно по стандартизованным показателям с использованием мирового стандарта населения [2]. Применение других стандартов обязательно указывается каждый раз.

Показатели заболеваемости гемобластозами мужского и женского населения УССР в 1968–1972 гг. и 1977–1981 гг., соответственно, составляли 9,9 и 12,4‰ и 6,3 и 7,9‰ [1]. В 60–80-х годах гемобластозы являлись одной из наиболее распространенных групп злокачественных

опухолей у населения УССР. В УССР в 1977–1981 гг. в структуре заболеваемости по органам поражения гемобластозы по уровню заболеваемости среди всех ЗН, при условном исключении из анализа показателей частоты рака кожи, занимали у мужского населения третье место (12,4‰) после, соответственно, рака трахеи, бронхов и легкого (55,4‰) и рака желудка (41,6‰), а у женского населения гемобластозы (7,9‰) занимали пятое место после рака молочной железы (23,2‰), рака желудка (17,7‰), рака шейки матки (17,4‰) и рака трахеи, бронхов и легкого (8,2‰) [3].

При сравнительном изучении среднегодовой заболеваемости ЗНЛКТ в УССР в 1965–1980 гг. установлено, что как у мужского, так и женского населения заболеваемость возрастала [3]. Заболеваемость у мужчин на 100 тысяч мужского населения по обычным показателям увеличилась с 8,0 до 12,6, а по стандартизованным показателям (европейский стандарт населения) — с 10,1 до 14,8 (на 46%). За эти же годы у женского населения УССР обычные показатели на 100 тыс. возросли с 6,0 до 9,7, а стандартизованные — с 6,2 до 9,1 (на 47%).

Сравнительный анализ заболеваемости гемобластозами населения г. Киева и УССР (исключая Киев) в 1973–1977 гг. показал, что по стандартизованным показателям заболеваемость как у мужского, так и женского населения г. Киева статистически достоверно выше, чем в УССР, составляя, соответственно 17,8 ±1,5 и 11,7±0,2‰ (мужчины) и 11,6 ± 1,0 и 7,3 ±0,2‰ (женщины).

Анализ данных табл. 8.1 свидетельствует о том, что как у мужского, так и женского населения УССР в 1965–1980 гг. отмечалось снижение среднегодовых темпов выровненных показателей в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет в сравнении с группой 0–29 лет с последующим постепенным увеличением показателей в группах 50–59 лет и 50–59 лет, а наибольшие показатели исследуемых темпов отмечались как у мужчин, так и у женщин в возрастной группе 70 лет и старше.

В 1971 г. и 1989–1990 гг. заболеваемость гемобластозами населения УССР, соответственно, составляла 7,4 и 15,9‰ (мужчины) и 4,0 и

Таблица 8.1

**Динамика возрастной заболеваемости гемобластозами мужского и женского населения УССР в 1965–1980 гг. (среднегодовой темп выровненных показателей в %)**

| Пол | Возрастная группа (лет) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0–29 | 30–39 | 40–49 | 50–59 | 60–69 | 70 и старше |
| Мужчины | 2,9 | 1,5 | 1,4 | 2,3 | 3,4 | 5,5 |
| Женщины | 3,3 | 1,7 | 2,5 | 2,7 | 2,9 | 4,4 |

10,1‰ (женщины). За 20-летний период (1971–1990 гг.) уровень заболеваемости гемобластозами населения Украины неуклонно повышался со среднегодовым темпом увеличения в год на 2,3% у мужчин и 2,5% у женщин. За этот период частота гемобластозов возросла у мужского и женского населения, соответственно, на 53,7% и 60,2% [1].

При сравнении динамики заболеваемости гемобластозами в Украине и частоты заболеваемости лейкозами белого населения США в 1973–1974 гг. и в 1986–1987 гг. установлено, что если в Украине за указанный период заболеваемость увеличилась у мужчин и женщин, соответственно, на 32,0 и 33,0%, то среди белого населения США частота лейкоза уменьшилась на 10,5% у мужчин и 9,9% у женщин (для расчета показателей в качестве стандарта использован возрастной состав населения США в 1970 г.).

В Украине в 1989–1990 гг. в группе гемобластозов как у мужчин, так и у женщин по уровню заболеваемости первое место занимал лимфолейкоз (соответственно 4,7 и 2,5‰), а на последующих местах — лимфома Ходжкина (2,9 и 2,3‰), миелолейкоз (1,7 и 1,3‰) и множественная миелома (0,96 и 0,71‰).

При анализе повозрастной заболеваемости гемобластозами в Украине в 1989–1990 гг. показано, что наибольшая заболеваемость у мужчин наблюдалась в возрасте 70–74 года (69,5‰), а у женщин в возрастной группе 65–69 лет (33,8‰). Как у мужчин, так и у женщин самый высокий уровень заболеваемости лимфолейкозом отмечался в возрасте 70–74 года, составляя, соответственно 29,3 и 11,3‰.

Как у мужчин, так и у женщин пик заболеваемости миелолейкозом наблюдался в возрастной группе 65–69 лет, составляя соответственно 8,5 и 5,1‰.

В Украине в 1989–1990 гг. смертность от лейкоза и других гемобластозов составляла, соответственно, у мужчин и женщин 6,3 и 3,8‰ (лейкозы) и 5,0 и 2,7‰ (другие формы гемобластозов). Приведенные стандартизованные показатели определялись с использованием мирового стандарта населения, что позволило вычислить примерное соотношение уровня заболеваемости, принятого за 100, и смертности от гемобластозов. Это соотношение составляло у мужчин 100:70, а у женщин 100:64.

В бывшем СССР, по данным официальной статистики 70-х годов XX века, показатели заболеваемости населения гемобластозами и смертности от них были близки к соответствующим показателям в ряде европейских стран [4, 5]. Относительно высокие показатели были зарегистрированы в союзных республиках Прибалтики, а также в Белорусской ССР (БССР), УССР и Армянской ССР, а самые низкие показатели — в союзных республиках, территориально относящихся к региону Средней Азии.

В общей структуре смертности от ЗН гемобластозы составляли 5,0%, однако среди лиц молодого возраста на их долю приходилось

почти 50% всех смертельных исходов от ЗН. Аналогичные соотношения характерны и для ряда зарубежных стран [4, 5]. Установлено также, что в союзных республиках Прибалтики в структуре заболеваемости гемобластозами высокий удельный вес занимал хронический лимфолейкоз, в то же время в Московской области по удельному весу преобладал острый лейкоз [4, 5].

При сравнительном анализе заболеваемости гемобластозами населения союзных республик европейской части бывшего СССР в 1980 г. с использованием европейского стандарта населения установлено, что эти показатели составили, соответственно, для мужского и женского населения в БССР — 17,2 и 11,6‰, в ЛатвССР — 20,8 и 14,8‰, в ЛитССР — 21,7 и 16,8‰, в Молдавской ССР — 15,4 и 11,4‰, в УССР — 14,8 и 9,1‰, в Эстонской ССР –19,1 и 14,2‰, т.е. в УССР был самый низкий уровень заболеваемости гемобластозами среди сравниваемых республик, а самый высокий уровень, как уже отмечалось выше, был в союзных республиках Прибалтики [2].

В бывшем СССР и соответственно во входивших в его состав союзных республиках на протяжении 60–80-х гг. XX века сравнительные дескриптивные исследования гемобластозов были проведены выборочно, представлены лишь единичные исследования по эпидемиологии отдельных нозологических форм этой группы ЗН [4, 5].

Высокие уровни онкогематологической заболеваемости и смертности от гемобластозов в Украине требуют создания надежной системы учета и наблюдения этой категории больных [3, 6]. Это становится особенно актуальным в связи с весьма неожиданной тенденцией к снижению уровня заболеваемости гемобластозами населения Украины за период 1991–1996 гг. на 3,5%, которое авторы объясняют неполной информацией об этой категории больных, направляемой гематологическими службами в онкологические учреждения [7], где, как известно, осуществляется учет онкогематологических больных. Нет сомнения в том, что указанная тенденция снижения заболеваемости связана в значительной степени и с трудностями дифференциальной морфологической диагностики гемобластозов, без которой невозможно как своевременное их выявление, так и адекватное осуществление протокольной терапии [3, 6]. Следует также принять во внимание тот факт, что современные методы диагностики гемобластозов с применением иммунофенотипирования освоены лишь в 3–4 лабораториях Украины [1]. В Украине создана сеть региональных канцер-регистров. В этой связи исключительно актуальным является вывод В.М. Мерабишвили и В.В. Старинского о том, что «стержнем всей системы популяционного ракового регистра является гистологическая характеристика опухоли, кодируемой по международному стандарту». Патологоанатом регистра осуществляет контроль гистологических заключений, поступивших из медицинских учреждений, а также обес-

печивает грамотное кодирование гистологических и цитологических заключений» [8]. Для Украины, Беларуси и Российской Федерации правильное применение единых международных классификаций ЗН, в том числе гемобластозов, приобретает особую актуальность в связи с необходимостью оценки онкологических последствий Чернобыльской катастрофы [1].

А.Е. Присяжнюк с соавт. [9] для оценки возможного действия радиационного фактора провел анализ имевшихся публикаций и на основе данных об ожидаемой эффективной эквивалентной дозе облучения и численности населения рассчитал ожидаемую среднюю дозу в расчете на одного жителя на сопредельных территориях Украины, Беларуси и России. Размах ее колебаний составил от 0,32 сЗв в Орловской до 4 сЗв в Гомельской областях.

Для анализа уровня и динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями обобщены статистические материалы о заболеваемости опухолями на этих же территориях за 1980-90 гг. Исследование охватывало 6 территориально-административных единиц Украины (Винницкая, Житомирская, Киевская, Черкасская, Черниговская области и г. Киев), Беларуси (Гомельская и Могилевская области), России (Брянская, Калужская, Орловская, Тульская области) с общей численностью населения на момент аварии 19,13 млн. чел. Среди этой численности населения за 11 лет было зарегистрировано 564 тыс. новых случаев злокачественных новообразований.

Исследование включало также изучение заболеваемости злокачественными новообразованиями в 1980–1992 гг. на малых территориях Украины в разрезе отдельных административных районов, подвергшихся наибольшему загрязнению радионуклидами — Народичский, Овручский районы Житомирской области, Полесский, Иванковский, Чернобыльский (1981–1985 гг.) районы Киевской области. На момент аварии здесь проживало 273,1 тыс. жителей, включая 52 тыс. детей. Ожидаемая в течение жизни доза облучения в расчете на 1 человека в наиболее загрязненных пунктах изучаемой территории, согласно самым консервативным оценкам, может составлять от 30,2 до 34,6 сЗв, т.е. на порядок выше, чем по крупным территориям — областям.

Для пространственного анализа дифференциации опухолей использован картографический метод, с помощью которого проанализирована заболеваемость злокачественными новообразованиями населения до аварии (1980–1985 гг.) и в послеаварийный период (1986–1990 гг.). При анализе картограмм обращает на себя внимание устойчивая во времени группировка областей по уровню заболеваемости — низкому, среднему, высокому.

Картографический анализ заболеваемости лейкозами и лимфомами показал существенные различия величин показателей прироста по

отдельным областям. Наиболее значительное возрастание отмечено у мужского населения Житомирской области — 52%, Калужской — 45%, Гомельской — 43%. Вместе с тем, в Киевской области всего на 5%, а в г. Киеве снижение на 2%.

Сходная картина у женского населения: в Житомирской области — рост на 57%, Брянской — 38%, Гомельской — 36%, а в Киевской области — на 17%, в г. Киеве — 3%.

При анализе дисперсии заболеваемости гемобластозами до и после аварии на ЧАЭС установлено, что размах крайних величин показателей и коэффициенты вариации у мужчин и женщин уменьшились, что свидетельствует о сближении показателей. Это подтверждает ранее выявленную особенность динамики заболеваемости — темпы прироста показателей с исходно высоким уровнем были ниже, чем прирост на территориях, где уровень заболеваемости в начальном периоде был низким.

При анализе динамических моделей заболеваемости гемобластозами на наиболее загрязненных радионуклидами территориях в сравнении с данными по Украине, Киевской и Житомирской областям установлено, что несмотря на большую величину коэффициентов регрессии в загрязненных районах и Житомирской области по сравнению с аналогичными показателями по Украине и Киевской области, достоверного различия этих показателей не отмечено.

Для более надежного суждения о динамических моделях в пред- и послеаварийный период данные о заболеваемости гемобластозами мужского и женского населения объединены. При этом достаточно четко прослеживаются совпадения общей направленности динамики заболеваемости гемобластозами в до- и послеаварийный период. Что касается отдельных возрастных групп и особенно детей, то на исследуемой территории эксцесса этой патологии не обнаружено.

Анализ динамики отдельных форм гемобластозов показал отсутствие достоверного различия показателей 1986–1992 гг. по сравнению с 1980–1985 гг. суммарно по всей группе лейкозов и лимфом и по отдельным формам этой патологии [10].

Учитывая небольшое число наблюдений и значительную миграцию населения, включая возможные группы повышенного риска, следует провести мониторинг гемобластозов не только на загрязненных территориях, но и за их пределами, в особенности, в местах компактного проживания отдельных групп населения. Поэтому одним из условий такого изучения является нормальное функционирование Государственного регистра пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, а также взаимоувязка данных, которыми располагают упомянутый выше регистр и канцер-регистры, которые существуют на загрязненных территориях. Следует также рассмотреть вопрос о целесообразности создания единого протокола и объединения информации по наиболее загрязненным тер-

риториям Украины, Беларуси и России для повышения статистической мощности исследования [11].

А.Е. Присяжнюком с соавт. [12] проведено изучение заболеваемости гемобластозами 150-тысячной когорты населения Украины, подвергшейся наибольшему радиационному воздействию на протяжении длительного периода, включая ретроспективные данные пяти доаварийных лет. Анализ динамики заболеваемости гемобластозами жителей наиболее радиационно загрязненных территорий Украины за весь период наблюдения (1980–1996 гг.) показал полное совпадение временных до- и послеаварийных трендов [12].

С целью изучения возможного роста заболеваемости ЗН вследствие повышения уровня радиации после Чернобыльской аварии проведено исследование частоты этой патологии среди трех основных групп пострадавших: проживающих в загрязненных радионуклидами районах, ликвидаторов аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. и эвакуированных [13]. Что касается проживающих в наиболее загрязненных радионуклидами территориях, было проведено детальное ретроспективное текущее изучение для идентификации всех случаев ЗН, диагностированных с 1980 г. у жителей четырех районов: Народичского, Овручского Житомирской области, Иванковского, Полесского Киевской области. Кроме того, были реконструированы данные о всех заболевших ЗН в бывшем Чернобыльском районе в доаварийный период (1981–1985 гг.). Собраны все медицинские документы, включая экстренные извещения о новых случаях ЗН, а также свидетельства о смерти из всех медицинских учреждений, в которые эти больные обращались. Перед компоновкой окончательного файла все записи были проверены на наличие дубликатов. С 1980 г. зарегистрированы 9976 новых случаев ЗН. На момент аварии население пяти районов составляло 274 тыс. человек, из них 59,2 тыс. детей в возрасте до 15 лет. В 1997 г. в 4 районах (без практически ненаселенного Чернобыльского района) насчитывалось 132 тыс. человек населения, в т.ч. 23,4 тыс. детей в возрасте до 15 лет.

Рассчитаны ежегодные повозрастные и стандартизованные прямым методом показатели заболеваемости с 1980 по 1997 гг., которые затем сравнивались с соответствующими данными по Украине в целом, а также Киевской и Житомирской областям, включающими исследуемые районы. В качестве стандарта выбраны показатели структуры возрастного состава населения СССР по данным всесоюзной переписи населения 1979 г.

Что касается гемобластозов, то следует отметить значительный размах колебаний показателей в отдельные годы, в особенности на контролируемых по радиационному фактору территориях. При этом следует отметить подъем кривой заболеваемости в 1987–1991 гг. и спад ее в более поздние сроки, так называемое территориально-временное

возмущение. Поскольку минимальный латентный период этой патологии составляет 2 года, а пик заболеваемости можно ожидать через 6–8 лет, отмеченная картина не укладывается полностью в ожидаемую модель радиационного эффекта. Сравнение коэффициентов регрессии динамических рядов показателей заболеваемости не выявило статистически достоверной разницы этих величин. В целом среднегодовые показатели заболеваемости гемобластозами в послеаварийном периоде (1986–1996 гг.) были существенно выше по сравнению с доаварийным периодом (1980–1985 гг.) ($p<0,01$). Относительно отдельных форм гемобластозов можно констатировать рост хронического лимфолейкоза в 1986–1991 гг., который, как ранее считали, не относится к радиационно обусловленным формам патологии. Из-за небольшого числа наблюдений хронического миелоидного лейкоза в доаварийном периоде сделать обоснованные выводы относительно его динамики не представляется возможным. В отношении эвакуированных фактическое число случаев гемобластозов достоверно отличалось от ожидаемого в сторону превышения только в 1990–1993 гг. [13].

Л.М. Лукавецким была изучена заболеваемости гемобластозами и смертность от них населения Ивано-Франковской и Ровенской областях в 1981–1994 гг. [14]. По результатам этого исследования установлено, что показатели заболеваемости гемобластозами в этих областях в 1981–1994 гг. возросли, в основном, за счет повышения частоты лейкозов и лимфом за период 1987–1994 гг. Смертность населения в этих областях в 1981–1994 гг. возросла преимущественно в старших возрастных группах. Не было выявлено существенного различия в увеличении показателей смертности от лейкозов и лимфом в загрязненных и незагрязненных радионуклидами районах. Заболеваемость гемобластозами была значительно выше у мужчин в сравнении с женским населением, а также у населения старших возрастных групп. В популяции молодого населения (1966–1986 гг. рождения) этих двух областей не выявлено определенной тенденции в изменении уровня заболеваемости гемобластозами в 1986–1994 гг.

Показатели заболеваемости гемобластозами в исследованных областях выросли в 1981–1994 гг. в основном за счет повышения частоты лейкозов и лимфом за период 1987–1994 гг. Смертность населения в этих областях возросла в 1987–1994 гг. преимущественно в старших возрастных группах. Не выявлено существенного различия в увеличении показателей смертности от лейкозов и лимфом в загрязненных и незагрязненных радионуклидами районах. Заболеваемость гемобластозами значительно выше у мужчин в сравнении с женским населением, а также у населения старших возрастных групп. В популяции молодого населения (1966–1986 гг. рождения) этих двух областей не выявлено определенной тенденции в изменении уровня заболеваемости гемобластозами. Не выявлено зависимости между уровнем за-

болеваемости гемобластозами и радионуклидным загрязнением местности.

Согласно данным Национального доклада «Десять лет после аварии на Чернобыльской АЭС» [13], в Украине вследствие аварии на ЧАЭС загрязнены радионуклидами 112 районов, 2218 населенных пунктов (не считая зоны отчуждения), в которых проживает 2,4 млн. жителей, в том числе 579 340 детей. В зоне обязательного отселения с уровнем загрязнения 15 Ки/км$^2$ и более расположено 92 населенных пункта, в зоне добровольного отселения (5–15 Ки/км$^2$) — 835 населенных пунктов и в зоне усиленного радиологического контроля (1–5 Ки/км$^2$) — 1291 населенный пункт. В докладе указано, что величина коллективной эффективной дозы облучения всего населения Украины по последним оценкам составляет около 50 тыс. чел.-Зв за 10 лет, исключая дозы облучения щитовидной железы. При этом 60% коллективной дозы внешнего облучения и почти 90% коллективной дозы внутреннего облучения реализованы на территориях пяти наиболее загрязненных областей Украины (Киевской, Житомирской, Ровенской, Черниговской и Винницкой).

Приведена структура коллективных эффективных доз внутреннего и внешнего облучения за 10 лет после аварии на ЧАЭС по областям Украины. Указанная структура составляет по областям для внешнего облучения: Киевская — 19,5%, Житомирская — 16,4% Ровенская — 6,4%, Черниговская — 3,3%, Винницкая — 4,8% и для внутреннего облучения — Киевская — 20,8%, Житомирская — 33,6% Ровенская — 24,4%, Волынская — 8,2% Черниговская — 3,6%, Черкасская — 3,4%, Винницкая — 2,5% [14].

А.Е. Присяжнюк с соавт. [15] отмечают, что вышеуказанные обстоятельства вызывают справедливую озабоченность широких кругов населения влиянием радиационного фактора на состояние здоровья и, в частности, на вероятность развития ЗН. Согласно оценке НКДАР ООН (1994 г.), суммарная оценка пожизненного риска фатального рака составила 12,0% в расчете на 1 Зв.

На основании анализа доступных литературных источников обобщены данные об облучении различных категорий населения Украины вследствие аварии на ЧАЭС [15]. Наиболее значимые накопленные коллективные дозы отмечены у 11870 тыс. населения крупных регионов — 33466 чел.-Зв, т.е. 66,9% коллективной дозы, полученной всей популяцией Украины. Соответственно этому, у данных контингентов ожидается самое значительное абсолютное число радиогенных фатальных раков в течение их жизни — более 4 тыс. Требует пристального внимания и длительного наблюдения и группа эвакуированных из 30-км зоны, у которых индивидуальные дозы внешнего облучения варьировали от 1 до 660 мЗв. По оценке экспертов у лиц, проживающих на наиболее загрязненных радионуклидами территориях, величина ожидаемой дозы за жизнь может колебаться в пределах 80–400 мЗв на человека [15].

Спустя 10 лет после аварии на ЧАЭС у населения, проживающего на наиболее загрязненных радионуклидами территориях, отмечается плавный подъем кривой заболеваемости ЗН в целом и гемобластозами, в частности. Их трендовые модели не отличаются от таковых по Украине в целом, а также Житомирской и Киевской областям, куда входят наиболее радиоактивно загрязненные районы.

В отличие от солидных раков, лейкозов и лимфом за анализируемый период произошел существенный роста частоты рака щитовидной железы. Принимая во внимание то обстоятельство, что продолжительность латентного периода радиогенных солидных опухолей составляет десять и более лет, следует продолжать мониторинг ЗН среди различных групп пострадавшего населения, акцентируя внимание на наиболее радиогенно обусловленных формах этой патологии, в том числе лейкозов и лимфом. Для повышения статистической мощности исследования лейкозов представляется целесообразным рассмотреть вопрос о создании единого протокола и объединения информации по наиболее загрязненным территориям Украины, Белоруссии и Российской Федерации. Следует уделить особое внимание м сконцентрировать усилия на нормальном функционировании Государственного регистра пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, организовав научную группу поддержки, а также взаимоувязке данных между Государственным регистром и канцер-регистрами, собирающими исчерпывающую информацию о случаях онкологических заболеваний на территории их деятельности. Чрезвычайно важно для дозозависимой оценки предоставление корректных данных о накопленных дозах облучения различных контингентов населения [15].

В материалах международной конференции «Десятилетие после Чернобыля» [16] отмечается, что такие редкие заболевания, как лейкозы, стали крупной проблемой после радиационного облучения. Согласно прогнозным моделям, основанным на данных о лицах, переживших атомные бомбардировки в Японии, и на других данных, теоретически ожидается мало смертельных исходов от лейкозов, вызванных облучением. Общее число ожидаемых дополнительных смертельных исходов в результате заболевания лейкозом составит порядка 470 среди 7,1 млн. жителей «загрязненных» территорий и «зон жесткого радиационного контроля», которые невозможно будет отличить от спонтанных смертельных исходов, количество которых составит 25 тысяч. В целом к настоящему времени не отмечено никакого последовательного, обусловленного указанными причинами, роста числа заболевших лейкозами, как и другими ЗН, иными, чем рак щитовидной железы.

По материалам анализа данных об онкологических последствиях аварии на ЧАЭС двух отчетов ООН [17, 18] и других международных организаций [19, 20] следует отметить, что в Республике Беларусь, РФ и в Украине кроме повышения частоты рака щитовидной железы

у детей, нет научных свидетельств увеличения общего уровня, как заболеваемости ЗН, так и смертности от них, которое бы соотносилось с лучевой нагрузкой, обусловленной аварией. Риск развития лейкоза не кажется повышенным даже среди ликвидаторов. Подчеркивается, что большинство завершенных исследований имеет описательный характер: средние лучевые нагрузки на популяцию сопоставлялись с частотой рака, усредненной за определенный интервал времени. До сих пор отсутствуют данные индивидуальной дозиметрии, трудно определить, в какой мере имеют отношение к облучению указанные эффекты. Невозможны также надежные количественные оценки онкологического риска.

Реконструкция индивидуальных доз является ключевой предпосылкой для будущих научных эпидемиологических исследований последствий аварии на ЧАЭС.

В разделе «Общие результаты исследований» отчета Программы Развития ООН и ЮНИСЕФ отмечается, что нет достоверных данных увеличения заболеваемости лейкозами, которое прогнозировалось как следствие облучения [17, 18].

Наряду с продолжением дескриптивных с учетом миграции населения эпидемиологических исследований для получения достоверных данных о последствиях аварии для здоровья людей необходимо проведение аналитических исследований, которые до настоящего времени проводились в Украине в весьма ограниченном масштабе. При проведении различными международными организациями исследований медицинских последствий аварии на ЧАЭС целесообразно более широкое участие специалистов различного профиля из стран, где такие исследования проводятся [17–20].

А.В. Яблоков [21] цитирует заключение НКДАР, поддержанное МАГАТЭ: «Через 14 лет после чернобыльской аварии не было выявлено большого роста числа заболеваний населения. Не отмечено общего увеличения числа злокачественных новообразований или смертности. С точки зрения радиологической науки на основании оценок, представленных в этом документе, следует ожидать, что будут преобладать в целом положительные перспективы для здоровья большинства людей». С этим выводом автор категорически не согласен и убежден, что следует ожидать увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями и не только раком щитовидной железы, а также роста нарушений иммунитета, изменений гормонального статуса. Игнорирование официальными международными организациями масштабных последствий катастрофы частично объяснялось нежеланием пострадавших государств тратить значительные средства на смягчение последствий катастрофы, а частично связано с лоббированием интересов атомной индустрии.

В Национальном докладе Украины к 15-летию Чернобыльской катастрофы [22] отмечаются значительные изменения в состоянии здоровья,

зарегистрированные среди населения, которое живет на радиоактивно загрязненных территориях. За период 1988–1999 гг. заболеваемость по классу болезней крови и кроветворных органов возросла в 10,8–15,4 раз. Среди населения, проживающего на загрязненных территориях, уровень заболеваемости ЗН постоянно возрастает, но это увеличение не превышает показателей в Киевской области, Житомирской области и в Украине в целом. Тренды заболеваемости ЗН для всех отмеченных регионов подобны и значительно не отличаются. В докладе не приведены конкретные показатели динамики заболеваемости гемобластозами. Вместе с тем, анализ динамики заболеваемости гемобластозами населения наиболее загрязненных территорий Украины за период наблюдения с 1980 г. по 1996 г., как и для всех ЗН, свидетельствует о совпадении до- и послеаварийных трендов [23].

Анализ отдаленных последствий аварии на ЧАЭС показал, что исследование динамики заболеваемости лейкозами взрослого населения Украины и Белоруссии не выявил роста заболеваемости, которую можно было бы объяснить воздействием радиации [24].

Prysiazhnyuk et al. [25] показали, что ожидаемые в течение жизни индивидуальные дозы облучения в некоторых группах населения Украины, проживающих на территориях, наиболее загрязненных радионуклидами, могут составлять от 80 до 400 мЗв. В этой связи необходимо пристально изучить стохастические эффекты в этих группах населения.

При исследовании временных трендов заболеваемости лейкозами населения наиболее радиационно загрязненных территорий Украины в различные временные периоды (1980–1985, 1986–1991, 1992–1998) установлено, что для всего временного периода характерен слегка возрастающий тренд, а для его отдельных временных отрезков — разная направленность. В первый послеаварийный период (1986–1991 гг.) следует отметить рост заболеваемости лейкозами, а в более отдаленные годы — некоторое снижение. Отмечено преобладание хронического миелолейкоза в оба послеаварийных периода по сравнению с доаварийным. При изучении частоты развития лейкозов в различных возрастных группах в 1980–2000 гг. отмечается, что заболеваемость лейкозами среди лиц старшего возраста (65 лет и старше) возросла, начиная с 1987 г. Среди лиц среднего возраста частота развития лейкозов до и после аварии весьма сходна. Повышение заболеваемости у детей статистически не значимо.

Для более четкого представления о тенденциях динамики заболеваемости различными формами лейкозов населения наиболее загрязненных радионуклидами территорий Украины помимо прямого метода стандартизации использовали косвенный метод и определили стандартизованное соотношение заболеваемости (SIR) для двух послеаварийных периодов — 1986–1991 и 1992–1998 гг. В качестве стандарта использовали возрастные показатели заболеваемости лейкозами в пред-

аварийный период (1980–1985 гг.). В первый послеаварийный период (1986–1991 гг.) отмечено повышение частоты всех нозологических форм лейкозов, в том числе острого лимфобластного, а также острого миелоидного лейкоза. Во второй послеаварийный период (1992–1998 гг.) отмечено статистически достоверное повышение заболеваемости только хроническим миелолейкозом.

При подведении итогов исследования отмечено, что на протяжении изучаемого периода (1980–1998 гг.) статистически значимого роста заболеваемости лейкозами населения наиболее загрязненных радионуклидами территорий Украины после аварии на ЧАЭС не установлено [24]. Отмечено только повышение заболеваемости лейкозом, начиная с 1987 г. и по настоящее время в старшей возрастной группе (65 лет и более). Так как в более ранних исследованиях отмечено, что относительный риск развития лейкозов существенно выше для экспонированных в молодом возрасте, полученные результаты не дают основания относить отмеченное повышение к радиационным эффектам. В связи с небольшим числом случаев лейкозов анализ временных трендов ограничен и требует дальнейшего наблюдения и увеличения масштабности исследования.

Заболеваемость гемобластозами была достоверно выше по сравнению с доаварийным периодом у жителей четырех наиболее загрязненных радионуклидами районов Киевской и Житомирской областей на протяжении первых четырех лет после аварии и на шестой год после нее [25]. Особенно выражено при сравнении по стандартизованным показателям на 100 тыс. населения в 1990–1993 гг. и 1994–1997 гг. увеличение заболеваемости среди эвакуированных спустя 4–7 лет после катастрофы.

Анализ заболеваемости лейкозами и лимфомами населения пяти наиболее загрязненных районов Житомирской обл. в 1980–1985 гг., 1986–1990 гг., 1992–1997 гг. и 1998–2000 гг. (на 100 тыс. жителей) свидетельствует о том, что для большинства форм лейкозов достоверное повышение заболеваемости отмечено уже в первые пять лет после катастрофы, а заболеваемость лимфосаркомой и ретикулосаркомой (лимфомами по современной классификации) — во втором пятилетии (1986–1991 гг.), заболеваемость миелоидным лейкозом — в первом и третьем пятилетии после катастрофы [26].

И. Фэйрли и Д. Самнер отмечают, что лейкозы являются одним из известных и хорошо изученных последствий действия ионизирующих излучений с относительно коротким латентным периодом — 2–5 лет [27]. Вместе с тем, после аварии на ЧАЭС признаки увеличения числа случаев лейкозов менее очевидны, хотя имеются свидетельства повышенного уровня заболеваемости лейкозами ликвидаторов аварии на ЧАЭС в России и жителей сильно загрязненных районов Украины.

Noshchenko et al. [28] предположили, что среди родившихся в 1986 г. и проживающих на загрязненных радионуклидами территориях

Украины детей риск развития лейкозов будет повышен. В контролированном исследовании Noshchenko et al. оценивали риск развития острого лейкоза за период 1987–1997 гг. у жителей регионов Украины с максимальными уровнями радиоактивного загрязнения, возраст которых на момент аварии на ЧАЭС варьировал от 0 до 20 лет. Среднее значение аккумулированной красным костным мозгом эквивалентной дозы составило 4,5 мЗв, максимальное — 101 мЗв. Статистически значимый рост риска лейкозов выявлен у представителей мужского пола при величине дозы свыше 10 мЗв. Эта закономерность была статистически значимой для всех зарегистрированных за период 1993–1997 гг. случаев острого лейкоза, особенно для случаев острого лимфобластного лейкоза. Аналогичная зависимость отмечена и в случаях острого миелоидного лейкоза, зарегистрированных за период 1987–1992 гг. [29].

В Национальном докладе «20 лет Чернобыльской катастрофы» [30] отмечено, что исследование заболеваемости лейкозами в рамках франко-германской чернобыльской инициативы не показало эксцесса этого заболевания среди жителей загрязненных радионуклидами территорий Украины. Этот вывод основан на исследованиях в рамках вышеназванной инициативы на протяжении 2001–2003 гг. в Житомирской и Киевской областях, в состав которых входят наиболее загрязненные радионуклидами территории [31]. Постепенное повышение величины показателей заболеваемости лейкозами в послеаварийном периоде в этих областях совпадает с динамикой показателей в целом по Украине. Аналогичные результаты были получены и при изучении заболеваемости лейкозами населения радиационно загрязненных территорий Черниговской и Сумской областей [32]. Отметив, что возникновение лейкозов (за исключением В-ХЛЛ) связывается с воздействием ионизирующего излучения на различные популяции, подчеркивается, что заболеваемость лейкозами и смертность от них часто рассматривается как «маркер» радиационного риска в экспонированной популяции [33].

Результаты исследований, которые проводились среди жителей загрязненных радионуклидами территорий Украины, относительно риска лейкозов у взрослых, являются недостаточно убедительными [33]. Исследования риска возникновения лейкозов у жителей вышеуказанных территорий по своей природе являются экологическими и в целом свидетельствуют о повышении уровня заболеваемости лейкозами с течением времени, что не связано с уровнем радиационного загрязнения [34, 35].

Учитывая выводы, касающиеся динамики заболеваемости лейкозами жителей загрязненных радионуклидами территорий Украины за 15- и 20-летний периоды после аварии на ЧАЭС, нами по уточненным материалам Национального канцер-регистра Украины [36–38] проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости лейкозами в

2001, 2006 и 2013 гг. населения шести областей Украины, получившего суммарно наибольшие дозы внешнего и внутреннего облучения [14], а также г. Киева и Украины, которые представлены в табл. 8.2.

Показатели, приведенные в табл. 8.2, свидетельствуют о том, что только в Винницкой обл. заболеваемость лейкозами, как мужского, так женского населения возрастала за исследуемый период от 6,8 до 9,8‰ у мужчин и от 4,4 до 7,3‰ у женщин, а в Киевской области и в г. Киеве только у мужчин, соответственно, от 6,4 до 7,9‰ и от 6,3 до 8,3‰. Заболеваемость лейкозами мужского населения Житомирской и Черниговской областей возрастала с 2001 г. по 2006 г., соответственно от 7,2 до 9,8‰ и от 6,8 до 9,0‰ с последующим снижением показателей в 2012 г. Заболеваемость лейкозами мужского и женского населения Волынской и Ровенской областей снизилась в 2006 г. по сравнению с 2001 г. с последующим повышением показателей в 2013 г. Вместе с тем показатели заболеваемости лейкозами мужского и женского населения Украины за исследуемые годы фактически не изменились. Таким образом, анализ

Таблица 8.2

**Заболеваемость лейкозами населения шести областей Украины, получившего наибольшие дозы внешнего и внутреннего облучения, а также г. Киева и Украины в целом в 2001, 2006 и 2012 гг. (стандартизованные* показатели на 100 тыс. соответственно мужчин и женщин)**

| | 2001 г. | | 2006 г. | | 2012 г. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины |
| Украина | 7,8 | 5,0 | 7,5 | 4,7 | 7,9 | 5,4 |
| Винницкая область | 6,8 | 4,4 | 8,3 | 6,8 | 9,8 | 7,3 |
| Волынская область | 9,8 | 6,3 | 7,5 | 3,8 | 8,6 | 5,6 |
| Житомирская область | 7,2 | 5,6 | 9,8 | 4,8 | 7,8 | 5,9 |
| Киевская область | 6,4 | 5,1 | 6,9 | 5,8 | 7,9 | 4,9 |
| Ровенская область | 8,4 | 6,8 | 5,1 | 5,1 | 8,7 | 5,5 |
| Черниговская область | 6,8 | 5,1 | 9,0 | 4,7 | 7,6 | 5,3 |
| г. Киев | 6,3 | 5,6 | 8,5 | 6,0 | 8,3 | 5,8 |

*Мировой стандарт.

динамики заболеваемости лейкозами населения, представленных в табл. 8.2 шести областей Украины в 2001, 2006 и 2012 гг. позволяет подтвердить выводы предыдущих исследований [34, 35] о том, что изменения уровней заболеваемости связаны с течением времени и, скорее всего, не связаны с уровнем радиационного загрязнения и соответственно с наибольшими дозами внутреннего и внешнего облучения населения указанных областей Украины.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что по материалам Национального канцер-регистра Украины [36–38] самые высокие показатели заболеваемости лейкозами в 2001 г. были в Автономной Республике Крым и г. Севастополе, составляя, соответственно, у мужчин и женщин 11,3 и 6,7‰ и 10,8 до 7,4‰. В 2006 г. эти показатели были наибольшими в г. Севастополе, составляя, соответственно, у мужчин и женщин 11,2 и 7,3‰. В 2012 г. самыми высокими были показатели заболеваемости лейкозами у мужского населения в г. Севастополь, составляя 10,0‰. Приведенные данные о заболеваемости лейкозами в Автономной Республике Крым и г. Севастополе позволяют обосновать необходимость углубленного исследования бластомогенного действия избыточной солнечной УФ радиации, а также синергизма такого рода воздействия ионизирующей и УФ радиации [39].

Не исключено, что повышение уровня заболеваемости мужского и женского населения Винницкой области за три анализируемых года 12-летнего временного периода может быть объяснено более полным учетом и лучшим качеством морфологической диагностики гемобластозов в этой области Украины [3].

А.Е. Присяжнюк с соавт. [40], исследуя риски возникновения рака в группах пострадавшего населения Украины через 25 лет после Чернобыльской аварии, полностью повторили выводы, представленные в Национальном докладе «20 лет Чернобыльской катастрофы» [30] и в ряде вышеприведенных публикаций [31, 32, 34, 35], в которых показано отсутствие радиационно обусловленного эксцесса заболеваемости лейкозами у жителей загрязненных радионуклидами территорий Украины.

Л.А. Ильин в научно-публицистической монографии «Реалии и мифы Чернобыля» [41], ссылаясь на ряд исследований заболеваемости лейкозами в Чернобыльском регионе, отмечает, что за прошедшие 7 лет после аварии вплоть до 1992 г. не установлено повышении заболеваемости лейкозами населения в районах радиоактивного загрязнения по сравнению с контрольными группами населения, проживающими в так называемых «чистых» районах. Этот вывод основан на результатах исследований, проведенных в Республике Беларусь, в Украине, а также в Брянской и Калужской областях Российской Федерации.

При исследовании заболеваемости гемобластозами населения в загрязненных радионуклидами районах Брянской области в 1986–1993 гг.

отмечен эксцесс заболеваемости острым лимфобластным лейкозом только детского населения. В последующие 7 лет относительный риск заболевания всеми формами гемобластозов не превысил 1,0 как у детей, так и у всего населения загрязненных территорий этой области [42].

В России был проведен дескриптивный анализ заболеваемости лейкозами населения 5 загрязненных радионуклидами районов Брянской области в 1980–1998 гг. [43]. Для контроля использовали данные о заболеваемости лейкозами населения 3 незагрязненных районов (40 тыс. чел.) и населения Брянской области за исключением жителей радиационно загрязненных районов (1 млн. 245 тыс. чел.). Изучена динамика стандартизованных отношений заболеваемости населения загрязненных районов по сравнению с контрольными группами. Для анализа заболеваемости лейкозами был применен косвенный метод стандартизации, как наиболее подходящий для изучения редких заболеваний. Были рассчитаны стандартизованные отношения заболеваемости (SIR) лейкозами за период 1980–1998 гг. В качестве стандарта были взяты показатели заболеваемости лейкозами приведенных выше контрольных групп, усредненные за весь период наблюдения.

Установлено, что величина SIR в пределах 95% доверительных интервалов согласуется с контролем. Оценка SIR для изучаемых районов в отдельности статистически не отличается от контроля. Анализ заболеваемости лейкозами при исключении из исследования ХЛЛ также показал, что SIR согласуется с контролем. В качестве контроля были взяты возрастные показатели заболеваемости лейкозами (кроме ХЛЛ) российской популяции в 1993–1998 гг. Были также определены кумулятивные показатели заболеваемости лейкозами и исследована динамика возрастных показателей заболеваемости населения загрязненных районов в 1980–1998 гг. Возрастной диапазон для расчета кумулятивных показателей был определен от 0 до 69 лет. Было установлено, что кумулятивные характеристики в загрязненных и контрольных районах близки и согласуются в пределах погрешностей наблюдения.

Анализ отдаленных медицинских последствий аварии на ЧАЭС для жителей загрязненных территорий и эвакуированного населения РФ показал, что для лейкозов и солидных опухолей (за исключением рака щитовидной железы) не установлено превышение заболеваемости над спонтанным уровнем [44].

В Национальном докладе РФ «20 лет Чернобыльской катастрофы» [45] подтверждены выводы авторов вышеприведенных публикаций [41–44] о том, что нет эксцесса заболеваемости лейкозами у взрослого населения радиационно загрязненных территорий, в том числе у эвакуированного населения.

Заболеваемость гемобластозами в целом по Белоруссии уже в первые пять лет после Чернобыльской катастрофы возросла в 1,5 раза

у женщин и в 2 раза у мужчин [46]. Максимальный рост заболеваемости для острых лейкозов, ХЛЛ, лимфомы Ходжкина приходится на первые пять лет после катастрофы, а МДС и неходжкинских лимфом — во втором пятилетии. По всем без исключения формам лейкозов заболеваемость была достоверно повышена [47]. Было проведено сравнение данных по трем периодам наблюдения: 1–7 лет до аварии на ЧАЭС (1979–1985 гг.), 2–7 лет после аварии на ЧАЭС (1986–1992 гг.), 3–10 лет после аварии — 1993–1997 гг. Всего за три исследованных периода наблюдения гемобластозами в республике заболело 30 251 человек старше 15 лет, причем лейкозы отмечены в 51,5% случаев, множественная миелома — в 8,8%, лимфома Ходжкина — в 16,1%, неходжкинские лимфомы — в 18,9% случаев. При сравнении стандартизованных на 100 тыс. населения показателей заболеваемости больных острыми лейкозами по трем исследуемым периодам было отмечено увеличение данного показателя во 2-м периоде наблюдения в сравнении с первым ($2,82\pm0,10‰$ и $3,17\pm0,11‰$ $p_{2-1}<0,05$), а в 3-м периоде показатель заболеваемости острыми лейкозами снизился, но оставался выше доаварийного ($2,92\pm0,10‰$ $p_{3-2}>0,1$). Заболеваемость хроническим лимфолейкозом имеет ту же динамику: $6,09\pm0,18‰$ и $8,14\pm0,31‰$ $p_{2-1}<0,001$; $8,11\pm0,26‰$ $p_{3-2}>0,1$. Хотя самым высоким показатель заболеваемости множественной миеломой был зафиксирован в 3-м периоде наблюдения ($2,19\pm0,14‰$), статистически достоверное увеличение нами отмечено только во 2-м периоде наблюдения при сравнении с доаварийной заболеваемостью ($1,45\pm0,06‰$ и $1,86\pm0,06‰$ $p_{2-1}<0,001$), соответственно. Как и при множественной миеломе, статистически достоверного увеличения показатели заболеваемости лимфомой Ходжкина достигли во 2-м периоде наблюдения по сравнению с первым ($3,13\pm0,10‰$ и $3,48\pm0,12‰$ $p_{2-1}<0,05$), но и в последующие сроки наблюдения показатель заболеваемости продолжал оставаться несколько выше доаварийного уровня ($3,18\pm0,06‰$ $p_{3-2}>0,05$). При оценке заболеваемости неходжкинскими лимфомами нами регистрировалось достоверное прогрессирующее от периода к периоду их увеличение на протяжении всего исследования ($2,85\pm0,08‰$ и $4,094\pm0,16‰$ $p_{2-1}<0,001$; $4,87\pm0,15‰$ $p_{3-2}<0,01$, соответственно [47]. Проведенное исследование свидетельствует о том, что в целом заболеваемость гемобластозами взрослого населения Республики Беларусь имеет тенденцию к росту. При этом заболеваемость острыми лейкозами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой и лимфомой Ходжкина, статистически возросшая в 1986–1992 гг. по отношению к дочернобыльской, в последующие годы продолжает оставаться выше фоновых показателей.

Через 15 лет после аварии на ЧАЭС произошло значимое увеличение заболеваемости лейкозами пожилых людей [48]. Заболеваемость лейкозами взрослого населения Могилевской и Гомельской областей.

при сравнении показателей в 1979–1985 гг. и 1993–2003 гг. статистически достоверно повышается для всех форм лейкозов, как острых, так и хронических. Установлено также в исследуемых областях увеличение заболеваемости множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [49].

А.В. Яблоков с соавт. [50] отмечают, что не вызывает сомнения увеличение заболеваемости лейкозами детского и взрослого населения в Беларуси, Украине и в Европейской части России, связанное с радиационным загрязнением территорий вследствие аварии на ЧАЭС. Вместе с тем, необходимы специальные исследования для реальной оценки масштабов такого увеличения заболеваемости лейкозами.

Дж. Гофман [51] на основании общей оценки уровня заболеваемости лейкозами на всех подверженных вследствие аварии на ЧАЭС радиационному загрязнению территориях (исходя из величины радиационной нагрузки) приводит расчетное число 19,5 тыс. заболеваний лейкозами.

Основываясь на реальной численности лейкозов, диагностированных в течение 1986–2000 гг. у населения Беларуси и Украины, путем сравнения спонтанного дочернобыльского и послечернобыльского уровня заболеваемости, Malko рассчитал соотношение между уровнем радиационного загрязнения территории и числом возникающих под влиянием радиации новых случаев лейкозов (т. е. число лейкозов на дозу облучения). Используя указанный метод расчетов, Malko рассчитал уровень возможной заболеваемости лейкозами и смертности от них для разных европейских стран на период жизни «чернобыльского поколения» — 1986–2056 гг. [52]. Вероятное дополнительное число заболевших лейкозами и умерших от этих заболеваний за период 1986–2056 гг. по расчетам может составить, соответственно, в Украине 2801 и 1989 человек, в Беларуси 2800 и 1988 человек, в Российской Федерации 2512 и 1784 человек. Суммарно во всех трех вышеуказанных странах дополнительное число заболевших лейкозами может составить 8113 человек, а число умерших от этого заболевания — 5761 человек. Аналогичные данные в целом по Европе соответственно составили 12904 и 9161 человек.

Поскольку многочисленными исследованиями было доказано, что среди радиогенных ЗН лейкозы имеют максимальный риск и минимальный латентный период, нами при анализе эпидемиологических исследований онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС для взрослого населения Украины было сосредоточено внимание именно на обобщении данных о лейкозах. Большинство авторов, анализируемых в этой главе публикаций приходят к выводу, что результаты исследований, которые до настоящего времени проводились на загрязненных радионуклидами территориях, относительно повышенного риска лейкозов у взрослых являются недостаточно убедительными.

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в Украине и в Российской Федерации, сделаны выводы об отсутствии радиационно обусловленного эксцесса заболеваемости лейкозами населения радиационно загрязненных территорий вследствие аварии на ЧАЭС.

Вместе с тем следует согласиться с мнением ряда авторов о необходимости продолжения эпидемиологических исследований с обязательным использованием методов аналитической эпидемиологии, которые до настоящего времени практически не проводились при изучении онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС среди взрослого населения, проживающего на радиационно загрязненных территориях, а также эвакуированного населения. Особое внимание следует уделить группам населения, которые подверглись воздействию радиации в начале жизни: *in utero*, в детском (0–9 лет) и подростковом (10–14 лет) возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Гуслицер ЛН, Глузман ДФ, Абраменко ИВ.** Сравнительный анализ современных международных статистических и морфологических классификаций злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной ткани. Онкология 1999; № 1: 51–54.
2. **Альбом А, Норелл С.** Введение в современную эпидемиологию. Пер. с англ. Ин-т экспериментальной и клинической медицины (Эстония) и Датское противораковое общество. Таллинн, 1996. 122 с.
3. **Гуслицер ЛН.** Эпидемиология злокачественных опухолей на Украине. Киев: Наукова думка, 1988. 184 с.
4. **Хохлова МП, Осечинский ИВ.** Современные аспекты эпидемиологии лейкозов. Сов мед 1973; № 8: 18-23.
5. **Хохлова МП.** Эпидемиологическое исследование лейкозов и лимфом. В кн.: Эпидемиология рака в СССР и США. Под ред. Н.Н. Блохина (СССР) и М.А. Шнейдермана (США) (совместное издание СССР-США). М.: Медицина, 1979: 357-367.
6. **Guslitser LN, Zavelevich MB, Khaetskyi IK.** Oncological consequences of Chernobyl catastrophe: epidemiological aspects of the study in Ukraine. В сб.: Міжнародна конференція «П'ятнадцять років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання. Київ 2001: 27.
7. **Федоренко ЗП, Міщенко АН, Гулак ЛО та ін.** Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 1991–1996 рр. (епідеміологічні та організаційні аспекти проблем). Київ: МОЗ України, Український НДІ онкології та радіології, 1997. 116 с.
8. **Мерабишвили ВМ, Старинский ВВ.** Государственный раковый регистр России: опыт эксплуатации, проблемы развития. В кн.: Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми. Матеріали науково-практичної конференції. Київ: МОЗ України, Український НДІ онкології та радіології, 1997: 13-15.
9. **Присяжнюк АЕ, Грищенко ВГ, Шимко ОИ и др.** Эпидемиологическая оценка возможных онкологических последствий аварии на ЧАЭС. В сб.: Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Тезисы докладов Украинской научно-практической конференции 21-23 апреля

1992 г. Киев. Министерство здравоохранения Украины, АН Украины, Украинский центр радиационной медицины. Киев, 1992: 186.

10. **Присяжнюк АЕ, Грищенко ВГ, Закордонец ВА и др.** К оценке причинно-следственных связей при изучении злокачественных новообразований. В сб.: Проблемы радиационной эпидемиологии медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Материалы научной конференции 19-20 октября 1993 г. с международным участием. МЗ Украины, Минчернобыль Украины, Украинский научный центр радиационной медицины АМН Украины. НПФ Днипро, ЛТД. Киев, 1993: 42-46.
11. **Присяжнюк АЕ, Грищенко ВГ, Федоренко ЗП и др.** Эпидемиологическое изучение злокачественных новообразований у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС: итоги, проблемы и перспективы. В сб.: Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. Материалы 2-й международной конференции, Киев 1-6 июня 1998 г. Киев, 1998: 118.
12. **Присяжнюк АЕ, Грищенко ВГ, Закордонец ВА и др.** Эпидемиологическое изучение заболеваемости злокачественными новообразованиями пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. В сб.: Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Книга 1. Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Под ред. В.А. Бузунова, И.А. Лихтарева. Киев: Медицина, 1999: 135-146.
13. Десять лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Национальный доклад Украины, Минчернобыль. Киев, 1996. 202 с.
14. **Лукавецький ЛМ.** Захворюваність на лейкемії та лімфоми на забруднених і незабруднених територіях внаслідок аварії на ЧАЕС. Автореф канд. дис. Київ, 1999. 19 с.
15. **Присяжнюк АЕ, Грищенко ВГ, Федоренко ЗП и др.** Научные предпосылки, итоги, проблемы и перспективы изучения злокачественных новообразований у населения, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. В сб.: Актуальные проблемы эпидемиологии и первичной профилактики медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Материалы научной конференции. Киев: Чернобыльинформ, 1999: 117
16. Десятилетие после Чернобыля: Оценка последствий аварии. Международная конференция 8-12 апреля 1996 г. Краткое изложение результатов конференции. Организована Европейской комиссией (ЕК), Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) и ВОЗ, 1996. 14 с.
17. Отчет Научного Комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной Ассамблее. Мед радиология и радиационная безопасность 2001; **46***:* 28-47.
18. Отчет «Гуманитарные последствия аварии на ЧАЭС. Стратегия возрождения». Подготовлен по поручению Программы развития ООН и Международного детского фонда ООН, 2001. 79 с.
19. **Гуслицер ЛН.** Оценка международными организациями онкологических последствий Чернобыльской катастрофы для населения Украины: эпидемиологические аспекты. В зб.: Онкологія XXI, Науково-практична конференція з міжнародною участю. Тези доповідей. Київ: МОЗ України та ін. 2003: 204-205.
20. **Гуслицер ЛН, Горбань ЛН.** Оценка онкологических последствий Чернобыльской катастрофы по материалам отчетов международных организаций: эпидемиологические аспекты. Матеріали міжнародної конференції «Антропогенно-змінене середовище України: Ризики для здоров'я населення та екологічних систем». Екологічний вісник, спец вип журналу. Київ: Чорнобильінтерінформ, 2003: 392-394.

21. **Яблоков АВ.** Недооценка международными организациями влияния Чернобыльской катастрофы на здоровье населения. Int J Radiat Med 2001; **3** (№1-2): 324-325.

22. 15 лет Чернобыльской катастрофы. Опыт преодоления. Национальный доклад Украины. Киев, 2001. 148 с.

23. **Гусліцер ЛН, Хаєцький ІК, Горбань ЛМ.** Онкологічні наслідки Чорнобильської катастрофи і епідеміологічні аспекти досліджень в Україні. В зб.: «IX конгрес світової федерації українських лікарських товариств, присвячений 25-річчю СФУЛТ». 19-22 серпня 2002 р., м. Луганськ. Тези доповідей. Луганськ – Київ — Чикаго, 2002: 41.

24. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М: Медицина, 2004. 576 с.

25. **Pryshazhnyuk AY, Fedorenko ZP, Gulak LO, Fusik MM.** Review of epidemiological finding in study of medical consequences of the Chernobyl accident in Ukrainian population. In: Research activities about the Chernobyl NPS in Belarus, Ukraine and Russia (T. Imanaka ed.). Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI-KR-79), Kyoto, 2002: 190-203.

26. **Перехрестенко ПМ, Назарчук ЛВ, Федоренко ЗП.** Стан захворюваності злоякісними новоутвореннями лімфатичної та кровотворної тканини населення України. Укр журн гематол трансфузіол 2003; **4** (3): 5-11.

27. **Фэйрли И, Самнер Д.** Иной доклад о Чернобыле (TORCH). Независимая научная оценка медицинских и экологических последствий через 20 лет после ядерной катастрофы с критическим анализом последнего доклада Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Берлин, Брюссель, Киев, апрель 2006 г. The Greens / EFA in European Parliament, 2006. 99 p.

28. **Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar A** et al. Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region. Int J Epidemiol 2001 **30** (1): 125-129.

29. **Noshchenko AG, Zamostyan PV, Bondar OY, Drozdova VD.** Radiation-induced leukemia risk among those aged 0-20 at the time of the Chernobyl accident: a case-control study in the Ukraine. Int J Cancer 2002; **99** (4): 609-618.

30. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє. Національна доповідь України. К: Атіка 2006. 232 с.

31. **Fedorenko ZP, Prysyazhnyuk AYe, Grystchenko VG** et al. Leukemia incidence in Zhitomir and Kiev regions of Ukraine. http://www.fgi.icc.gov.ua/eng/index.htm

32. **Bebeshko VG, Dyagil IS, Bruslova YeM.** Leukemia incidence in Ukraine (Chernihiv and Sumy regions). http://www.fgi.icc.gov.ua/eng/index.htm

33. **Бебешко ВГ, Бруслова КМ, Дягиль ІС.** Узагальнення 20-річного досвіду дослідження можливих онкологічних наслідків Чорнобильської катастрофи в Україні. В кн.: «Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції» за ред. О.Ф. Возіанова та ін. Київ: ДІА, 2007: 91-106.

34. **Prysyazhnyuk A, Grystchenko V, Zakordonets V et al.** The time trends of cancer incidence in the most contaminated regions of Ukraine before and after the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 1995; **34***:* 3-6.

35. **Bebeshko VG, Bruslova EM, Klimenko VI et al.** Leukemia and lymphomas at population of Ukraine exposed to chronic low dose irradiation. In: Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. Vienna: IAEA, 1997: 871-878.

36. Рак в Україні, 2001–2002. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл національного канцер-реєстру України № 4. Інститут онкології АМН України. Київ, 2003. 53 с.

37. Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл національного канцер-реєстру України № 9. Національний інститут раку. Київ, 2008. 63 с.
38. Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл національного канцер-реєстру України № 15. Національний інститут раку. Київ, 2014. 69 с.
39. **Гуслицер ЛН, Хаецкий ИК.** Радиация и рак. Синергизм канцерогенного действия ионгизирующей и УФ радиации (эпидемиологические и профилактические аспекты). В зб.: «Антропогенно-змінене середовище України: Ризики для здоров'я населення та екологічних систем». Екологічний вісник, спец випуск журналу. Київ: Чорнобильінтерінформ, 2003: 319-326.
40. **Присяжнюк АЄ, Базика ДА, Романенко ЗП та ін.** Чверть століття після Чорнобильської аварії: ризик раку в групах постраждалого населення. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології (За загальною ред. Д.А. Базики), вип. 19, Київ: ДІА, 2014: 147-169.
41. **Ильин Л.А.** Реалии и мифы Чернобыля. М: ALARA Limited, 1994. 446 с.
42. **Осечинский ИВ, Мартиросов АР, Зингерман БВ и др.** Лейкозы и другие гемобластозы в Брянской области после чернобыльской аварии. Радиация и риск 1995, вып. 6: 184-200.
43. **Иванов ВК, Цыб АФ.** Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: Оценка радиационных рисков. М: 2000. 392 с.
44. **Цыб АФ, Иванов ВК.** Отдаленные медицинские эффекты Чернобыльской аварии: прогноз и фактические данные. Междун журн радиац мед 2001, **3** (1-2): 310-311.
45. 20 лет Чернобыльской катастрофы. Итоги и проблемы преодоления ее последствий в России, 1986–2006 гг. Российский национальный доклад министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. Министерство здравоохранения и социального развития Российской федерации. М: 2006. 92 с.
46. **Okeanov AE, Sosnovskaya EY, Priatkina OP.** A national cancer registry to asses trends after the Chernobyl accident. Swiss Med Weekly 2004; **134***:* 645-649.
47. **Гапанович ВН, Шуваева ЛП, Ярошевич РФ и др.** Заболеваемость гемопатиями взрослого населения Республики Беларусь в 1979–1997 гг. В сб.: 3-я Международная конференция «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований». 4-8 июня 2001 г., Киев: 2001. 176.
48. Медицинские последствия чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответствующих национальных программ: Научный отчет ВОЗ. Женева, 1995: 560 с.
49. **Шевчук ВЕ, Гурачевский ВЛ.** 20 лет после Чернобыльской катастрофы. Последствия в республике Беларусь и их преодоление. Национальный доклад. Комитет по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совете Министров Республики Беларусь. Минск: 2006. 112 с.
50. **Яблоков АВ, Нестеренко ВБ, Нестеренко АВ.** Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы. Санкт-Петербург: Наука, 2007. 376 с.
51. **Гофман Дж.** Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколения. Минск: Вышэйшая школа, 1994. 576 с.
52. **Malko MV.** Assessment of Chernobyl meducal consequences accident. In: The health effects of the human victims of the Chernobyl catastrophe. Blokov I et al. (eds.). Greenpeace International, Amsterdam, 2007: 194–235.

Глава 9

# МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ РАДИАЦИОННО-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Методы общей эпидемиологии не позволяют учесть индивидуальные особенности лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, включая изменения на организменном, клеточном и молекулярном уровнях. Решение такой задачи стало возможным после создания нового научного направления — молекулярной эпидемиологии, которая направлена на «оценку индивидуального риска развития хронических заболеваний у практически здоровых людей, выработку рекомендаций по их профилактике путем изучения методами молекулярной биологии этиологии болезней, восприимчивости к ним, механизмов и частоты их возникновения в человеческих когортах» [1]. Только с помощью объединенных усилий специалистов в области эпидемиологии, молекулярной биологии, биохимии, генетики, геномики, протеомики, транскриптомики и биоинформатики удастся пролить свет на механизмы и особенности радиационного онкогенеза у человека, выявить ранние стадии радиационно-обусловленного злокачественного заболевания, оценить индивидуальную чувствительность и риск развития радиогенных опухолей. Ранее нами проводился молекулярно-эпидемиологический анализ отдаленных последствий действия продуктов табакокурения [2]. Попытаемся более детально остановиться на принципах использования молекулярно-эпидемиологических подходов для изучения онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС.

Исследование структурных геномных изменений у лиц, подвергшихся хроническому облучению в небольших дозах, представляет особый интерес, поскольку генетические поломки обусловливают наиболее ранние проявления нарушений кроветворения, происходящих при действии ионизирующей радиации. Известно, что молекулярным маркером хронического миелолейкоза (ХМЛ) служит перестройка (реаранжировка) гена *BCR* [3]. Онкоген *BCR* входит в состав участка генома человека, получившего название «зона кластеров разрыва». Этот участок чаще всего

вовлечен в специфическую перестройку хромосом, которая наблюдается практически у всех больных ХМЛ. Транслокация t(9;22)(q34;q11) приводит к образованию так называемой Филадельфийской (Ph) хромосомы, а на молекулярном уровне — гибридного мРНК-транскрипта *BCR/ABL* длиной 8,0 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.). Ген *BCR/ABL* кодирует гибридный белок p210, который отличается от белка $p145^{ABL}$ повышенной киназной активностью, благодаря чему стимулируется пролиферация клеток. Установлено, что экспрессия $p210^{BCR/ABL}$ необходима и достаточна для злокачественной трансформации стволовых гематопоэтических клеток *in vitro* и *in vivo* [4, 5]. Локализация $p210^{BCR/ABL}$ в цитоплазме дает ему возможность доступа к большому числу субстратных белков, которые остаются недоступными для ядерного белка ABL, отвечающих за регуляцию пролиферации и поддержание жизнеспособности клеток. В линиях $Ph^+$-клеток и при прогрессии ХМЛ наблюдается устойчивое блокирование апоптоза [6]. Используя перевиваемые линии лейкозных клеток, Deininger и соавт. показали, что в результате воздействия облучения в высоких дозах образуются гибридные гены *BCR/ABL*, *AML1/ETO* (связан с транслокацией t(8;21) при остром миелолейкозе (ОМЛ)) и *DEK/CAN* (связан с транслокацией t(6;9) при ОМЛ) [7]. Важно отметить, что для разных клеточных популяций характерна различная частота образования указанных гибридных генов. По мнению авторов, это может, отчасти, объяснить возникновение различных форм лейкозов после воздействия ионизирующей радиации. Транслокация t(9;22)(q34;q11), как уже отмечалось, встречается у больных ХМЛ и значительно реже при остром миелобластном лейкозе (ОЛЛ) (в 21% случаев) и ОМЛ [8]. Использование метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) при изучении образцов костного мозга и периферической крови больных ОМЛ из числа ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС 1986–87 гг. и проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Украины показало высокую (более 12%) частоту встречаемости гибридного гена *BCR/ABL* [9]. У больных ОМЛ, не подвергавшихся воздействию излучения, ген *BCR/ABL* выявлялся лишь в 5% случаев. Когда авторы цитируемой работы сравнивали группу больных ОМЛ из числа ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которые получили наиболее высокие дозы радиации, с когортой больных ОМЛ, не подвергавшихся воздействию облучения, различия в частоте встречаемости гена *CR/ABL* оказались еще более значительными. Безусловно, для подтверждения участия гибридного гена *CR/ABL* в патогенезе радиационно-ассоциированного ОМЛ требуются дополнительные исследования с использованием большей когорты больных.

З.А. Бутенко и соавт. [10] изучали структурный полиморфизм гена *BCR* в клетках крови 36 ликвидаторов, подвергшихся радиационному облучению в дозах от 5,1 до 75 сГр. В качестве группы контроля были

обследованы 32 здоровых людей-доноров, проживающих на территориях Украины, не загрязненных радионуклидами. Использовалась техника рекомбинантных ДНК, основанная на анализе полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, которые появляются в результате единичной замены нуклеотидных оснований, малых делеций либо инсерций. Для этого геномную ДНК из мононуклеаров крови подвергали гидролизу эндонуклеазой HindIII и гибридизовали с $^{32}$P-*BCR*-пробой, которая содержала 3'-*BCR*. Выбор пробы определялся тем, что именно 3'-конец *BCR* чаще всего подвергается реаранжировке при ХМЛ с образованием Ph-хромосомы. У 6 ликвидаторов кроме стандартного фрагмента длиной 4,3 т. п. н. при использовании рестриктазы HindIII был обнаружен дополнительный фрагмент длиной 8,3 т. п. н., что свидетельствует о реаранжировке онкогена *BCR* у этих пациентов. Приведенные данные свидетельствуют о возникновении под влиянием облучения лейкозассоциированных генетических перестроек в кроветворных клетках у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, что позволяет отнести их к группе риска по заболеванию ХМЛ.

В ряде исследований было выдвинуто предположение о наличии связи между хромосомными перестройками 21q22 с участием гена *AML1* и радиационно-ассоциированными ОМЛ и миелодиспластическими синдромами (МДС) [11, 12]. Продуктом гена *AML1* является $\alpha$-субъединица транскрипционного фактора CBF, который состоит из 2 субъединиц — CBF$\alpha$ и CBF$\beta$. При этом $\alpha$-субъединица распознает последовательность (Pu/T)ACCPuCA в промоторных участках тех генов, экспрессия которых регулируется CBF, а $\beta$-субъединица стабилизирует связывание CBF$\alpha$ с ДНК. Следует отметить, что CBF регулирует активность важнейших для миело- и лимфопоэза генов, кодирующих рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора, Т-клеточный рецептор $\alpha$ и $\beta$, миелопероксидазу, эластазу нейтрофилов и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-3. Когда к комплексу CBF-ДНК присоединяются ассоциированные с ним транскрипционные факторы (C/EBP-$\alpha$, PU.1, c-MYB, ETS, LEF-1) и коактиваторы (p300, CBP, ALY, YAP), то экспрессия зависимых генов увеличивается, а если CBF-ДНК взаимодействует с репрессорами (Sin3A, Ear-2, TLE), то транскрипция зависимых генов подавляется [13]. Используя методы FISH и полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), изучали образцы субстратных клеток из костного мозга или периферической крови 53 больных ОМЛ, у 24 из которых имелось указание в анамнезе на воздействие ионизирующей радиации [14]. Транслокация *AML1/ETO* была обнаружена только в одном случае (4,2%) радиационно-ассоциированного ОМЛ, однако она выявлялась в 31% случаев спонтанного ОМЛ. В той же работе у пяти пациентов с МДС или ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, был проведен мутационный анализ

гена *AML1*. В экзонах с 3 по 8 не было выявлено точечных мутаций, но у одного больного, который выжил после острой лучевой болезни, вызванной аварией на ЧАЭС, обнаружили дупликацию гексануклеотидной последовательности CGGCAT в 8-м экзоне. В результате такого дублирования в рамке считывания произошла вставка дополнительных а. о. глицина и изолейцина в С-концевом участке белка AML1. Важно отметить, что доза поглощенной радиации у этого больного составила 1,7 Гр и вероятность радиационного происхождения МДС у него превышала 90%. Авторы статьи приходят к выводу, что при возникновении радиационно-индуцированных лейкозов у пострадавших после аварии на ЧАЭС транслокации гена *AML1* менее важны, чем точечные мутации. Этот вывод подтверждают более поздние исследования [15], в которых был выявлен довольно высокий (39%) уровень мутаций гена *AML1/RUNX1*, коррелировавший с дозой радиации, при МДС у лиц, проживавших вблизи Семипалатинского полигона. Было предложено использовать точечные мутации гена *AML1* в качестве возможного биомаркера для дифференциальной диагностики радиационно-индуцированных и спорадических МДС/ОМЛ [15]. Менее перспективными с точки зрения изучения природы радиационно-ассоциированных лейкозов оказались перестройки хромосомы 11q23 с участием гена *MLL*. С помощью методов FISH и ОТ-ПЦР не удалось обнаружить *MLL/AF4* или *MLL/AF9* транслокаций у 27 больных радиационно-ассоциированным ОМЛ [16], хотя указанные транслокации выявлялись у больных со спонтанным ОМЛ или ОМЛ, обусловленном лечением ингибиторами ДНК-топоизомеразы II. По-видимому, радиационно-ассоциированый ОМЛ может по цитогенетическим признакам отличаться от аналогичного заболевания, развившегося на фоне терапевтического воздействия.

Поскольку решающую роль в выживании облученных клеток и их потомков играют процессы репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК, то гены, отвечающие за их функционирование, уже давно представляют интерес для радиобиологов. При обследовании сотрудников двух АЭС в Чехии была выявлена статистически значимая ассоциация между увеличением частоты хромосомных аберраций (которое рассматривается как фактор риска развития злокачественных новообразований в лимфоцитах из периферической крови и полиморфизмом в экзоне 6 гена репарации ДНК *XPD* [17]. Abramenko и соавт. [18] определяли распределение генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (точечным мутациям) генов эксцизионной репарации нуклеотидов (*XRCC1* Arg399Gln, *XPD* Lys751Gln) и гомологичной рекомбинации ДНК (*XRCC3* Thr241Met) у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Анализ охватывал 50 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работавших в зоне облучения в 1986–1989 гг., 10 жителей загрязненных радионуклидами районов и 4 эвакуированных из г. Припять, а также группу из

114 больных ХЛЛ без радиационного облучения в анамнезе. Контрольной была группа из 103 облученных лиц без онкологической патологии. Все исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы были равномерно распределены между больными ХЛЛ и группой облученных лиц без онкологической патологии, за исключением существенного снижения общего числа гомозиготных носителей Lys/Lys *XPD* генотипа среди ХЛЛ с облучением в анамнезе (23,7%) по сравнению с контрольной группой (45,6%). Число больных ХЛЛ без облучения в анамнезе с Lys/Lys *XPD* генотипом также было меньшим (34,4%) по сравнению с контрольной группой, хотя различия не были статистически значимыми. Кроме того, авторы наблюдали достоверное увеличение числа носителей полиморфного 751Gln аллеля *XPD* среди больных ХЛЛ с облучением в анамнезе по сравнению с экспонированной ИИ группой лиц без онкологической патологии. Как известно, ген *XPD* (Xeroderma Pigmentosum group D-complementing protein gene) кодирует АТФ-независимую хеликазу — ключевой белок эксцизионной репарации нуклеотидов, который узнает и исправляет различные мутации (сшивки оснований, тиминовые димеры, аддукты ДНК, окислительные повреждения ДНК и др.) [19]. В составе транскрипционного комплекса TFIIH хеликаза XpD раскручивает цепь ДНК, обеспечивая тем самым доступ эндонуклеаз к месту повреждения. Показано, что сайт Lys751Gln находится в С-терминальном домене XPD и замена лизина на глицин приводит к конформационным изменениям белка, влияющим на его взаимодействие с другими компонентами комплекса TFIIH [20]. Таким образом, у носителей полиморфного 751Gln аллеля гена *XPD* в условиях воздействия ионизирующей радиации отмечается повышенный риск развития ХЛЛ, вызванный, в том числе, снижением репарационной активности хеликазы XPD.

К факторам риска развития радиационно-ассоциированных гемобластозов относятся и молекулярно-генетические изменения, способные нарушать программу апоптотической гибели клеток. Прежде, чем перейти к непосредственному анализу таких изменений, целесообразно будет рассмотреть механизмы внутриклеточной регуляции апоптоза. Как известно, этот процесс состоит из ряда последовательных событий, которые можно условно разделить на три фазы. Во время *сигнальной* фазы клетка воспринимает сигнал, инициирующий апоптоз. Затем активируются эффекторные внутриклеточные механизмы гибели (*эффекторная* фаза), что неизбежно приводит к *деструктивной* фазе, когда происходят расщепление ДНК и другие необратимые изменения биополимеров цитоплазмы и ядра клетки. После инициации апоптоза в ответ на повреждение ДНК, гипоксию, действие ионизирующей радиации, дефицит факторов роста, активацию «рецепторов смерти», тепловой шок или влияние других факторов, происходит выпячивание плазматической мембраны и сжатие клетки, а также утрата ее контактов с окружающими

клетками. Потом начинается агрегация хроматина, фрагментация ядра и конденсация цитоплазмы, а позже фрагментация клетки с образованием апоптотических телец.

С молекулярной точки зрения различают механизмы опосредуемой рецепторами или независимой от рецепторов инициации апоптоза (рис. 9.1). К первым относится активация так называемых рецепторов смерти (death receptors) и инертное состояние «рецепторов зависимости» (dependence receptors) [21, 22]. «Рецепторы смерти» представлены трансмембранными белками I типа, для которых характерно наличие в цитоплазматической части молекулы участка размером около 80 аминокислотных остатков, называемого «доменом смерти» (death domain, DD). Функция таких рецепторов заключается в распознавании внеклеточного «лиганда смерти» (death ligands) и активации в клетке эффекторных механизмов апоптоза. К «рецепторам смерти» относят рецептор фактора некроза опухоли (TNFR1), Fas (APO-1 или CD95), DR3 (APO-3), TRAILR-1 (DR4 или APO-2), TRAILR-2 (DR5) и DR6 [21].

Рассмотрим механизм активации рецептор-зависимого апоптоза на примере рецептора Fas/CD95 [23]. В результате связывания FasL/CD95L

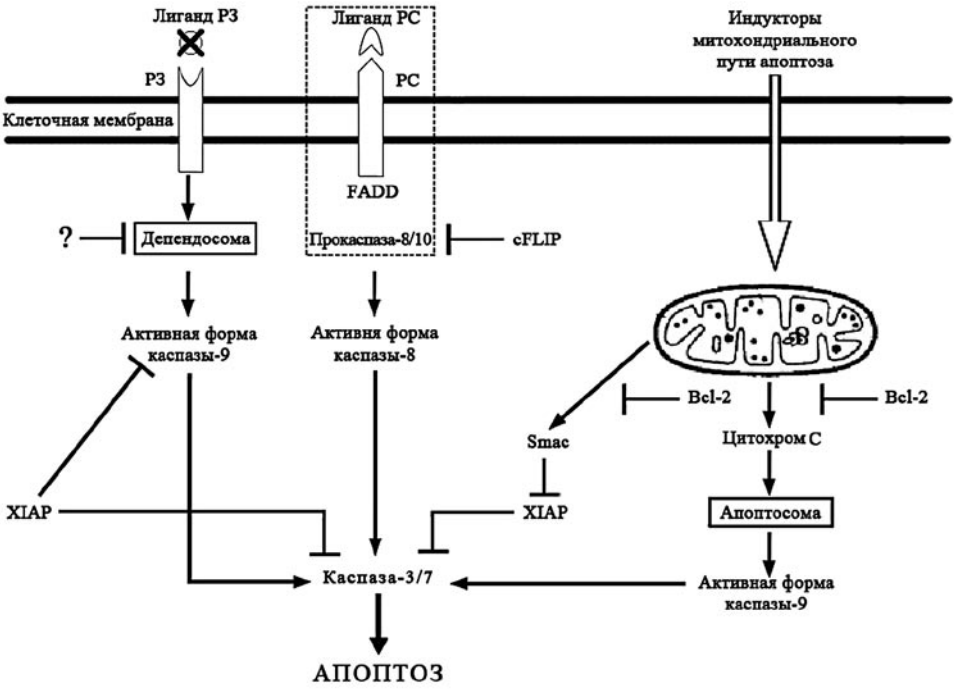



**Рис. 9.1.** Основные пути инициации и передачи апоптотического сигнала в клетке. РЗ — «рецептор зависимости», РС — «рецептор смерти». Пунктиром обозначен мультимерный белковый комплекс DISC. ? — эндогенный ингибитор депендосомы пока не выявлен. Другие пояснения см. в тексте

с Fas в клетке образуется особый белковый комплекс DISC (death-inducing signaling complex), инициирующий развитие апоптоза. С активированным рецептором Fas связывается (через DD-DD-взаимодействие) адаптерный белок FADD, который содержит также эффекторный домен смерти (death effector domain, DED). Этот домен участвует в связывании белка FADD (через DED-DED-взаимодействие) с неактивными проформами каспазы-8 или каспазы-10. Как известно, каспазы (от *c*ysteinyl *asp*artate-specific prote*ases*) представляют собой семейство цистеиновых протеаз, расщепляющих субстраты по пептидным связям, расположенным после остатков аспарагиновой кислоты. Непосредственное участие в инициации и реализации апоптоза принимают только 7 из 12 каспаз, идентифицированных у человека. В зависимости от функции их разделяют на два типа: инициаторные (каспазы-2 -8, -9, -10) и эффекторные (каспазы-3 -6, -7). Активация инициаторных каспаз происходит путем аутопротеолиза прокаспазных молекул после олигомеризации последних в составе сигнальных мультимерных белковых комплексов. Для активации эффекторных каспаз необходимо действие инициаторных каспаз [24]. После того, как прокаспаза-8 (или прокаспаза-10 в условиях недостаточного содержания прокаспазы-8) становится частью комплекса DISC, происходит ее активация с помощью димеризации и автокаталитического расщепления. Активация каспазы-8/-10 может быть заблокирована белком c-FLIP. Затем каспаза-8 (в виде гетеротетрамера $p10_2$-$p18_2$) в свою очередь активирует эффекторную каспазу-3, которая расщепляет многочисленные субстраты, отвечающие за поддержание жизнеспособности клетки.

В некоторых типах клеток для инициации апоптоза достаточно активации каспазы-8/-10, опосредуемой «рецепторами смерти», однако в клетках других типов для этого необходимо еще участие так называемого митохондриального пути апоптоза [25]. Он активируется после частичного протеолиза каспазой-8 белка Bid, который относится к семейству Bcl-2. Расщепленная форма Bid (tBid) переходит в митохондрии, где вызывает (через связывание с проапоптотическими белками Bax и Bak) пермеабилизацию наружной митохондриальной мембраны, способствуя тем самым выходу ряда апоптогенных факторов в цитоплазму. В частности, цитохром С, попав в цитозоль, связывается с адаптерным белком Apaf-1 и прокаспазой-9, что приводит к образованию сигнального комплекса, называемого апоптосомой. Активированная каспаза-9 затем расщепляет и активирует эффекторные каспазы-3 и -7. С учетом необходимости вовлечения митохондриального пути в развитие Fas-инициированного апоптоза, различают клетки I (независимого) и II (зависимого от выхода из митохондрий апоптогенных факторов) типов [25]. Блокирование митохондриального пути в клетках II типа в условиях гиперэкспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 или Bcl-$x_L$ предотвращает активацию Fas-индуцируемого апоптоза.

В некоторых случаях рецептор-зависимый апоптоз может быть инициирован отсутствием связывания «рецепторов зависимости» со своими специфическими лигандами. К этой группе относят рецепторы: DCC (deleted in colorectal carcinoma), UNC5H1-4 (Unc-5 homologue 1-4), RET (rearranged during transfection), MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), неогенин, EphA4 (ephrin type A receptor 4), Patched (рецептор Sonic Hedgehog), ALK (anaplastic lymphoma kinase), рецепторы нейтрофинов TrkA и TrkC, рецептор фактора роста нервов $p75^{NTR}$, рецептор андрогена, $\alpha_v\beta_3$- и $\alpha_5\beta_1$-интегрины [22]. «Рецепторы зависимости» имеют абсолютно разную структуру, но сходны функционально по способности вызывать апоптоз в условиях инертного состояния. Однако после взаимодействия с лигандами такие рецепторы могут блокировать развитие апоптоза.

«Рецепторы зависимости» (за исключением $p75^{NTR}$, TrkA и интегринов) являются типичными субстратами каспаз. Протеолиз «рецепторов зависимости» играет важную роль в реализации их апоптотической функции, поскольку мутации в сайтах расщепления рецепторных молекул препятствуют индукции апоптоза. В результате ферментативного гидролиза пептидных связей в «рецепторах зависимости» образуются пептиды, которые активируют каспазы (непосредственно или опосредствовано) и последующую гибель клеток. Интересно, что в состав рецепторов UNC5H и $p75^{NTR}$ входит DD-домен, хотя механизмы апоптоза, опосредованного «рецепторами зависимости» и «рецепторами смерти», являются принципиально несхожими (см. рис. 9.1). F. Mille и соавт. [26] открыли новый мультимерный белковый комплекс, который способствует активации каспазы-9 в условиях отсутствия лиганда рецептора Patched. После взаимодействия рецепторной молекулы с адаптерным белком DRAL/FHL2 к ним присоединяется другой адаптерный белок — TUKAN, а также прокаспаза-9. Образование такого комплекса, который был назван депендосомой, приводит к активации каспазы-9. Пока остается неизвестным, активируются ли подобным образом каспазы в условиях отсутствия лигандов других «рецепторов зависимости».

Основными регуляторами митохондриального пути апоптоза являются белки семейства Bcl-2, которые можно разделить на три группы [27]. Для членов первой группы, таких как Bcl-2, Bcl-$x_L$, Bcl-w, A1 и Mcl-1, характерны антиапоптотические свойства и наличие четырех BH-доменов (BH1, BH2, BH3 и BH4). Эти белки также содержат трансмембранный участок, который позволяет им встраиваться во внешнюю мембрану митохондрий или эндоплазматического ретикулума. Представители второй группы (Bax, Bak и Bok) лишены домена BH4 и проявляют проапоптотическую активность. Третья группа является наиболее многочисленной; ее представители содержат только один BH-домен (BH3), с помощью которого они взаимодействуют с другими белками семейства Bcl-2. Эти молекулы чаще всего локализованы в цитоплазме,

откуда в ответ на действие индукторов апоптоза они могут перемещаться к митохондриям. Третью группу составляют проапоптотические белки Bik, Bad, Bid, Bim, Bmf, Noxa и PUMA.

Про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 могут связываться друг с другом, образуя сложную систему гомо- и гетеродимерных комплексов. Соотношение про- и антиапоптотических белков при формировании таких комплексов и определяет последующую реализацию или ингибирование апоптоза в клетках [28]. Например, белки Bcl-2 и Bcl-$x_L$, встраиваясь во внешнюю мембрану митохондрий, подавляют апоптоз за счет образования гетеродимерных комплексов с белком Bax, что препятствует формированию димеров Bax/Bax. Комплексы Bax/Bax или Bak/Bak формируют мембранные поры, через которые цитохром С и другие апоптогенные молекулы покидают митохондрии и попадают в цитоплазму с последующей активацией эффекторной фазы апоптоза. Схожая ситуация имеет место и в случае белка Bad. Его фосфорилированная форма локализуется в цитоплазме, но после инициации апоптоза происходит дефосфорилирование и переход этого белка к митохондриям, где образуются гетеродимеры Bad/Bcl-$x_L$; тем самым блокируется действие антиапоптотического белка Bcl-$x_L$. Bcl-2-подобные белки, которые содержат только BH3-домен, вызывают гибель клеток путем взаимодействия с Bak или Bax во внешней мембране митохондрий.

Еще одно семейство регуляторов апоптоза объединяет IAP-подобные белки, которые впервые были обнаружены у бакуловирусов. У человека охарактеризовано 8 представителей этого семейства: XIAP, cIAP1, cIAP2, сурвивин, ливин (ML-IAP), NAIP, BRUCE и ILP-2. Для всех них характерно наличие, по крайней мере, одного участка размером около 70 аминокислотных остатков, называемого BIR-доменом, который обеспечивает взаимодействие с каспазами [29]. Наиболее выраженной антиапоптотической активностью среди членов семейства IAP обладает белок XIAP. Он способен связываться с активированными каспазами-3 и -7, а также предотвращать активацию каспазы-9. При этом апоптогенный фактор Smac, который вместе с цитохромом С покидает пределы митохондрий, способен блокировать ингибирующее действие белка XIAP на эффекторные каспазы. Иной механизм антиапоптотического действия XIAP связан с его E3-лигазной активностью, благодаря которой происходит деградация в протеасомах разных апоптотических белков, в том числе каспаз [30].

Говоря о регуляторах апоптоза, нельзя оставить без внимания белок p53. Его нормальное функционирование резко уменьшает вероятность накопления в организме клеток с аномальными изменениями генома, включая те, которые способствуют неопластической трансформации клеток [31]. Ядерный белок p53 постоянно синтезируется клетками, но очень быстро расщепляется (период его полураспада около 20 мин), и

поэтому концентрация p53 в большинстве нормальных клеток и тканей очень низкая. В ответ на действие ДНК-повреждающих факторов содержание белка p53 резко возрастает и происходит его олигомеризация (p53 активен лишь в тетрамерной форме). Активация p53 (как за счет стабильного увеличения концентрации этого белка, так и его фосфорилирования), которая проходит уже через 30 мин после повреждения ДНК клетки, способствует подавлению процессов, связанных с делением клеток, либо инициации апоптоза. Выявлено более 100 p53-зависимых генов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза и репарации ДНК [32]. При незначительном повреждении структуры ДНК активированный p53 индуцирует транскрипцию генов *WAF1*, *GADD45*, *p53R2*, *14-3-3σ* и *Reprimo*, белковые продукты которых участвуют в остановке клеточного цикла. Такая «передышка» позволяет клетке восстановить (репарировать) поврежденную ДНК. Ключевым медиатором ингибирующего эффекта p53 на клеточный цикл служит белок $p21^{Cip1/Waf1}$, контролирующий переход клеток в фазу репликации ДНК и блокирующий размножение генетически дефектных клеток [33]. В случае значительных повреждений ДНК белок p53 способствует индукции апоптоза. При этом чаще всего белок p53 активирует митохондриальный путь апоптоза, в частности стимулирует экспрессию апоптотических генов *BAX*, *BID*, *p53AIP1*, *NOXA* и *PUMA*, а также подавляет экспрессию антиапоптотических генов *BCL-2* и *MCL-1*. Кроме того, белок p53 способен стимулировать экспрессию генов «рецепторов смерти» Fas, DR4 и DR5, что приводит к активации рецептор-опосредованного апоптоза.

Эндогенным ингибитором транскрипционной активности p53 является белок MDM2. Он блокирует трансактивационный домен белка p53 и способствует его экспорту из ядра в протеасомы, где p53 подвергается убиквитин-зависимой деградации. Вместе с тем, белок p53 связывается со специфическим сайтом в первом интроне гена *MDM2* и активирует его транскрипцию, что свидетельствует о наличии в клетке ауторегуляции уровня белка p53, осуществляемой по механизму отрицательной обратной связи.

Возможность p53-зависимой индукции апоптоза в присутствии ингибиторов синтеза РНК и белков свидетельствует о существовании таких механизмов инициации апоптоза, которые не связаны с транскрипционной активностью белка p53. Пока еще эти механизмы изучены недостаточно, хотя известно, что p53 индуцирует апоптоз после попадания в митохондрии, где он непосредственно взаимодействует с белками $Bcl\text{-}x_L$ и Bcl-2 [34]. К другим функциям белка p53, направленным на подавление опухолевого роста и не связанным с его транскрипционной активностью, следует отнести непосредственное участие p53 в регуляции сигнальных путей, которые отвечают за репарацию поврежденной ДНК, а также в процессинге микроРНК (рис. 9.2).

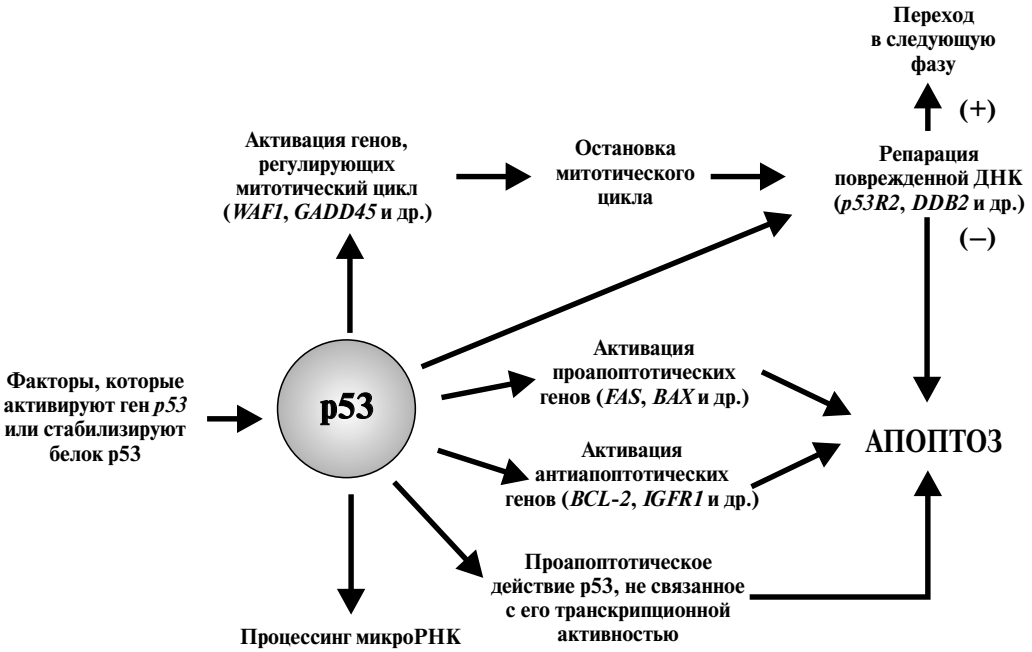



**Рис. 9.2.** Механизмы действия белка p53, направленные на регуляцию клеточного цикла, репарацию поврежденной ДНК и индукцию апоптоза. При восстановлении (+) поврежденной ДНК клетка переходит в следующую фазу митотического цикла; в случае неэффективной репарации ДНК (–) клетка погибает путем апоптоза. Пояснения см. в тексте

Следует отметить, что мутации гена *TP53* встречаются в клетках примерно половины всех опухолей человека, причем 95% из них приходится на участок, кодирующий ДНК-связывающий домен p53 [35]. Мутации гена *TP53* вызывают конформационные изменения белка p53, увеличивают период его полураспада (за счет угнетения деградации убиквитиновым комплексом) и уменьшают как ДНК-специфическое связывание, так и транскрипционную активность p53. В результате этого у мутантной формы белка p53 значительно ослабляется способность инициировать апоптоз, что способствует выживанию опухолевых клеток и формированию у них устойчивости к действию цитотоксических препаратов и лучевой терапии.

Учитывая центральную роль p53 в ответе клеток на канцерогенное действие ионизирующей радиации, ряд исследований был посвящен изменениям гена *TP53* и генов-партнеров при развитии опухолей кроветворной и лимфоидной ткани на фоне радиационного воздействия. Используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР), анализ конформационного полиморфизма и секвенирования нуклеотидов, Imamura и соавт. [36] изучали экспрессию и мутации гена *TP53* у больных МДС, среди которых были лица, пережившие атомную бомбардировку в Хиросиме.

Как оказалось, у больных МДС из когорты переживших атомную бомбардировку, имелись точечные мутации в кодонах 175, 245, 273, 274 и 328 гена *TP53* (4 миссенс-мутации, приводящие к замене нуклеотидов, и одна со сдвигом кодирующей рамки). В тоже время точечные мутации этого гена были выявлены лишь у 14% больных МДС из контрольной группы (не подвергались воздействию радиации). Важно отметить, что у 60% больных МДС с точечными мутациями был отмечен переход в острый лейкоз, и все они погибли через 2 мес после постановки диагноза. Эти же авторы обнаружили делеции гена *TP53* у одного из ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больного ОМЛ.

Как известно, синдром Сéзари представляет собой довольно редкое заболевание (менее 5% всех Т-клеточных лимфом кожи). Следует отметить его агрессивность — 5-летний уровень выживаемости не превышает 10–15% [37]. Fraser-Andrews и соавт. сообщили о случае синдрома Сéзари у пациента, который был в непосредственной близости от ядерного реактора ЧАЭС после аварии [38]. В образцах ДНК из мононуклеаров периферической крови больного была выявлена необычная мутация в 7 экзоне гена *TP53*: молчащая замена гуанозина тимидином, сцепленная с делецией 8 пар оснований между кодонами 191 и 194. Тот факт, что заболевание развилось через 2 года после облучения, позволяет предположить наличие причинно-следственной связи между этими событиями. Авторы работы отмечают, что подобные мутации ранее не были выявлены ни в одном из случаев лейкозов или лимфом человека (включая лимфому кожи), однако встречались при исследованиях на модели мутагенеза кишечной палочки после воздействия ионизирующей радиации.

Н.И. Белоус и соавт. [39] было высказано предположение, что наличие некоторых функционально значимых полиморфных вариантов генов p53-опосредованного апоптоза (*TP53*, *p21* и *MDM2*) может влиять на чувствительность клеток к действию облучения и развитие радиационно-ассоциированного ХЛЛ. Используя метод ПЦР с последующей рестрикцией, авторы обнаружили вероятный вклад полиморфизма rs1801270 гена *p21* в патогенез ХЛЛ у лиц, подвергшихся воздействию радиации. Вместе с тем, влияния полиморфизмов rs1042522 гена *TP53* и SNP309 гена *MDM2* на риск развития ХЛЛ у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС выявлено не было.

С помощью ПЦР в реальном времени H. Savli с соавт. [40] проанализировали пробы РНК, полученные из мононуклеаров периферической крови больных с различными формами гемобластозов и группы больных с реактивным лимфоцитозом, которые проживают в Украине на территориях, загрязненных радионуклидами после аварии на ЧАЭС. Показано, что практически у всех больных лейкозами наблюдался стабильно высокий уровень экспрессии *TP53*. У большинства больных лейкозами уровни антиапоптотического гена *BCL-2* были выше, чем

проапоптотического *BAX*. Повышение экспрессии гена *MYC* наблюдалось у больных лимфобластным лейкозом В-клеточного происхождения, неходжкинскими лимфомами и Т-клеточным ОЛЛ. К сожалению, авторы не приводят дозы облучения, действию которых подвергались больные, включенные в исследование. Это не позволяет реально оценить радиогенную природу обнаруженных авторами изменений. Вместе с тем, радиационно-ассоциированные изменения экспрессии регуляторов апоптоза были отмечены на белковом уровне. Проточный цитометрический анализ образцов костного мозга и периферической крови больных ОМЛ показал увеличение числа Bcl-$2^+$ (12/21 vs. 6/35, $p<0,005$) или $Fas^-$ (12/21 vs. 30/35, $p<0,05$) случаев среди больных, подвергнувшихся действию ионизирующей радиации, по сравнению с пациентами со спонтанным ОМЛ [41]. Кроме того, бластные клетки больных с ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, были чаще положительными по экспрессии Bcl-2 по сравнению с теми, у которых в истории болезни ранее не были зафиксированы проявления МДС. По-видимому, антиапоптотические свойства Bcl-2 могут способствовать накоплению лейкозных клеток в условиях их повышенной выживаемости. Интересно, что для 4 из 21 больного с радиационным облучением в анамнезе было характерным наличие фенотипа Bcl-$2^+Fas^-$, тогда как ни один из 35 случаев ОМЛ у лиц, не подвергавшихся воздействию излучения, подобного фенотипа не имел. При этом достоверных различий в уровне экспрессии других регуляторов апоптоза, таких как p53, Bcl-$x_L$ и Bax, у пациентов с радиационно-ассоциированным и спонтанным ОМЛ не было обнаружено.

Учитывая характер биологического действия ионизирующей радиации, следует ожидать в облученных клетках изменений экспрессии не одного или нескольких, а множества генов, участвующих в регуляции различных физиологических процессов. Результаты экспериментальных исследований, выполненных с помощью различных методов транскриптомного анализа — ДНК-микрочипы [42], количественная ПЦР [43], технология NanoString [44], количественная оценка защиты от расщепления нуклеазами (Quantitative Nuclease Protection Assay) [45] и амплификация химически лигированных зондов (Chemical Ligation-Dependent Probe Amplification Assay) [46] — показали эффективность использования перечисленных методов для оценки радиационно-индуцированных изменений генома. С помощью количественного ПЦР-анализа образцов РНК из клеток периферической крови человека, облученных рентгеновскими лучами *ex vivo*, был выявлен набор из 8 генов радиационного ответа (*GADD45A*, *CDKN1A*, *BAX*, *BBC3*, *DDB2*, *TNFSF4*, *GDF15* и *FDXR*), активирующихся независимо от длительности (6–48 ч) или дозы (0,6 или 2 Гр) облучения [47]. Кластерный анализ подтвердил, что активация указанных генов позволяет достоверно различать образцы облученной и необлученной крови. Отметим, что продукты 4 генов (*BAX*,

*BBC3*, *TNFSF4* и *FDXR*) из этого набора участвуют в регуляции апоптоза. Macaeva с соавт. [48] на той же модели и при тех же дозах оценивали полную экспрессию генов через 8 ч после облучения. Оказалось, что в пробах клеток крови, облученной в дозе 0,1 Гр, транскрипция 23 генов количественно отличалась от таковой в необлученных образцах (транскрипция 20 генов изменялись при дозе 1 Гр). Количественный ПЦР-анализ позволил подтвердить результаты, полученные с помощью ДНК-микрочипов. Когда авторы сравнили полученный ими профиль радиационно-активируемой экспрессии генов с подобными профилями, установленными в трех других исследованиях [42, 49, 50], то выяснилось, что общим было изменение 14 генов — *DDB2*, *POLH*, *MDM2*, *RPS27L*, *FDXR*, *CCNG1*, *TRIAP1*, *SESN1*, *FBXO22*, *PPM1D*, *ANKRA2*, *CDKN1A*, *TRIM22* и *BBC3*. С практической точки зрения важно отметить, что выявление указанных трансляционных маркеров радиационного облучения может быть использовано при облучении малыми дозами и не зависит от пола человека [42, 48].

Имеются данные, указывающие на то, что радиогенные эффекты также реализуются путем эпигенетических изменений, приводящих к инактивации генов без модификации исходной нуклеотидной последовательности ДНК. В зависимости от биохимической природы, эпигенетические изменения представляют собой *ковалентные* либо *нековалентные* модификации азотистых оснований нуклеиновых кислот и гистоновых белков [51]. В первом случае речь идет о метилировании ДНК и модификации гистонов, а во втором — появлении новых подтипов гистонов, ремоделировании хроматина и изменениями экспрессии некодирующих РНК. Как известно, метилирование ДНК представляет собой энзиматическую модификацию цитозина (C), расположенного в 5'-положении к гуанозину (G) в CpG-динуклеотиде, в ходе которой метильная группа присоединяется к углероду с образованием 5'-метилцитозина. Показано, что ряд факторов окружающей среды, в том числе радиационной природы, способны вызывать эпигенетические изменения [52, 53]. Более того, установлена взаимосвязь между радиационно-индуцированными эпигенетическими нарушениями, нестабильностью генома и эффектом «свидетеля» (т.е. изменениями экспрессии генов, повышением частоты мутаций, хромосомной нестабильностью, остановкой клеточного цикла и индукцией апоптоза в необлученных клетках, которые находятся непосредственно в окружении облученных) [54]. Исследование радиационных изменений в структуре метилирования ДНК стало новым аспектом оценки генотоксических эффектов ионизирующей радиации. С помощью метилчувствительной рестриктазы AciI и последующей ПЦР Kuzmina и соавт. [55] изучили состояние метилирования промоторов генов клеточного цикла и детоксикации ксенобиотиков в лейкоцитах периферической крови при длительном воздействии низких и средних

доз радиации. Всего были проанализированы образцы из крови 124 облученных лиц, включая 83 ликвидаторов аварии на ЧАЭС, 21 работника предприятий атомной промышленности, 20 жителей радиоактивно загрязненных территорий (Брянская область, РФ), и 208 необлученных добровольцев (контрольная группа). Авторы наблюдали относительно низкую частоту гиперметилирования как у облученных лиц (от 2,9 до 10% в зависимости от изучаемых генов), так и в контрольной группе (от 0 до 8,2%), что указывает на стохастический характер изменений уровня метилирования. Множественный регрессионный анализ показал, что рост числа метилированных CpG-динуклеотидов в промоторной области генов *INK4A* и *GSTP1* ассоциируется с фактором радиационного воздействия. Важно отметить, что эффект облучения был наиболее выражен у лиц возрастной группы до 45 лет. Как известно, циклины и циклин-зависимые киназы (CDK) являются основными регуляторами клеточного цикла, а белок p16, который кодируется геном *INK4A*, ингибирует активацию комплексов циклин D-CDK4/6, отвечающих за переход клетки из $G_1$ в S-фазу митотического цикла [56]. В результате инактивации гена *INK4A* происходит нарушение регуляции клеточного цикла и, как следствие, бесконтрольная пролиферация клеток. Интересно, что гиперметилирование гена *INK4A* является одним из наиболее распространенных эпигенетических событий при острых лейкозах [57]. Глутатион-S-трансфераза P1 (GSTP1) является ферментом второй фазы детоксикации ксенобиотиков, который осуществляет защиту клеток от окислительного стресса и воспаления за счет превращения реактивных соединений кислорода и продуктов окисления эндо- и ксенобиотиков в полярные водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма. Инактивация гена *GSTP1* может способствовать дальнейшей дестабилизации генома. Полученные Kuzmina и соавт. [55] результаты указывают на значение радиационного фактора в индукции гиперметилирования промотора генов, участвующих в основных защитных функциях клеток (регуляция клеточного цикла и детоксикация ксенобиотиков), которые были обнаружены в клетках крови человека спустя много лет после облучения.

Относительно новым объектом для изучения молекулярной эпидемиологии являются молекулы микроРНК. Как известно, они представляют собой малые (не более 19–22 нуклеотидов) некодирующие одноцепочечные РНК, которые негативно регулируют экспрессию генов, вызывая расщепление соответствующей мРНК или блокируя ее трансляцию. В геноме человека обнаружено более тысячи микроРНК, каждая из которых потенциально может регулировать сотни мРНК и, в целом, мишенями микроРНК являются около 60% всех белок-кодирующих генов [58]. Результаты многочисленных исследований (преимущественно в системе *in vitro* и на экспериментальных животных моделях) показали, что экспрессия микроРНК меняется при действии ионизирующей радиа-

ции [59], что указывает на возможное участие этих посттранскрипционных регуляторов в формировании радиационного ответа. В контексте роли микроРНК в реализации чувствительности/устойчивости клеток к эффектам ионизирующей радиации особое значение имеют результаты, полученные на клетках с тотальным ингибированием биогенеза микроРНК (за счет подавления экспрессии рибонуклеаз DICER или ARGONAUTE-2) [60]. Глобальное подавление экспрессии микроРНК привело к увеличению гибели клеток после $\gamma$-облучения (2,5 Гр), что свидетельствует о функциях микроРНК, направленных на поддержание жизнеспособности клеток и ингибирование их апоптоза. Этот вывод подтверждают многочисленные данные, полученные при изучении индивидуальных микроРНК. Большая часть исследований экспрессии микроРНК проводилась у онкологических больных, которым была назначена лучевая терапия [59]. В то же время уровни микроРНК у людей, подвергшихся воздействию радиации не по медицинским показаниям, изучались лишь в нескольких работах. Naito и соавт. [61] с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией определяли экспрессию различных микроРНК у больных раком желудка из г. Хиросима, выживших после ядерной бомбардировки. Показано, что уровни экспрессии *miR-21*, *miR-24*, *miR-34a*, *miR-106a*, *miR-143* и *miR-145* были значительно выше в опухолевой ткани больных, подвергшихся облучению в высоких дозах, по сравнению с больными, которые получили низкие дозы радиации. Согласно результатам многофакторного анализа, только высокий уровень экспрессии *miR-24* можно рассматривать в качестве независимого показателя радиологического статуса больного. Авторы предлагают использовать определение уровня экспрессии *miR-24* для выявления радиогенных опухолей желудка. Для проведения анализа важно, что микроРНК являются стабильными при определении в моче, слюне, сыворотке крови, плазме и цельной крови. Мета-анализ с использованием новой базы данных по микроРНК «miRStress» показал, что из всех исследуемых микроРНК при действии ионизирующей радиации, наиболее часто изменяется экспрессия *miR-21* и *miR-34a* [62]. Кстати, нами и другими авторами было показано, что устойчивость лейкозных клеток к лекарственной терапии также может быть связана с высоким уровнем экспрессии *miR-34a* [63, 64].

В контексте освещаемых в данной главе вопросов привлекает внимание информация о влиянии ионизирующей радиации на длину теломер. Известно, что теломеры — это терминальные участки хромосомы, которые не подлежат репликации и теряются при каждом клеточном делении [65]. Теломерные участки ДНК состоят более чем из 1000 нуклеотидных повторов со структурой TTAGGG. Поскольку во время репликации ДНК фермент ДНК-полимераза не может обеспечить репликацию конечных нуклеотидов в нити ДНК, то с каждым последующим делением клетки

длина хромосомы укорачивается примерно на 10–20 теломерных фрагментов. После достижения определенной критической длины теломера теряет способность поддерживать целостность хромосомы и в ней могут происходить нарушения структуры ДНК, несовместимые с нормальным функционированием клетки. Для опухолевых и стволовых клеток характерно преодоление барьера так называемого репликативного старения. Подавляющее большинство опухолевых клеток решает эту задачу путем реактивации теломеразы, которая обеспечивает восстановление длины теломерных участков хромосомной ДНК. Поэтому продолжительность жизни злокачественных клеток практически не ограничена, несмотря на их старение. Что касается эффектов ионизирующей радиации, то длину теломер предложено использовать в качестве маркера радиочувствительности для целей персонализированной медицины [66]. До недавнего времени оставалось неизвестным, влияет ли на длину теломер хроническое облучение малыми дозами. Ilyenko и соавт. [67], комбинируя метод FISH с проточной цитометрией, исследовали длину теломер в образцах ДНК из лимфоцитов периферической крови. В анализ была включена группа облученных лиц, включающая 33 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС, работавших в зоне облучения в 1986–1987 гг. (средняя доза 386 мЗв), 10 больных, выживших после острой лучевой болезни (средняя доза 1430 мЗв), 30 строителей объекта «Укрытие» (средняя доза 12 мЗв) и контрольная группа из 22 человек. Было обнаружено снижение относительной длины теломер (ОДТ) у всех облученных лиц по сравнению со здоровыми людьми-донорами. Максимальное снижение значений ОДТ было отмечено в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (соответственно 13,2±0,69 и 18,6±0,73; $p<0,05$), тогда как у строителей объекта «Укрытие» различия по сравнению со здоровыми людьми-донорами были значительно менее выраженными. В группе выживших после острой лучевой болезни наблюдалась значительная гетерогенность значений ОДТ. При дозах радиации, превышающих профессионально допустимые пределы, была обнаружена обратная зависимость между значениями ОДТ и количеством лимфоцитов в ранней стадии апоптоза. Существенных изменений ОДТ в лейкоцитах у больных МДС по сравнению с контрольной группой выявлено не было. В группе из 15 больных МДС, у которых заболевание было диагностировано через 8–21 год после аварии на ЧАЭС, и в контрольной группе ($n = 12$) были исследованы гранулоциты костного мозга. Как оказалось, значения ОДТ у больных с диагнозом МДС рефрактерная анемия с избытком бластов или МДС рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации (МДС-РАИБ/РАИБ-Т) превышали таковые у больных с МДС рефрактерной анемией (соответственно 20,02±0,32 и 14,36± 0,75). Наибольшее увеличение размеров теломер отмечалось у больных с МДС-РАИБ-Т. У больных МДС (рефрактерная анемия) отмечался высокий

уровень апоптоза гранулоцитов и лимфоцитов и значительно меньшие значения ОДТ по сравнению с контрольной группой. В тоже время, для больных с МДС-РАИБ-Т было характерно снижение доли апоптотических клеток. Эти результаты указывают на связь между длиной теломер и индукцией апоптоза у больных с радиационно-ассоциированными МДС. Важно отметить, что укорочение теломер после действия низких доз радиации сохранялось даже через 20 лет после облучения [66]. Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что малые дозы ионизирующей радиации вызывают в клетках специфические молекулярные изменения на уровне ДНК, РНК и белков. Эти новые данные, с одной стороны, углубляют существующие представления о патофизиологических механизмах возникновения и развития радиационно-индуцированных опухолей, а с другой — позволяют выявлять индивидуальную чувствительность к действию радиации и формировать группы риска. Кроме того, разрабатываются новые методы, в том числе с использованием транскриптомного анализа, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики радиационно-индуцированных и спонтанно возникающих гемобластозов, а также для индивидуальных прогнозов стохастических эффектов при профессиональном или медицинском облучении.

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Мазурик ВК, Михайлов ВФ.** Молекулярная эпидемиология отдаленных радиационных эффектов. Радиац биол радиоэкол 2004; **44** (3): 296-311.
2. **Залесский ВН, Дынник ОБ, Фильченков АА, Гуслицер ЛН.** Молекулярная эпидемиология: причинная связь генетических повреждений, генотоксических влияний экотоксикантов (продуктов табакокурения) с повышенным риском возникновения рака легкого. Современные проблемы токсикологии 2005; (1): 24-30.
3. **Melo JV, Barnes DJ.** Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. Nat Rev Cancer 2007; **7** (6): 441-453.
4. **McLaughlin J, Chianese E, Witte ON.** *In vitro* transformation of immature hematopoietic cells by the P210 BCR/ABL oncogene product of the Philadelphia chromosome. Proc Natl Acad Sci USA 1987; **84** (18): 6558-6562.
5. **Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D.** Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990; **247** (4944): 824-830.
6. **Гринева НИ, Ахлынина ТВ, Тимофеев АМ и др.** Апоптоз и нейтрофилы в регуляции пролиферации и дифференцировки миелоидных клеток с Ph-хромосомой *ex vivo*. Мол биол 2013; **47** (4): 642-655.
7. **Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J et al.** Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. Cancer Res 1998; **58** (3): 421-425.
8. **Keung YK, Beaty M, Powell BL et al.** Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review of literature. Leuk Res 2004; **28** (6): 579-586.
9. **Клименко СВ, Мішаріна ЖА, Абраменко ІВ та ін.** Визначення транслокації BCR/ABL при радіаційно-асоційованих гострих мієлоїдних лейкеміях методом флуоресцентної *in situ* гібридизації. Цитол генет 2005; (6): 55-59.

10. **Бутенко ЗА, Смирнова ІА, Завелевич МП та ін.** Молекулярно-генетичні аспекти лейкозогенезу та апоптозу. В кн.: Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. К: ДІА, 2001: 25-34.
11. **Hromas R, Shopnick R, Jumean HG et al.** A novel syndrome of radiation-associated acute myeloid leukemia involving AML1 gene translocations. Blood 2000; **95** (12): 4011-4013.
12. **Harada H, Harada Y, Tanaka H et al.** Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. Blood 2003; **101** (2): 673-680.
13. **Бобрынина ВО, Баранова ОЮ, Самочатова ЕВ, Масчан АА.** Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза: описание новой семьи и мутации в гене RUNX1. Онкогематология 2001; (4): 6-11.
14. **Klymenko S, Trott K, Atkinson M et al.** Aml1 gene rearrangements and mutations in radiation-associated acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Radiat Res 2005; **46** (2): 249-255.
15. **Zharlyganova D, Harada H, Harada Y et al.** High frequency of AML1/RUNX1 point mutations in radiation-associated myelodysplastic syndrome around Semipalatinsk nuclear test site. J Radiat Res 2008; **49** (5): 549-555.
16. **Klymenko SV, Bink K, Trott KR et al.** MLL gene alterations in radiation-associated acute myeloid leukemia. Exp Oncol 2005; 27 (1): 71-75.
17. **Sram RJ, Rössner P, Rubes J et al.** Possible genetic damage in the Czech nuclear power plant workers. Mutat Res 2006; **593** (1-2): 50-63.
18. **Abramenko I, Bilous N, Chumak A et al.** DNA repair polymorphisms in B-cell chronic lymphocytic leukemia in sufferers of Chernobyl Nuclear Power Plant accident. J Radiat Res 2012; **53** (3): 497-503.
19. **Минина ВИ.** Вклад полиморфизма генов ферментов репарации ДНК в хромосомный мутагенез в лимфоцитах крови человека. Вестник КемГУ 2013; (1): 34-38.
20. **Monaco R, Rosal R, Dolan MA et al.** Conformational effects of a common codon 751 polymorphism on the C-terminal domain of the xeroderma pigmentosum D protein. J Carcinog 2009; **8**: 12.
21. **Lavrik IN.** Systems biology of death receptor networks: live and let die. Cell Death Dis 2014; **5**: e1259.
22. **Goldschneider D, Mehlen P.** Dependence receptors: a new paradigm in cell signaling and cancer therapy. Oncogene 2010; **29** (13): 1865-82.
23. **Peter ME, Hadji A, Murmann AE et al.** The role of CD95 and CD95 ligand in cancer. Cell Death Differ 2015; **22** (4): 549-559.
24. **Philchenkov AA.** Caspases as regulators of apoptosis and other cell functions. Biochemistry (Mosc) 2003; **68** (4): 365-376.
25. **Krammer PH, Arnold R, Lavrik IN.** Life and death in peripheral T cells. Nat Rev Immunol 2007; **7** (7): 532-542.
26. **Mille F, Thibert C, Fombonne J et al.** The Patched dependence receptor triggers apoptosis through a DRAL-caspase-9 complex. Nat Cell Biol 2009; **11** (6): 739-746.
27. **Würstle ML, Zink E, Prehn JH, Rehm M.** From computational modelling of the intrinsic apoptosis pathway to a systems-based analysis of chemotherapy resistance: achievements, perspectives and challenges in systems medicine. Cell Death Dis 2014; **5**: e1258.
28. **Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambi F et al.** The BCL-2 family reunion. Mol. Cell 2010; **37** (3): 299-310.

29. **Silke J, Vucic D.** IAP family of cell death and signaling regulators. Methods Enzymol 2014; **545**: 35-65.
30. **Schile AJ, García-Fernández M, Steller H.** Regulation of apoptosis by XIAP ubiquitin-ligase activity. Genes Dev 2008; **22** (16): 2256-2266.
31. **Копнин БП, Копнин ПБ, Хромова НВ, Агапова ЛС.** Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухольсупрессирующих и онкогенных активностей. Клин онкогематология 2008; **1** (1): 2-9.
32. **Bisio A, De Sanctis V, Del Vescovo V et al.** Identification of new p53 target microRNAs by bioinformatics and functional analysis. BMC Cancer 2013; **13**: 552.
33. **Kreis NN, Louwen F, Yuan J.** Less understood issues: p21(Cip1) in mitosis and its therapeutic potential. Oncogene 2015; **34** (14): 1758-1767.
34. **Mihara M, Erster S, Zaika A et al.** p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. Mol Cell 2003; **11** (3): 577-590.
35. **Hollstein M, Hergenhahn M, Yang Q et al.** New approaches to understanding p53 gene tumor mutation spectra. Mutat Res 1999; **431** (2): 199-209.
36. **Imamura N, Kryachok IA, Klimenko VI.** Expression and point mutations of p53 suppressor oncogene in patients with myelodysplastic syndrome among atomic-bomb survivors and victims of the Chernobyl accident. Exp Oncol 1996; **18** (4): 333-337.
37. **Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная В.А.** Диагностическая онкогематология. К: ДИА, 2011. 256 с.
38. **Fraser-Andrews EA, McGregor JM, Crook T et al.** Sézary syndrome with a complex, frameshift p53 gene mutation in a Chernobyl survivor. Clin Exp Dermatol 2001; **26** (8): 683-685.
39. **Білоус НІ, Абраменко ІВ, Чумак АА та ін.** Поліморфізми генів p53-опосередкованого апоптозу у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію: особливості розподілу залежно від радіаційного чинника в анамнезі. В кн.: Проблеми радіаційної медицини та радіобіології 2014; (19): 223-230.
40. **Savli H, Gluzman DF, Sunnetci D et al.** Quantitative real time PCR analysis of apoptosis-related gene expression in leukemias in Ukrainian patients. Exp Oncol 2011; **33** (2): 104-106.
41. **Klymenko SV, Ilyenko IN, Golarnik NA et al.** Membrane transport and apoptosis-related proteins in radiation-associated acute myeloid leukemia following the Chornobyl accident. Gen Physiol Biophys 2009; **28** (1): 63-69.
42. **Paul S, Amundson SA.** Development of gene expression signatures for practical radiation biodosimetry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; **71** (4): 1236-1244.
43. **Manning G, Kabacik S, Finnon P et al.** High and low dose responses of transcriptional biomarkers in *ex vivo* X-irradiated human blood. Int J Radiat Biol 2013; **89** (7): 512-522.
44. **Kabacik S, Mackay A, Tamber N et al.** Gene expression following ionising radiation: identification of biomarkers for dose estimation and prediction of individual response. Int J Radiat Biol 2011; **87** (2): 115-129.
45. **Brengues M, Paap B, Bittner M et al.** Biodosimetry on small blood volume using gene expression assay. Health Phys 2010; **98** (2): 179-185.
46. **Lucas J, Dressman HK, Suchindran S et al.** A translatable predictor of human radiation exposure. PLoS One 2014; **9** (9): e107897.
47. **Brzóska K, Kruszewski M.** Toward the development of transcriptional biodosimetry for the identification of irradiated individuals and assessment of absorbed radiation dose. Radiat Environ Biophys 2015; **54** (3): 353-363.

48. **Macaeva E, Saeys Y, Tabury K et al.** Radiation-induced alternative transcription and splicing events and their applicability to practical biodosimetry. Sci Rep 2016; **6**: 19251.
49. **Warters RL, Packard AT, Kramer GF et al.** Differential gene expression in primary human skin keratinocytes and fibroblasts in response to ionizing radiation. Radiat Res 2009; **172** (1): 82-95.
50. **Chauhan V, Howland M, Wilkins R.** Identification of gene-based responses in human blood cells exposed to alpha particle radiation. BMC Med Genomics 2014; **7**: 43.
51. **Погрібний ІП, Шпильова СІ, Чехун ВФ.** Роль епігенетичних процесів в нормі та розвитку пухлинної хвороби. В кн.: Онкологія (Вибрані лекції для студентів і лікарів). К: Здоров'я України, 2010: 152-165.
52. **Kovalchuk O, Burke P, Besplug J et al.** Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation. Mutat Res 2004; **548** (1-2): 75-84.
53. **Miousse IR, Shao L, Chang J et al.** Exposure to low-dose (56)Fe-ion radiation induces long-term epigenetic alterations in mouse bone marrow hematopoietic progenitor and stem cells. Radiat Res 2014; **182** (1): 92-101.
54. **Merrifield M, Kovalchuk O.** Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. Front Genet 2013; **4**: 40.
55. **Kuzmina NS, Lapteva NS, Rubanovich AV.** Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans long term after radiation exposure. Environ Res 2016; **146**: 10-17.
56. **Sheppard KE, McArthur GA.** The cell-cycle regulator CDK4: an emerging therapeutic target in melanoma. Clin Cancer Res 2013; **19** (19): 5320-5328.
57. **Guo SX, Taki T, Ohnishi H et al.** Hypermethylation of p16 and p15 genes and RB protein expression in acute leukemia. Leuk Res 2000; **24** (1): 39-46.
58. **Ma R, Jiang T, Kang X.** Circulating microRNAs in cancer: origin, function and application. J Exp Clin Cancer Res 2012; **31**: 38.
59. **Cellini F, Morganti AG, Genovesi D et al.** Role of microRNA in response to ionizing radiations: evidences and potential impact on clinical practice for radiotherapy. Molecules 2014; **19** (4): 5379-5401.
60. **Kraemer A, Anastasov N, Angermeier M et al.** MicroRNA-mediated processes are essential for the cellular radiation response. Radiat. Res 2011; **176** (5): 575-586.
61. **Naito Y, Oue N, Pham TT et al.** Characteristic miR-24 expression in gastric cancer among atomic bomb survivors. Pathobiology 2015; 82 (2): 68-75.
62. **Jacobs LA, Bewicke-Copley F, Poolman MG et al.** Meta-analysis using a novel database, miRStress, reveals miRNAs that are frequently associated with the radiation and hypoxia stress-responses. PLoS One 2013; **8** (11): e80844.
63. **Zenz T, Mohr J, Eldering E et al.** miR-34a as part of the resistance network in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009; **113** (16): 3801-3808.
64. **Philchenkov AA, Zavelevich MP, Tryndyak VP et al.** Antiproliferative and proapoptotic effects of a pyrrole containing arylthioindole in human Jurkat leukaemia cell line and multidrug-resistant Jurkat/A4 cells. Cancer Biol Ther 2015; **16** (12): 1820-1829.
65. **Фільченков ОО, Стойка РС.** Апоптоз і рак: від теорії до практики. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. 524 с.
66. **Mirjolet C, Boidot R, Saliques S et al.** The role of telomeres in predicting individual radiosensitivity of patients with cancer in the era of personalized radiotherapy. Cancer Treat Rev 2015; **41** (4): 354-360.
67. **Ilyenko I, Lyaskivska O, Bazyka D.** Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation. Exp Oncol 2011; **33** (4): 235-238.

Глава 10

# ЛЕЙКОЗЫ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

После аварии на ЧАЭС особое внимание в плане долгосрочных стохастических последствий воздействия излучения было сосредоточено на трех основных группах лиц. Это ликвидаторы аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг., лица, эвакуированные из зоны безусловного отселения, и лица, проживающие на территориях строгого радиологического контроля. Из 2,2 млн. лиц, отнесенных к числу пострадавших от аварии на ЧАЭС в Украине и включенных в государственный реестр Украины, более 230 тыс. человек являются ликвидаторами аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. [1]. Ликвидаторы аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. — это лица, получившие наивысшие дозы облучения среди всех категорий пострадавших от аварии на ЧАЭС в Украине. Аналогичные когорты ликвидаторов были сформированы также в Российской Федерации и Республике Беларусь. Дозовая нагрузка украинских ликвидаторов аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. оценивается в диапазоне от 75 до 250 мГр. Общая численность ликвидаторов из всех стран СНГ, принимавших участие в работах 1986–1987 гг., составила около 400 тысяч человек, а общая численность ликвидаторов, работавших в зоне ЧАЭС в различное время, около 600 тыс. человек [2].

Среди стохастических последствий облучения у ликвидаторов 1986–1987 гг. пристальное внимание уделяется возникновению гемобластозов, в особенности тех форм, связь которых с воздействием ионизирующего излучения была доказана ранее в эпидемиологических исследованиях. Хотя абсолютное избыточное количество случаев лейкозов в популяциях, подвергшихся облучению, невелико в сравнении с количеством случаев солидных опухолей, относительный избыточный риск для лейкозов, возникших в популяциях, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, значительно выше, чем таковой для солидных опухолей [3]. Радиационные риски лейкозов на единицу дозы в 5–7 раз превышают соответственный показатель по солидным опухолям. Высоким является и показатель атрибутивного риска, который по данным исследований в

когорте населения Хиросимы и Нагасаки, подвергшегося воздействию излучения при взрывах атомных бомб (LSS когорта) составляет около 45% при облучении в дозе в 1 Гр и еще выше у лиц, получивших более высокие дозы, причем атрибутивный риск для лейкозов оказался значительно выше, чем для солидных опухолей [4].

Поскольку эпидемиологические исследования, проведенные к моменту Чернобыльской катастрофы, отчетливо свидетельствовали о наличии причинной связи между облучением и развитием ряда форм лейкозов, прежде всего острых лейкозов и хронического миелоидного лейкоза, а также МДС в Украине и странах СНГ были инициированы исследования заболеваемости лейкозами среди лиц, пострадавших в результате этой аварии, в том числе и с участием специалистов в области гематологии и радиационной эпидемиологии из других стран. Был также осуществлен ряд международных проектов по изучению связи между лейкозами у ликвидаторов и населения загрязненных радионуклидами территорий и воздействием ионизирующего излучения. Особого внимания в этом плане заслуживала когорта ликвидаторов аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. Хотя предварительные прогнозы относительно возможного количества избыточных случаев лейкозов, равно как и других опухолей, среди этой группы лиц могли быть сделаны на основании данных эпидемиологических исследований пострадавших при атомных бомбардировках, больных, подвергшихся лучевой терапии, а также работников атомной промышленности, необходим был реальный анализ частоты онкологических заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с учетом особенностей их облучения, которые отличались у лиц вышеперечисленных категорий. К тому же, оценка на популяционном уровне медицинских последствий малых доз ионизирующего излучения (до 0,2 Зв) остается одним из наиболее актуальных вопросов, поскольку основные результаты исследований японской когорты лиц, переживших в 1945 году атомную бомбардировку в городах Хиросима и Нагасаки, дали оценку дозовой зависимости онкозаболеваемости для более высоких доз облучения (более 0,5 Зв). И тем не менее, удивительно, что исследования, посвященные лейкозам после Чернобыля, довольно немногочисленны, а результаты их остаются противоречивыми и до настоящего времени.

В исследованиях, проведенных в этом направлении в Украине, Российской Федерации и Беларуси, а также исследованиях, организованных с участием ученых других стран и международных организаций, оценки радиационных рисков, частоты различных форм лейкозов и лимфом, а также прогнозы по поводу дальнейших тенденций развития опухолей кроветворной и лимфоидной тканей существенно варьируют. Следует отметить, что результаты подобных исследований в значительной степени зависят от первичных данных по заболеваемости теми или иными

формами лейкозов и лимфом, которые, к сожалению, в странах СНГ подвержены существенным систематическим погрешностям. Во многом это связано с недостаточным уровнем диагностики указанных заболеваний в соответствии с общепринятыми международными критериями, а также со значительным недоучетом больных по ряду нозологических форм, распознавание которых представляет определенные трудности. Во многих из исследований такого рода выделялись только самые общие группы онкогематологических заболеваний, такие как ОМЛ, ОЛЛ (или даже острые лейкозы в целом), ХМЛ и ХЛЛ, что, несомненно, связано и с формой представления статистических материалов в канцер-регистрах стран СНГ, в том числе и в канцер-регистре Украины. Кроме того, при сравнении данных разных регистров, возникали сложности, поскольку в них по-разному ведется учет различных форм гемобластозов. Недостаточным был уровень верификации, в результате чего часть диагнозов оказывались неточными. Нередко ввиду малой абсолютной численности заболевших вообще объединялись все разнородные формы лейкозов, поскольку в противном случае разрешающая способность эпидемиологических методов исследования не позволяла достоверно судить о количественных различиях в частоте лейкозов у облученных людей в сравнении с остальным населением. Еще один фактор, осложняющий подобные исследования, заключается в том, что у довольно большого числа ликвидаторов отсутствуют надежные данные о полученной в ходе работ дозе. Следует обратить внимание также на тот факт, что первые обобщения данных по лейкозам среди ликвидаторов появились не ранее, чем через 5 лет после аварии на ЧАЭС, в результате чего многие случаи лейкозов, возникших ранее этого срока, были вообще пропущены.

Cardis et al. (1996) представили данные по лейкозам за 1993–1994 гг. среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. по данным чернобыльских регистров Украины, Российской Федерации и Беларуси [5]. Всего за два анализируемых года было представлено 46 случаев лейкозов в этой группе (из них 28 случаев в Украине). При этом по Украине количество избыточных случаев в сравнении с ожидаемым было значительным, и стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) для лейкозов для украинских ликвидаторов за этот период составило 339%, что было значительно выше, чем для ликвидаторов России и Беларуси за эти же годы. Кроме того, показатель SIR для лейкозов у ликвидаторов всех стран СНГ за эти годы был существенно выше, чем для солидных опухолей. На основании этих данных Cardis et al. спрогнозировали 150 избыточных случаев лейкозов в течение последующих 10 лет среди ликвидаторов 1986 г., получивших дозы облучения свыше 250 мГр [5]. Это был один из первых прогнозов такого рода. В работе белорусских исследователей было спрогнозировано от 125 до 300 избыточных смертей от лейкозов в когорте 63 тыс. белорусских ликвидаторов [6]. Однако последующие

фактические оценки оказались более умеренными в сравнении с этими прогнозами.

В Украине эпидемиологические исследования гемобластозов среди различных категорий пострадавших от аварии на ЧАЭС были начаты несколькими группами исследователей. Особое внимание в этом плане уделялось ликвидаторам аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. Первичным материалом таких исследований послужили данные клиники Научного центра радиационной медицины (НЦРМ), включенные во внутриинститутский гематологический регистр НЦРМ. В 1996 г. Buzunov et al. обобщили данные по частоте лейкозов среди украинских ликвидаторов 1986–1987 гг. [7]. Всего было проанализировано 82 случая лейкозов, зарегистрированных за период 1987–1992 гг. По данным авторов средняя частота лейкозов среди ликвидаторов за указанный период составила 13,4 случаев на 100 тыс. ликвидаторов, работавших в 1986 г., и 7 случаев на 100 тыс. ликвидаторов, работавших в 1987 г. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что частота лейкозов среди ликвидаторов, согласно данным этого исследования, была примерно одинаковой по годам, и даже в 1987 г. составила 13,3 случаев на 100 тыс. ликвидаторов, работавших в 1986 г., что не совсем согласуется с временной динамикой появления лейкозов в популяциях, подвергшихся действию ионизирующего излучения, и с данными других авторов.

Группой исследователей под руководством А.Е. Присяжнюка, которая ранее обобщала тенденции изменений заболеваемости лейкозами в Украине и в дочернобыльский период, были проанализированы суммарно 183 случая лейкозов и лимфом, диагностированных за 1990–1997 гг. среди ликвидаторов 1986–1987 гг. Сопоставление с ожидаемым числом таких случаев дало величину SIR в 224,2% и даже 255,0% при анализе данных за 1990–1993 гг. [8]. Об увеличении показателей, характеризующих заболеваемость гемобластозами у ликвидаторов спустя 10 лет после аварии на ЧАЭС, свидетельствовали и данные другой группы украинских исследователей [9].

В России в когорте ликвидаторов по данным В.К. Иванова с соавт. за 25 лет после аварии на ЧАЭС было выявлено суммарно 198 случаев лейкозов, среди них 24,3% пришлось на долю всех острых лейкозов суммарно (без подразделения на отдельные формы), 3,5% на долю МДС, 28,8% на долю ХМЛ, 30,0% на долю ХМЛ, ХММЛ и ряда других форм лейкозов [10]. По данным авторов, усредненная величина относительного избыточного риска (ERR) в расчете на 1 Гр составила 4,98 [11], что превышало аналогичный показатель для группы пожизненного наблюдения переживших атомную бомбардировку в Японии. Вместе с тем, ранее проведенное этими же авторами исследование методом случай-контроль среди ликвидаторов России за период 8 лет после аварии (всего 48 случаев лейкоза без подразделения на отдельные формы) не

выявило зависимости риска лейкозов у ликвидаторов от дозы облучения [12]. Между тем, в более позднем исследовании были оценены значимые показатели ERR в диапазоне от 0,28 до 15,59 на 1 Гр практически для тех же групп ликвидаторов [13].

По данным исследования в белорусской когорте ликвидаторов, включавшей 63,5 тыс. человек, на 1994 г. был выявлен 61 случай лейкозов или иных форм гемобластозов [14], хотя непонятно, почему в целом учитываются и случаи лейкозов, возникших в 1986–1987 гг., которые явно не связаны с облучением, учитывая минимальный латентный период развития этих заболеваний. Среди этого общего количества пациентов за 1986–1994 гг. было 13 случаев острых лейкозов, 13 случаев ХЛЛ, 12 случаев ХМЛ, 10 случаев эритремии, 2 случая множественной миеломы, 5 случаев лимфомы Ходжкина и 6 случаев неходжкинских лимфом. Между тем, уровень заболеваемости гемобластозами у белорусских ликвидаторов за 9 лет с момента аварии на ЧАЭС не превышал аналогичного показателя для населения Республики Беларусь в целом. По данным еще одного исследования в той же когорте в Республике Беларусь на 2001 г. было зарегистрировано уже 218 случаев гемобластозов из них — 62 НХЛ, 47 ХЛЛ, 31 ОЛ. На долю этих форм суммарно приходилось 65% всех гемобластозов у ликвидаторов. За период с 1986 по 2001 гг. от гемобластозов умерли 54 ликвидатора. Несмотря на отмеченную тенденцию к росту числе случаев гемобластозов у ликвидаторов, уровни смертности не превышали таковые у населения Беларуси в целом, не было установлено и статистически достоверного роста заболеваемости гемобластозами ликвидаторов по сравнению с таковой у населения этой республики [15].

В группах ликвидаторов были также проведены два исследования методом случай-контроль [16, 17], причем с использованием непрямого метода реконструкции дозы по специально разработанной методике RADRUE с учетом места и времени работы [18]. В многонациональном исследовании, включавшем ликвидаторов из России, Беларуси и стран Балтии, было проанализировано 117 случаев злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, развившихся у ликвидаторов аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. за период с 1993 по 1998 гг. Среди них было диагностировано 4 случая ОЛЛ, 11 — ОМЛ, 32 — ХЛЛ, 11 — ХМЛ, 34 — НХЛ, 8 множественной миеломы, 2 МДС, 4 случая миелопролиферативного заболевания неклассифицируемого. Для всех лейкозов, проанализированных суммарно, величина ERR составила 0,6 на 10 сГр, что было несколько выше аналогичных показателей, как в когорте LSS, так и в других группах людей, подвергшихся облучению в малых дозах.

В исследовании, проведенном по материалам украинских ликвидаторов в рамках совместного американо-украинского проекта [17], было проанализировано 87 случаев лейкозов за период 15 лет после

аварии на ЧАЭС, диагнозы которых были подтверждены международной комиссией гематологов и гематопатологов, работавшей в рамках указанной программы. Среди них было 49 случаев ХЛЛ (48,9%), 4 случая ОЛЛ, 6 — ОМЛ, 9 — острого лейкоза, не определенного иным образом, 15 случаев ХМЛ и 4 случая лейкоза из больших гранулосодержащих лимфоцитов. Уточненная диагностика лейкозов была проведена согласно классификациям ФАБ и ВОЗ. В исследовании была отмечена тенденция зависимости риска лейкоза от величины дозы. Величина ERR при анализе этих лейкозов (без учета В-ХЛЛ) составила 3,44 на 1 Гр, что было меньше, чем ERR по данным изучения когорты LSS [19].

Суммируя результаты этих двух крупномасштабных исследований, Cardis и Hatch отметили схожесть показателей риска при исследовании географически различных популяций ликвидаторов [20]. По мнению этих авторов, проведенные исследования доказали увеличение риска лейкозов и других опухолей кроветворной и лимфоидной систем у ликвидаторов 1986–1987 гг. Показатели риска на единицу дозы оказались близкими таковым как в когорте LSS, так и у лиц, подвергшихся облучению в малых дозах вследствие их профессиональной деятельности, несмотря на существенные различия в характере облучения (виды излучения, дозы, временные параметры). Интересно также отметить, что в обоих этих исследованиях впервые было обращено внимание на возможную ассоциацию между воздействием ионизирующего излучения и В-ХЛЛ, поскольку были определены (хотя и с низкой степенью статистической достоверности) показатели риска на единицу дозы для В-ХЛЛ, сопоставимые с таковыми для лейкозов, анализируемых суммарно за вычетом В-ХЛЛ.

Вместе с тем, ряд исследователей усомнился в таком выводе Cardis и Hatch. Так, Boice [21] отметил, прежде всего, расхождения между данными когортного исследования и исследования случай-контроль в работах группы В.К. Иванова с соавт. Такое расхождение может объясняться систематической ошибкой в когортном исследовании вследствие повышенной онкологической настороженности и даже гипердиагностики в группе ликвидаторов, с одной стороны, и недоучета больных лейкозом в общей популяции и, следовательно, некорректности группы сравнения при проведении когортного исследования, что, по мнению Boice, ставит под сомнение выводы Cardis и Hatch, а также других авторов о риске лейкозов у ликвидаторов.

Недавно было проведено еще одно исследование методом случай-контроль (по методологии вложенной выборки) по материалам украинских ликвидаторов. Выборка, представленная в работе Zablotska et al. [22], включала 137 подтвержденных случаев лейкозов у ликвидаторов ЧАЭС за период 1986–2006 гг., из них — 79 случаев В-ХЛЛ, 6 — ОЛЛ, 16 — ОМЛ, 7 — острых лейкозов, не определенных иным образом,

24 случая ХМЛ, 5 случаев лейкозов из БГЛ. Для всех лейкозов была показана положительная корреляция между риском возникновения и дозой (ERR составил 1,26 на 1 Гр). При исключении из анализа 20 случаев (среди которых были в равной мере, как В-ХЛЛ, так и другие лейкозы), выпадающих из общей дозовой зависимости ERR, для оставшихся случаев ERR был одинаковым как для В-ХЛЛ (ERR/Гр = 2,58), так и для лейкозов за исключением В-ХЛЛ (ERR/Гр = 2,21). По мнению авторов, эти данные могли свидетельствовать о наличии вклада радиогенного компонента в развитие В-ХЛЛ [22].

Все проведенные исследования, о которых говорилось выше, послужили основой для оценок онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС авторитетными международными организациями, которые также оказались неоднозначными. Так, Научный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР) в отчете Генеральной Ассамблее в 2000 г. отрицал возможность увеличения заболеваемости лейкозами ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Однако уже в отчете НКДАР 2008 г. такая возможность не отрицалась, по крайней мере, для ликвидаторов, получивших наивысшие дозы в 1986–1987 гг. [23]. К моменту издания этого отчета, однако, еще не были известны окончательные результаты двух вышеприведенных исследований лейкозов у ликвидаторов методом случай-контроль. В отчете BEIR VII 2006 г. данные о лейкозах у ликвидаторов детально не анализировались, однако, подчеркивалась необходимость дальнейших исследований по анализу онкологических последствий аварии в когорте ликвидаторов [24]. В одном из последних отчетов НКДАР 2013 г., посвященном в большей мере анализу последствий аварии на АЭС в Фукусиме, упоминаются результаты исследований у ликвидаторов на ЧАЭС, которые предполагают рост частоты заболеваемости лейкозами в этой группе лиц, подвергшихся воздействию излучения [25], включая и работу Zablotska et al. [22], при критическом отношении к оценкам дозы, основанным на косвенных опросах, и возможности систематических ошибок.

Так как исследования по лейкозам у ликвидаторов с использованием методов дескриптивной и аналитической эпидемиологии базируются на относительно небольшом количестве случаев, а выводы делаются на пределе статистической значимости, то особое внимание должно быть уделено качеству диагностики. При этом особую роль приобретает диагностика в референтных центрах и верификация онкогематологических диагнозов поставленных в учреждениях первичной сети здравоохранения. Недостаточное качество диагностики и недостаточный уровень верификации являются существенными препятствиями в исследованиях в постчернобыльский период. Так, в отчете НКДАР от 2000 г. отмечается, что остается неясным, в какой степени сведения, вводимые в регистры, основываются на верифицированных диагнозах, подтвержденных в спе-

циализированных учреждениях [26]. Между тем, степень верификации диагнозов в различных исследованиях гемобластозов у ликвидаторов была различной. Процент подтвержденных диагнозов также неодинаков для разных нозологических форм. Так, в исследовании, проведенном по материалам украинских ликвидаторов, международная комиссия экспертов-гематологов и гематопатологов подтвердила наличие той или иной формы гемобластозов в 87 случаях из 128 представленных для анализа. В то же время в работе Dyagil et al. [27] по данным исследования комиссии международных экспертов-гематологов и гематопатологов отмечается довольно высокий уровень верификации диагнозов острых и хронических лейкозов и множественной миеломы у ликвидаторов (до 90%). В работе Zablotska et al. [22] приводится показатель верификации всех гемобластозов — 79%, и В-ХЛЛ — 89%. Отмечается недостаточное качество первичных препаратов, как одна из причин, не позволяющих в ряде случаев верифицировать диагноз [27]. Важно, между тем, что в трех крупных исследованиях гемобластозов у ликвидаторов, проведенных по методу случай-контроль, помимо ФАБ классификации использовалась ныне действующая классификация ВОЗ (2008 г.) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [28].

Из сказанного выше становится очевидным, насколько важна диагностика гемобластозов у ликвидаторов в соответствии с требованиями действующих классификаций, а также верификация диагнозов, установленных в первичных учреждениях системы Министерства здравоохранения, для получения объективных данных о заболеваемости различными формами лейкозов в постчернобыльский период.

Сложность получения таких объективных данных в странах СНГ и, в частности, в Украине, заключается в том, что до последнего времени в большинстве гематологических клиник Украины для диагностики гемобластозов пользуются исключительно рутинными цитоморфологическими методами, тогда как классификации ВОЗ, МКБ-10 и МКБ-О-2 требуют применения комплекса цитоморфологических методов, иммунофенотипирования и молекулярно-биологических методов анализа.

Учитывая важность указанной проблемы, в Отделе иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины за 20-летний период, начиная с 1996 г., было проведено углубленное обследование больных из числа лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в разные годы с подозрением на онкогематологическую патологию, направленных различными специализированными медицинскими учреждениями Украины с целью подтверждения и уточнения предварительного диагноза. В 1998–2005 гг. исследования проводились совместно с проф. Н. Имамура (Хиросима, Япония) в рамках работы украинско-японской группы по изучению лейкозов и лимфом. Итоги

исследований были подведены по данным за 20-летний и 25-летний периоды после аварии на ЧАЭС [29, 30].

Большое внимание было уделено уточненной диагностике случаев различных форм гемобластозов, направляемых в референтную лабораторию Отдела специализированными гематологическими учреждениями Украины. При проведении диагностических исследований изучали мазки костного мозга и периферической крови. Проводили цитохимическое определение активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы, кислой неспецифической эстеразы, щелочной фосфатазы. Иммунофенотипирование выполняли с использованием иммуноцитохимических методов (APAAP, ABC) и применением широкой панели моноклональных антител к линейно-специфическим и дифференцировочным антигенам. Диагностику различных форм и цитологических вариантов гемобластозов проводили на основе ФАБ классификации, а с 2008 г. проводился пересмотр диагностических заключений на основе новой классификации ВОЗ злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [28].

Общее количество больных с гематопатологией из числа ликвидаторов аварии на ЧАЭС, работавших в различные годы, к 2012 г. составило 450 человек. При этом среди обследованных больных из числа ликвидаторов за период 1996–2005 гг. было выявлено 218 случаев различных форм лейкозов и лимфом, а всего за период с 1996 по 2012 гг. — 295 случаев (254 мужчины и 41 женщина). У 118 из 450 больных из числа ликвидаторов были выявлены те или иные гематологические заболевания незлокачественной природы (апластическая анемия, гемолитическая анемия, хроническая идиопатическая тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитоз, дисгранулоцитопоэз и др.) или метастатические поражения костного мозга. В качестве контроля служили данные заключений по диагностике 2697 больных лейкозами и лимфомами, последовательно поступивших для уточнения диагноза из разных областей Украины за произвольно выбранный период в пределах 1996–2001 гг. без какого-либо предварительного отбора (за исключением возраста). Эта последовательная выборка больных служила, таким образом, в качестве группы сравнения для анализа структуры гемобластозов у ликвидаторов. Учитывая, что общее количество обследуемых ежегодно в нашей лаборатории больных гемобластозами составляет около 2–2,5 тыс. человек при общем количестве ежегодно вновь регистрируемых больных с этой патологией около 7,5 тыс. человек (согласно официальным данным национального канцер-регистра Украины), можно утверждать, что выборка больных, регистрируемых в Референтной лаборатории, является в известной мере репрезентативной для больных гемобластозами среди населения Украины в целом.

Как видно из динамики поступления в лабораторию больных гемобластозами из числа ликвидаторов с впервые установленными диагнозами

по годам (рис. 10.1), за период с 2000 г. по 2010 г. спад количества таких первичных больных был относительно постепенным. Более половины обследованных больных поступали в возрасте старше 60 лет (рис. 10.2). Возраст на момент облучения в период работы на ЧАЭС составлял от 25 до 40 лет.

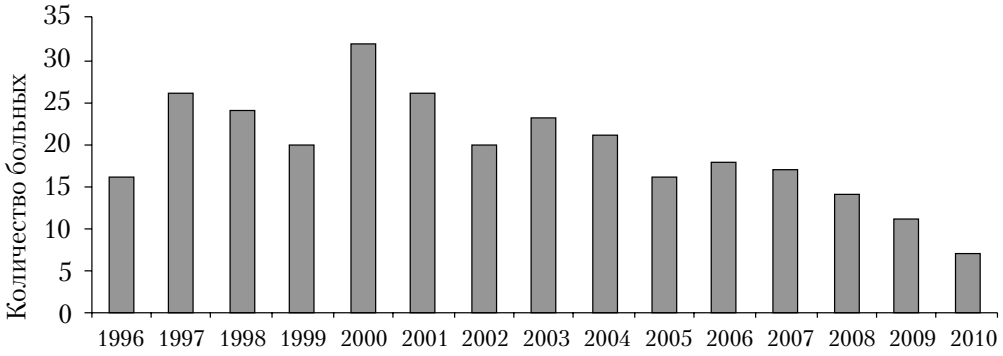



**Рис. 10.1.** Количество больных гемобластозами, диагностированными в Референтной лаборатории в 1996–2010 гг., из числа ликвидаторов аварии на ЧАЭС

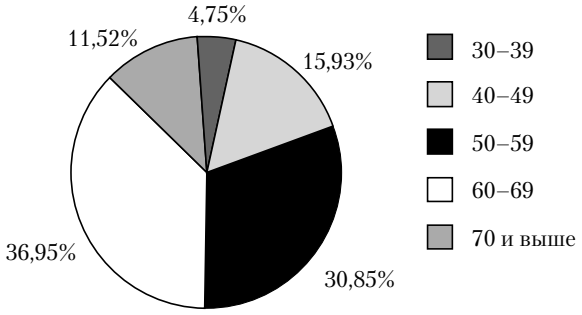
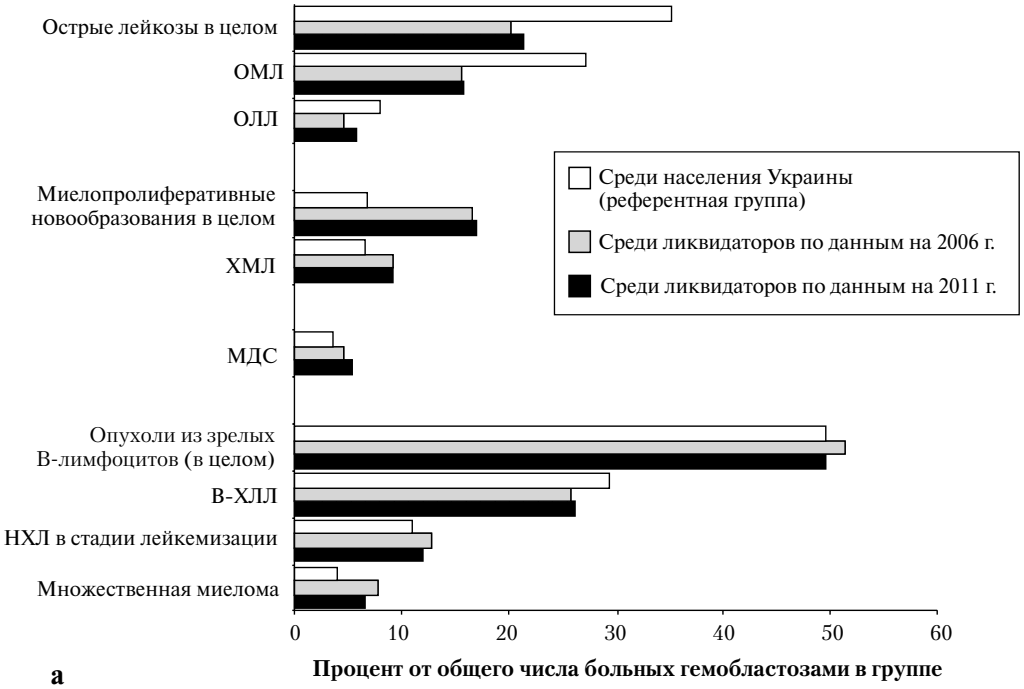



**Рис. 10.2.** Распределение по возрасту больных гемобластозами из числа ликвидаторов аварии на ЧАЭС (по данным Референтной лаборатории)

Задачей данного многолетнего цикла исследований было выявить, какие формы гемобластозов встречаются у ликвидаторов ЧАЭС, и детально их охарактеризовать, выяснить, существуют ли какие-либо особенности тех или иных форм (верифицированных в соответствии с критериями действующей классификации ВОЗ) в сравнении с больными в Украине в целом, а также сравнить структуру в целом основных форм и цитологических вариантов гемобластозов у больных из числа ликвидаторов и в последовательной группе больных, не подвергшихся облучению.

Результаты исследования позволили выявить среди ликвидаторов ЧАЭС практически все основные нозологические формы опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Данные Референтной лаборатории по структуре основных форм и вариантов гемобластозов у больных из числа ликвидаторов на 2006 и 2012 гг. в сравнении с данными по структуре гемобластозов среди последовательной выборки взрослых больных Украины приведены на рис. 10.3.




**а**

**б**

**Рис. 10.3.** Структура гемобластозов у больных среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС и в последовательной выборке взрослых больных Украины, поступивших на обследование в Референтную лабораторию: а — гемобластозы в целом; б — миелопролиферативные новообразования

Среди **острых лимфобластных лейкозов** (ОЛЛ) у ликвидаторов аварии на ЧАЭС были выявлены как В-клеточные, так и Т-клеточные варианты. В частности, были выявлены Т-ОЛЛ с фенотипом кортикальных тимоцитов ($CD7^+$, $CD2^+$, $sCD3^+$, $CD5^+$, $CD1a^{+/-}$, $CD4^+$, $CD8^+$), В-ОЛЛ общего типа ($CD19^+$, $CD22^+$, $CD20^{+/-}$, $CD10^+$, $cy\mu^-$) и пре-В-ОЛЛ ($HLA\text{-}DR^+$, $CD19^+$, $CD10^-$, $CD34^-$, $cy\mu^+$). Средний возраст больных ОЛЛ составил 48,5 лет. Доля больных ОЛЛ в общей группе больных не отличалась от таковой в группе больных из числа ликвидаторов.

В группе больных с **острыми миелоидными лейкозами** (ОМЛ) среди ликвидаторов (средний возраст больных 57,2 лет) были обнаружены все 8 цитологических вариантов заболевания, причем доминировали ОМЛ М4 и ОМЛ М5. В большинстве случаев ОМЛ с минимальной дифференцировкой бластные клетки экспрессировали антигены CD34, CD38, CD13 и CD117, а в ряде случаев выявлялась также и экспрессия CD7. Цитохимически миелопероксидаза в бластных клетках не выявлялась, однако с помощью моноклональных антител выявляли наличие внутриклеточной миелопероксидазы. Бластные клетки варианта ОМЛ без созревания (М1 по ФАБ классификации) характеризовались экспрессией CD13, CD33 и CD117, а также CD34 и HLA-DR. У ряда больных обнаруживали также экспрессию CD7 и CD56. У больных ОМЛ с созреванием (М2) выявляли экспрессию антигенов миелоидного ряда CD13 и CD33, а также на части бластов обнаруживали экспрессию HLA-DR и CD34. При остром промиелоцитарном лейкозе (ОМЛ М3) лейкемические клетки не экспрессировали HLA-DR, CD34 и CD15 и слабо экспрессировали CD117. При остром миеломоноцитарном лейкозе (ОМЛ М4) обнаруживали как популяцию лейкемических бластов с экспрессией миелоидных антигенов CD13, CD33, CD15, так и популяцию лейкемических клеток с маркерами моноцитоидной дифференцировки CD14, CD4, CD11b, CD11c. В большинстве случаев определяли экспрессию антигенов HLA-DR и CD7. Выявляли также больных с вариантом острого миеломоноцитарного лейкоза с эозинофилией. При остром монобластном и остром моноцитарном лейкозе (ОМЛ М5) обнаруживались бласты, которые давали реакцию на неспецифическую эстеразу и экспрессировали HLA-DR и миелоидные антигены CD13, CD15, CD11b, CD11c, CD68. В ряде случаев выявляли также экспрессию антигенов CD7 и CD56. Реакция на миелопероксидазу чаще была положительной при остром моноцитарном лейкозе. Бластные клетки при остром эритролейкозе (ОМЛ М6) характеризовались отсутствием экспрессии HLA-DR, CD34 и не обнаруживали реакции на миелопероксидазу. В случаях более дифференцированных лейкемических клеток выявляли экспрессию гликофорина А. В двух случаях была обнаружена экспрессия CD36, который также может экспрессироваться моноцитами и мегакариоцитами. Острый мегакариобластный лейкоз (ОМЛ М7) характеризовался экспрессией

CD41 (гликопротеин IIb/IIIa), CD61 (гликопротеин IIIa) и CD36 при отсутствии экспрессии CD34 и HLA-DR.

Таким образом, среди ликвидаторов ЧАЭС выявлялись все формы ОМЛ, распределение отдельных форм было таким же, что и у больных ОМЛ общей популяции. При этом соотношение случаев ОЛЛ/ОМЛ составило 0,29 и 0,37 и в группе больных из числа ликвидаторов (на 2006 г. и 2012 г., соответственно) и 0,29 в общей группе больных. Вместе с тем, процентное отношение ОМЛ в группе больных лейкозами из числа ликвидаторов было существенно ниже, чем в общей группе больных (15,60% в сравнении с 27,14%; $p<0,0001$). Примерно таким же было процентное отношение больных ОМЛ в выборках больных гемобластозами в двух основных исследованиях методом случай-контроль [16, 17]. Вместе с тем, процентное соотношение ОМЛ среди больных в группе сравнения, приведенное по нашим данным [29, 30], приближается к таковому для ОМЛ среди взрослых в странах Запада [31]. Обращает на себя внимание также наличие двух пиков ОМЛ у ликвидаторов — в возрасте 30–39 и 60–69 лет [32], в то время, как более характерным для ОМЛ считается постепенное близкое к линейному увеличение числа заболевших в возрастном интервале от 20 до 70 лет [31].

Особое внимание следует уделить анализу **миелодиспластических синдромов** (МДС) у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, учитывая как ранее установленные факты развития миелоидных новообразований у онкологических больных после лучевой терапии [33], так и полученные недавними исследованиями в когорте переживших атомную бомбардировку в Японии доказательства связи МДС с воздействием ионизирующего излучения, и в частности, дозозависимость риска возникновения МДС [34, 35]. К тому же у многих больных МДС прогрессирует с переходом в ОМЛ, и поэтому рассматривать эти две нозологические группы в плане радиационной обусловленности их возникновения, несомненно, следует во взаимосвязи. Следует заметить, что Finch подчеркивал особое значение ретроспективного анализа случаев МДС у ликвидаторов ЧАЭС [36]. Данные референтной лаборатории по анализу МДС у ликвидаторов ЧАЭС и в группе сравнения за период с 1996 по 2012 гг. приведены в главе 12.

У ликвидаторов ЧАЭС были также обнаружены различные формы **хронических миелопролиферативных новообразований** (суммарно без ХММЛ 36 случаев на 2006 г. и 50 на 2012 г., что составило, соответственно, 16,51% и 16,93%). В группе сравнения на долю хронических миелопролиферативных новообразований приходилось 6,70% больных. Это различие было весьма существенным. Так, на долю ХМЛ, как патологии, явно ассоциированной с действием ионизирующего излучения, пришлось 9,13% у больных гемобластозами в группе ликвидаторов и 6,59% в группе сравнения ($p=0,01$). Особо следует отметить тот факт, что существенный

вклад, определяющий различие в процентной доле хронических миелопролиферативных новообразований в группе ликвидаторов и в группе сравнения, внесен за счет сравнительно редких миелопролиферативных новообразований, таких как эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром. Все эти формы миелопролиферативных новообразований, за исключением истинной полицитемии, вообще не выявлялись за референсный период формирования группы сравнения, и в то же время обнаруживались в группе ликвидаторов. Разница между процентным соотношением случаев истинной полицитемии к общему числу больных в группе ликвидаторов и группе сравнения была весьма существенной (2,03% в сравнении с 0,11%, $p < 0,0001$). Что касается ХМЛ, то процентное соотношение в группе ликвидаторов по нашим данным близко к таковому как в группах других исследований ликвидаторов, так и в когорте LSS [37]. На этом фоне резко выделяются данные по российским ликвидаторам, собранные В. Ивановым с соавт., где процент ХМЛ был необычно высоким (30%), хотя и за счет объединения с рядом других миелопролиферативных новообразований, а именно C92.7, C92.9, C93.1, C94.3, C94.5 по МКБ-10, причем некоторые из этих кодов устарели [10, 38]. Что касается истинной полицитемии, то в работе В.К. Иванова с соавт. [10] приводится довольно высокий процент случаев заболевания в когорте 198 российских ликвидаторов, классифицируемых в соответствии с МКБ-10 как хроническая эритремия (C94.1) — 12,6%, что вообще-то не согласуется с данными о частоте и распространенности этого редкого заболевания. Между тем, код C94.1 уже отсутствует в МКБ-10 пересмотра 2010 г. [38]. Подобные высокие показатели по эритремии в группе белорусских ликвидаторов с гемобластозами (10 из 61) приводятся и в работе Tolochko et al. [14], что вызывает вопросы по поводу того, какие же нозологические формы были диагностированы в этих двух исследованиях. Что касается других известных по литературе исследований гемобластозов в группах ликвидаторов, то мы не обнаружили данных о распространенности у них вышеуказанных редких форм миелопролиферативных заболеваний. Тем не менее, очевидно, что связь всех этих форм миелопролиферативных заболеваний с действием ионизирующего излучения вызывает определенный интерес, однако, ввиду низкой частоты этих заболеваний в популяции, решение этого вопроса не представляется простым.

Почти половина всех случаев гемобластозов у взрослых больных в группе сравнения приходится на **опухоли из зрелых В-клеток** (49,51%). Из них наиболее часто встречающаяся форма представлена **В-ХЛЛ** (29,32%). Почти таким же является и вклад опухолей из зрелых В-клеток в структуру гемобластозов у ликвидаторов (51,35% по данным 2006 г. и 49,51% по данным 2012 г.). В-ХЛЛ является доминирующей формой

гемобластозов и в группе ликвидаторов (25,68% по данным 2006 г. и 26,10% по данным 2012 г.). Несколько увеличенным в группе ликвидаторов был удельный вес больных в возрасте до 50 лет [32]. Процентное соотношение к общему количеству больных гемобластозами в группе ликвидаторов не отличается достоверно от такового в группе сравнения. Иммунофенотип опухолевых клеток был типичным для В-ХЛЛ, а именно HLA-DR$^+$, CD19$^+$, CD20$^+$, CD22$^{low}$, CD5$^+$, CD23$^+$, CD79a$^+$, CD10$^-$, sIg$^{low}$. Ни у одного из больных на лимфоидных клетках не определялись миеломоноцитарные антигены CD15, CD11b, CD33, CD13. Не отличалась существенно и доля, приходящаяся на больных В-клеточным пролимфоцитарным лейкозом в группе сравнения и группе больных из числа ликвидаторов (4 больных). Типичным был и иммунофенотип опухолевых клеток у больных волосатоклеточным лейкозом (HLA-DR$^+$, CD19$^+$, CD20$^+$, CD22$^+$, CD5$^-$,CD23$^-$, CD10$^-$, CD25$^+$, sIg$^{bright}$, $\kappa^+\lambda^-$) (11 больных), причем у одного из больных определялся и CD15, а еще у одного больного — CD13.

В табл. 10.1 приведено сравнение абсолютного и относительного количества больных В-ХЛЛ в группах ликвидаторов по данным известных по литературе исследований.

Следует отметить, что вопрос о роли радиогенного фактора в возникновении опухолей из зрелых В-клеток и В-ХЛЛ, в частности,

Таблица 10.1

**Количество случаев В-ХЛЛ среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС, по данным различных исследований**

| Исследование | Общее количество ликвидаторов | Количество больных В-ХЛЛ | |
|---|---|---|---|
| | | Абсолютное | Относительное, % |
| Когорта российских ликвидаторов, по данным 1986–1995 гг. [39] | 58 | 16 | 27,6 |
| Когорта российских ликвидаторов, по данным 1986–2007 гг. [7] | 198 | 57 | 28,8 |
| Многонациональное исследование (Беларусь, Россия, страны Балтии) [11] | 117 | 32 | 27,4 |
| Украино-американское исследование [12] | 101 | 49 | 48,9 |
| Данные Референтной лаборатории ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины за 1996–2012 гг. | 295 | 77 | 26,1 |

остается дискуссионным и поныне. Ретроспективный анализ возможной взаимосвязи затрудняется тем обстоятельством, что во многих исследованиях В-ХЛЛ исключали из анализа априорно. Иначе говоря, показатели, характеризующие заболеваемость В-ХЛЛ, практически во всех исследованиях по радиационной эпидемиологии попросту отсутствовали [40]. Ситуация осложняется еще и тем, что классический анализ в когорте LSS, служащий своего рода «золотым стандартом» в радиационной эпидемиологии, базируется на данных специфической популяции Японии, в которой ХЛЛ, в отличие от популяций других стран, является весьма редким заболеванием. Сравнение величин ERR для всех лейкозов и лейкозов за вычетом ХЛЛ в большинстве исследований приводит к явному снижению этого показателя, что было еще одним основанием для исключения В-ХЛЛ из радиационно-ассоциированных лейкозов. Поэтому сравнение когортным методом процентного соотношения В-ХЛЛ случаев в популяциях, подвергшихся и не подвергшихся действию ионизирующего излучения, априори не может дать ответа на вопрос о роли радиации в возникновении В-ХЛЛ. Поэтому важным было проследить такую зависимость в исследованиях случай-контроль. Хотя в двух крупномасштабных исследованиях лейкозов у ликвидаторов методом случай-контроль были получены данные, хотя и на слабом уровне достоверности, о возможной ассоциации В-ХЛЛ с действием ионизирующего излучения [16, 17], наиболее полным и единственным на сегодняшний день исследованием такого рода у ликвидаторов является межнациональное исследование специалистов НЦРМ НАМНУ и эпидемиологов США [22]. Кроме того, по данным украинских исследователей из НЦРМ, В-ХЛЛ у чернобыльских ликвидаторов развиваются в более раннем возрасте, характеризуются более агрессивным течением и большей резистентностью к стандартной терапии [41].

Результаты исследования позволяют предполагать возможный вклад радиогенного фактора в развитие В-ХЛЛ, что, однако, требует дальнейшего изучения. Вопрос о связи В-ХЛЛ с действием ионизирующей радиации обсуждается нами в главе 11.

На втором месте по частоте случаев среди опухолей из зрелых В-клеток как среди ликвидаторов, так и в группе сравнения у больных Украины были **неходжкинские лимфомы** (НХЛ). Их процентное соотношение как среди ликвидаторов, так и у больных общей группы было практически одинаковым. Вместе с тем, следует заметить, что все диагностируемые в лаборатории случаи представляли собой лимфомы в фазе лейкемизации, что обусловлено логистикой цитологических диагностических исследований лаборатории. В частности, среди ликвидаторов были обнаружены следующие формы НХЛ:

– фолликулярная лимфома (12 больных): $CD19^{+}$, $CD20^{+}$, $CD22^{+}$, $CD10^{+/-}$, $CD5^{-}$, $CD23^{+/-}$, $CD25^{-}$, $CD43^{-}$, $CD11c^{-}$

– лимфоплазмоцитарная лимфома (5 больных): $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD10^-$, $CD5^-$, $CD23^-$, $CD25^-$, $CD38^+$

– лимфома из клеток мантийной зоны (5 больных): $HLA\text{-}DR^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD5^+$, $CD23^-$, $CD10^-$, Cyclin $D^+$

– лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (3 больных): $HLA\text{-}DR^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD5^-$, $CD23^-$, $CD25^-$, $CD10^-$, $CD43^-$, $sIg^+$

– диффузная крупноклеточная лимфома (7 больных): $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD79a^+$, $CD5^-$, $CD23^-$

– экстранодальная лимфома MALT типа из клеток маргинальной зоны (3 больных): $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD79a^+$, $CD23^-$, $CD5^-$, $CD10^-$, $CD43^{+/-}$

Вопрос о радиогенной природе НХЛ остается окончательно невыясненным. Так, Boice, проанализировав результаты различных исследований, пришел к выводу об отсутствии связи между действием ионизирующих излучений и НХЛ [42]. Между тем, основываясь на данных в японской когорте LSS, Hsu et al., показали наличие достоверного, хотя и незначительного увеличения радиационного риска для НХЛ у мужчин [37]. Richardson et al. также установили достоверную связь между облучением и риском развития НХЛ, особенно значимую через 35 и более лет после воздействия излучения [43].

На третьем месте по частоте выявления среди опухолей из зрелых В-клеток была **множественная миелома** (ММ), которая относится к числу наиболее частых форм онкогематологических заболеваний (10–15%). Ежегодная заболеваемость ММ составляет 3,5 на 100 тыс. населения. Заболевание выявляется преимущественно у лиц старше 40–45 лет. Средний возраст мужчин в момент установления диагноза составляет 68 лет, женщин — 70 лет. Значительная степень связи ММ с действием радиации была установлена у рабочих ядерных предприятий 15 стран в исследовании, проведенном Cardis et al. [44]. Несколько ранее в работе, выполненной под эгидой МАИР, была показана статистически значимая, хотя и слабая, дозозависимая связь с действием радиации в когорте работников ядерной промышленности США, Великобритании и Канады [45]. Подобный же эффект, обусловленный действием малых доз облучения, при профессиональном контакте с источниками ионизирующей радиации рабочих старше 45 лет наблюдали Wing et al. при проведении исследования по типу случай-контроль [46]. ERR у этих рабочих составил приблизительно 7,0 на 1 Зв при предполагаемом 5-летнем латентном периоде развития заболевания. Небольшое, но статистически значимое увеличение показателей смертности при внешнем воздействии радиации отмечено в когорте рабочих ядерных предприятий во Франции [47].

В то же время в доступной литературе имеются и данные, свидетельствующие об отсутствии связи между действием ионизирующей

радиации в молодом или зрелом возрасте и риском возникновения ММ. К числу подобных публикаций относится работа Revicha et al. [48], в которой изучалась заболеваемость ММ шахтеров урановых рудников в Чехии и исследование, касавшееся возможного риска возникновения ММ в отдаленном периоде у больных, подвергавшихся лучевой терапии [49].

Хотя в ранних исследованиях в когорте LSS была продемонстрирована дозозависимость частоты и смертности ММ от дозы [50], в последующих исследованиях [3, 37] эти данные были подвергнуты сомнению.

По данным нашей Референтной лаборатории на долю ММ приходилось 7,79% всех случаев гемобластозов в группе ликвидаторов на 2006 г. и 6,46% в группе ликвидаторов на 2012 г. Разность по отношению к группе сравнения (4,00%) была достоверной.

В другом исследовании в когорте украинских ликвидаторов было проанализировано 58 случаев ММ за период 1996–2012 гг. [51]. В целом за весь исследуемый период заболеваемость ММ в когорте ликвидаторов не превышала таковой среди населения Украины, хотя при разбивке на подпериоды за 2008–2012 гг., т.е. спустя 22–26 лет после аварии отмечалось статистически достоверное повышение частоты ММ среди ликвидаторов при величине SIR в 1,61. Случаи ММ в когортах ликвидаторов включались при анализе и в ранее цитированных исследованиях, составляя 6,8% у Kesminiene et al. [16], что близко процентному соотношению ММ в группе ликвидаторов в наших исследованиях. В работе Bazyka et al. [51] приведено довольно большое количество случаев ММ среди ликвидаторов, существенно превышающее такое в нашей группе за тот же период, что требует дополнительного объяснения.

За исследуемый период с 1996 по 2012 гг. в группе ликвидаторов, как и в группе сравнения выявляли также **опухоли из зрелых (периферических) Т- и NK-клеток.** В частности, в группе ликвидаторов было выявлено два случая Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза с фенотипом $CD1a^{-}$, $CD2^{+}$, $CD3^{+}$, $CD5^{+}$, $CD7^{+}$, $CD4^{+}$,$CD8^{-}$; три случая синдрома Сезари с фенотипом $CD7^{+}$, $CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD8^{-}$, $CD25^{-}$; а также 5 случаев лейкоза из больших гранулосодержащих лимфоцитов (БГЛ), из них 3 случая Т-клеточного подварианта с фенотипом $CD3^{+}$, $CD5^{+}$, $CD2^{+}$, $CD7^{low}$, $CD4^{-}$, $CD8^{+}$, $CD56^{low}$, $CD57^{+/-}$, $CD16^{+}$, HLA-$DR^{-}$ и 2 случая NK-клеточного подварианта с фенотипом $CD3^{-}$, $CD5^{-}$, $CD2^{+}$, $CD7^{+}$, $CD4^{-}$, $CD8^{+/-}$, $CD56^{low}$, $CD57^{+}$, $CD16^{+}$, HLA-$DR^{low}$. За исключением синдрома Сезари, частота случаев остальных опухолей из зрелых Т-клеток в группе ликвидаторов достоверно превышала такую в группе сравнения. Заслуживает внимания относительно высокий процентный показатель лейкозов из БГЛ в группе ликвидаторов, составлявший по нашим данным до 7% при учете на 2001 г., хотя впоследствии этот показатель снизился до 2%, т.е. эти

лейкозы у ликвидаторов преимущественно выявлялись в относительно ранние сроки. Ранее лейкозы из БГЛ в онкогематологических отделениях Украины вообще не выделялись. В связи с этим следует отметить, что 1998–1999 гг., Imamura и Kimura диагностировали хронический лейкоз из NK-клеток у 3 из 52 больных с хронической нейтропенией, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме [52]. По мнению автора, среди лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения в связи с Чернобыльской катастрофой, больные с нейтропенией представляют в этом плане группу особого риска. Заметим, что в исследовании Romanenko et al. также было отмечено 4 случая лейкоза из БГЛ (на 87 случаев всех проанализированных гемобластозов) [17].

Отличительной особенностью гемобластозов у ликвидаторов, особенно выявляемых в 1996–2000 гг., являются реактивные изменения стромы костного мозга с появлением большого количества отростчатых клеток с интенсивной реакцией на щелочную фосфатазу. Природа этих клеток является спорной. Это могут быть клетки эндотелия синусов кровеносных сосудов или же клетки-предшественники остеобластов. Тем не менее, появление таких клеток, по-видимому, не случайно. Интересно, что они обнаруживаются в костном мозге ликвидаторов не только с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, но и с гематологической патологией неопухолевого генеза. Возможно, это реакция на инкорпорацию в эндостальной зоне тяжелых металлов, включая стойкие остеотропные радионуклиды. Очень важно, что такие клетки не обнаруживались в костном мозге больных гемобластозами, наблюдавшихся в дочернобыльский период.

Таким образом, в исследуемой нами группе ликвидаторов с гемобластозами выявлены практически все основные формы опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, встречающиеся и в общей популяции. При этом установлены некоторые различия в структуре этих заболеваний, в частности в том, что касается соотношения между острыми лейкозами и миелопролиферативными заболеваниями, увеличения относительной доли миелопролиферативных заболеваний в целом и особенно их редких форм, некоторого увеличения относительной доли МДС и ММ (на пределе статистической погрешности), а также появления лейкозов из БГЛ. Отмечено и более частое в сравнении с общей популяцией выявление развития ОМЛ на фоне предшествующего МДС, равно как и ОМЛ в сочетании с признаками миелодисплазии.

Представляет определенный интерес общее сравнение структуры гемобластозов среди ликвидаторов референтной лаборатории не только с другими изученными в этом плане группами ликвидаторов в СНГ, о чем уже упоминалось ранее, но и с наибольшей из известных когорт людей, подвергшихся радиоактивному излучению, — когортой LSS. Сравнительная таблица структуры гемобластозов в этих двух группах

представлена в табл. 10.2, где сводные данные по когорте LSS приводятся за 55 лет после облучения, а данные по группе ликвидаторов — за 25 лет после аварии на ЧАЭС. Однако следует иметь в виду, что подобное сравнение возможно лишь при определенных допущениях. Так, прямое сопоставление структуры опухолей кроветворной и лимфоидной тканей в группе ликвидаторов с когортой LSS в Японии несколько проблематично по ряду причин. Во-первых, характер радиационного воздействия весьма различен (характер излучения, соотношение внешнего и внутреннего облучения, сроки и дозы облучения). Во-вторых, весьма неодинаковыми являются и сравниваемые популяции (в Чернобыле — мужчины средней возрастной группы, а в Японии большую часть пострадавших составили женщины и дети, а мужчины средней возрастной группы были представлены в гораздо меньшей степени).

При анализе данных, приведенных в табл. 10.2, следует обратить внимание еще на несколько аспектов. Не только процент больных, приходящихся на ОМЛ, среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС, весьма близок таковому в когорте LSS. Если рассчитать суммарный процент, приходящийся на три основные группы лейкозов, расцениваемых как радиогенные, а именно ОЛЛ, ОМЛ и ХМЛ, то данные по когорте LSS и группе украинских ликвидаторов весьма схожи (32,10% и 30,51%, соответственно).

Если говорить о структуре лейкозов у ликвидаторов в исследованиях авторов других стран СНГ, в частности России, то, как отмечают А.Ф. Цыб с соавт. [53], общее число и структура выявленных гемобластозов среди ликвидаторов за период наблюдения с 1986 по 2003 годы соответствует среднестатистическим показателям для населения большинства стран Европы и Америки. При распределении заболеваний по 6-летним периодам наблюдения в пределах указанного срока отмечен незначительный рост числа всех гемобластозов. Однако, как мы знаем, неуклонный рост заболеваемости гемобластозами выявляется среди населения многих стран, в том числе и Украины. Эта тенденция не связана с действием радиогенного фактора. Между тем, наибольшее абсолютное число лейкозов у ликвидаторов было выявлено за период 1993–1998 гг. [53]. Изменение в структуре лейкозов, отмеченное в когорте LSS, было явным лишь среди лиц, получивших дозы облучения свыше 1 Гр [54]. В этой группе снижалась доля ОМЛ и повышалась доля ОЛЛ и МДС. В группе больных лейкозами из числа лиц, облученных в дозе меньшей 1 Гр, было выявлено значительное повышение доли ХМЛ [54].

Несомненно, изучение структуры лейкозов у ликвидаторов имеет чрезвычайно большое значение, поскольку радиогенность различных форм и цитологических вариантов лейкозов может быть неодинаковой, отличаются и их эпидемиологические характеристики (связь с возрастом, зависимость от дозы облучения, латентный период). Между тем,

Таблица 10.2

**Количество больных и относительная частота отдельных нозологических форм в общей структуре гемобластозов в когорте LSS через 55 лет после радиационного воздействия** [37] **и среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС через 25 лет** [30]

| Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей | LSS | Ликвидаторы аварии на ЧАЭС |
|---|---|---|
| ОМЛ | 229 (18,85%) | 46 (15,60%) |
| ОЛЛ | 62 (5,10%) | 17 (5,76%) |
| Другие лейкозы, включая острый лейкоз, не охарактеризованный иным образом | 26 (2,14%) | |
| ХМЛ | 99 (8,15%) | 27 (9,13%) |
| Другие миелопролиферативные новообразования | | 23 (7,79%) |
| Хронический миеломоноцитарный лейкоз | | 10 (3,39%) |
| МДС | | 16 (5,42%) |
| ХЛЛ | 16 (1,32%) | 77 (26,10%) |
| НХЛ | 501 (41,24%) | 35 (11,86%) |
| Лимфома Ходжкина | 42 (3,46%) | |
| ММ | 181 (14,90%) | 19 (6,46%) |
| Другие новообразования из зрелых В-клеток | | 15 (5,08%) |
| Опухоли из зрелых Т-клеток (включая лейкоз из БГЛ) | | 10 (3,39%) |
| Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых | 59 (4,86%) | |
| ВСЕГО | **1215** | **295** |

практически во всех исследованиях лейкозов у ликвидаторов по причине малой абсолютной численности случаев анализируются суммарные показатели по всем формам, в отношении которых имеются основания допускать их радиогенную природу. При этом в общую группу попадают и гемобластозы, в отношении которых высказываются сомнения в их радиогенной природе (ММ), и МДС с явно более длительным, нежели у остальных лейкозов, латентным периодом. Естественно также, что в случае подтверждения данных о радиогенности В-ХЛЛ изменятся как показатели структуры лейкозов, так и показатели радиогенных рисков у лиц, подвергшихся воздействию облучения и, в частности, в когорте ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Поэтому эти вопросы несомненно заслуживают дальнейшего изучения.

При анализе лейкозов, связанных с воздействием излучения, возникает вопрос о том, каков же латентный период развития этих заболеваний и какова динамика реализации расчетного пожизненного риска лейкозов. В среднем, по данным литературы средняя продолжительность латентного периода для лейкозов у взрослых составляет 10–15 лет. Минимальный латентный период лейкозов оценивается в 2 года после воздействия ионизирующего излучения, хотя пик заболеваемости отмечается несколько позднее. В Японии пик заболеваемости лейкозами имел место в сроки через 6–10 лет после атомного взрыва [55]. Возможно, что пик заболеваемости лейкозами у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС приходится на период через 7–10 лет после работы в зоне ЧАЭС. Вполне вероятно также, что средний период возникновения лейкозов при действии излучения в меньших дозах, чем при атомном взрыве в Японии, может быть и несколько более длительным, а пик — более растянутым [21, 56], а показатели риска у ликвидаторов могут быть несколько меньшими, чем по данным в когорте LSS [21]. Между тем, гемобластозы представляют собой группу весьма различных по биологической природе заболеваний. Латентный период МДС, возникших как у переживших атомную бомбардировку в Японии, так и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, значительно превышает таковой для лейкозов в среднем, а риск МДС сохраняется на протяжении свыше 50 лет, подобно таковому для солидных опухолей. В связи с этим возникает вопрос и о продолжительности латентного периода и сроков реализации риска ОМЛ, связанных с воздействием радиации, особенно с учетом трансформации МДС в ОМЛ. Так, по данным изучения когорты LSS, пик ОМЛ приходится на 10 лет после облучения, а повышенный риск ОМЛ достоверно сохраняется на протяжении 15 лет [57], а с учетом связи МДС и ОМЛ риск последнего реализуется на протяжении свыше 50 лет [37]. При рассмотрении вопроса о сроках реализации радиогенного риска лейкозов следует учесть и возможное включение В-ХЛЛ в число гемобластозов, связанных с воздействием радиации.

Остается неясным и вопрос о том, каково же общее количество случаев гемобластозов у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в Украине, Беларуси и Российской Федерации, а также насколько полной оказалась регистрация всех случаев лейкозов в этой категории пострадавших. В когорте украинских ликвидаторов из 110 тыс. человек согласно официальным данным зарегистрировано 162 случая лейкоза, подтвержденных международной экспертизой гематологов-экспертов [58]. По данным диагностики лейкозов в референтной лаборатории ИЭПОР НАН Украины среди лиц, отнесенных к категории ликвидаторов аварии на ЧАЭС, число выявленных случаев гемобластозов на 2012 г. составило 295. В когорте ликвидаторов в Республике Беларусь на 2001 г. было зарегистрировано 218 случаев гемобластозов [15]. В когорте ликвидаторов Российской

Федерации на 2007 г. было выявлено 198 случаев лейкозов. Исходя из указанных фактических данных, В. Ивановым с соавт. даны расчетные прогнозные пожизненные оценки для заболеваемости лейкозами российских ликвидаторов, согласно которым в течение всей жизни возможно развитие 809 лейкозов у ликвидаторов, естественно, включая и лейкозы, не связанные с действием радиации, доля которых в общей численности лейкозов в этой когорте будет значительно возрастать со временем [60]. Отметим также, что среди пострадавших в Чернобыле с острой лучевой болезнью по прошествии 25 лет после аварии отмечено 2 случая ОМЛ и 3 случая МДС с РА [61].

Регистрируемое количество случаев лейкозов по положительным величинам ERR и SIR явно превышает ожидаемое, исходя из частоты 4–5 случаев на 100 тыс. человек в год для мужчин в возрасте 20–59 лет [12, 42]. Но с учетом ситуации с диагностикой лейкозов в странах СНГ возникает резонный вопрос, все ли случаи лейкозов учитываются и не будет ли фактическое превышение еще большим. Так, истинная частота гемобластозов примерно на 30% выше, поскольку в Международной классификации заболеваний IX пересмотра, которой на практике пользуются до сих пор, не классифицировались как злокачественные новообразования ряд миелопролиферативных заболеваний. Кроме того, не учитывались различные формы МДС с суммарной частотой 3,0 на 100 тыс. населения (при суммарной заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной ткани в Украине 15,7 на 100 тыс. населения). Следует также иметь в виду, что часть лейкозов, возникших по 1996 г., практически осталась неучтенной.

Широкий спектр гемобластозов у ликвидаторов аварии на ЧАЭС служит подтверждением того, что развитие радиационно-ассоциированных лейкозов связано с трансформацией различных по своей природе клеток-мишеней. Еще при анализе лейкозов в когорте LSS подчеркивалось, что изучение рисков и эпидемиологических показателей отдельных форм лейкозов, различных по своей биологической природе, гораздо важнее для понимания возможных биологических механизмов радиационного лейкемогенеза, чем суммарный анализ гетерогенной группы различных лейкозов [12, 42]. Поэтому как никогда актуальным является изучение различных форм и вариантов лейкозов, развившихся у людей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, включая ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Высказывается мнение, что сами по себе эпидемиологические данные не смогут дать ответа на вопрос о рисках малых доз в лейкемогенезе с учетом присущих методам эпидемиологии ограничений в чувствительности, поскольку при уменьшении доз требуется значительно возрастающее увеличение численности выборки. Поэтому важную роль должны играть и исследования механизмов радиационно-ассоцииро-

ванных лейкозов, в частности поиск маркеров радиогенных лейкозов и применение методологии молекулярной эпидемиологии. С учетом высокого атрибутивного риска лейкозов, развившихся в период максимального превышения фактического числа лейкозов над ожидаемым, представляет значительный интерес повторный сравнительный анализ имеющихся архивных материалов с использованием методов молекулярной генетики, что будет способствовать выявлению специфических маркеров лейкозов, ассоциированных с действием ионизирующего излучения. Несомненно, что решение этой задачи возможно в рамках широкого международного сотрудничества.

## ЛИТЕРАТУРА


1. 20 лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее: Национальный доклад Украины. Киев: Атика, 2006. 232 с.
2. World Health Organization. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health». Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Geneva: WHO; 2006.
3. **Preston DL, Kusumi MA, Izumi S et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. Radiat Res 1994; **37**: S68-S97.
4. **Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y et al.** Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. Radiat Res 2004; **162** (4): 377–389.
5. **Cardis E, Anspaugh L, Ivanov VK et al.** Estimated long term health effects of the Chernobyl accident. In: One Decade After Chernobyl. Summing up the Consequences of the Accident. Proceedings of an International Conference, Vienna, 1996. STI/PUB/1001. IAEA, Vienna, 1996. p. 241-279.
6. **Buglova E, Golovneva A.** Prognosis of stochastic consequences for Belarussian liquidators of 1986. In: 2d. International Conference 'Long-term Health Consequences of the Chernobyl Disasterю. A.I. Nyagu, G.N. Sushkevitch (eds.); World Health Organization, Geneva (Switzerland); Association «Physicians of Chernobyl», Kyiv (Ukraine); 1998, p. 27.
7. **Buzunov V, Omelyanetz N, Strapko N et al.** Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants in Ukraine — health status epidemiologic study — main results. In: The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. Proceedings of the First International Conference, Minsk, Belarus, March 1996 (A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly et al., eds.). EUR 16544, 1996. p. 871-878
8. **Prysyazhnyuk AYe, Grishtshenko VG, Fedorenko ZP et al.** Review of epidemiological finding in study of medical consequences of the Chernobyl accident in Ukrainian population. In: Imanaka T, ed. Recent Research Activities about the Chernobyl NPP Accident in Belarus, Ukraine and Russia (T. Imanaka, ed.). Kyoto: Kyoto University; 2002, p. 188-287.
9. **Buzunov VA, Strapko NP, Pirogova EA et al.** World Epidemiological survey of the medical consequences of the Chernobyl accident in Ukraine. Health Stat Q. 1996; **49** (1): 4-6.
10. **Иванов ВК, Хаит СЕ, Кащеев ВВ и др.** Заболеваемость лейкозами участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период наблюдения с 1986 по 2007 гг. Радиация и риск 2010; **19** (2): 7-20.

11. **Ivanov VK, Tsyb AF, Khait SE et al.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. Radiat Environ Biophys 2012; **51**: 143-149.
12. **Иванов ВК, Цыб АФ, Коногоров АП и др.** Анализ заболеваемости лейкозами среди ликвидаторов, проживающих в Российской Федерации, с использованием метода случай-контроль, 1986–1993 гг. Радиация и риск 1996, **8***:* 110-126.
13. **Konogorov AP, Ivanov VK, Chekin SY, Khait SE.** A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2000; **19** (1-2): 143-151.
14. **Tolochko GV, Ivanov EP, Okeanov AE et al.** Hemoblastoses of the Chernobyl accident clean-up workers and the population in Belarus. In: The radiological consequences of the Chernobyl accident. Proceedings of the first international conference. Minsk, Belarus, 18 to 22 March 1996. (A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly **et al.**, eds.). EUR 16544, 1996. 633-636.
15. **Киселев АН, Новикова НМ, Шуваева ЛП.** Гемобластозы у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в Республике Беларусь. Материалы III Международного симпозиума «Актуальные проблемы дозиметрии (15 лет после Чернобыльской катастрофы)». Минск, Республика Беларусь, 24-26 октября 2001, Минск: Триолета 2001: 98-100.
16. **Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK et al.** Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat Res 2008; **170**: 721-735.
17. **Romanenko AYe, Finch S, Hatch M et al.** The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. Radiat Res 2008; **170**: 711-720.
18. **Kryuchkov V, Chumak V, Maceika E et al.** RADRUE method for reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. Health Phys 2009; **97** (4): 275-298.
19. **Романенко АЕ, Бебешко ВГ, Базыка ДА и др.** Исследование лейкемии и других гематологических заболеваний среди ликвидаторов в Украине вследствие Чернобыльской аварии — обзор основных результатов исследования за 2000–2004 гг. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології 2005; Вип. 11: 105-110.
20. **Cardis E., Hatch M.** The Chernobyl accident — an epidemiological perspective. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011; **23** (4): 251-260.
21. **Boice, J.D.Jr.** Leukaemia, Chernobyl and epidemiology (Invited editorial). J Radiol Prot 1997; **17** (3): 129-133.
22. **Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH et al.** Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chornobyl cleanup workers. Environ Health Perspect 2013; **121**: 59-65.
23. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. In: UNSCEAR 2008 Report. Sources and effects of ionizing radiation. Report to the General Assembly, with scientific annexes. Volume II. United Nations, New York, 2011.
24. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII — Phase 2. The National Academies Press. Washington, D.C. 2006. 424 p.
25. Scientific Annex A: Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami. In UNSCEAR. 2013. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2013 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I. United Nations sales publication E.14.IX.1 United Nations, New York, 2014.

26. Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident. In: UNSCEAR 2000 Report Vol. II. Sources and effects of ionizing radiation. Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations, New York, 2000.
27. **Dyagil I, Adam M, Beebe GW et al.** Histologic verification of leukemia, myelodysplasia, and multiple myeloma diagnoses in patients in Ukraine, 1987–1998. Int J Hematol 2002; **76** (1): 55-60.
28. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. Lyon: IARC, 2008. 439 p.
29. **Gluzman D, Imamura N, Sklyarenko L et al.** Malignant diseases of hematopoietic and lymphoid tissues in Chernobyl clean-up workers. Hematol J 2005; **5***:* 565-571.
30. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Zavelevich MP et al.** Hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2010). J Hematol Malignancies 2012; **2***:* 43-50.
31. **Deschler B, Lübbert M.** Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer 2006; **107** (9): 2099-2107.
32. **Глузман ДФ, Имамура Н, Абраменко ИВ и др.** Гемобластозы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и новая классификация ВОЗ. Лабораторная диагностика 2001; **4**; 26-31.
33. **Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK.** Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990–2005. BMC Cancer 2011; **11**: 260-269.
34. **Iwanaga M, Hsu WL, Soda M et al.** Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. J Clin Oncol 2011; **29**: 428-434.
35. **Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y.** Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 2012; **95** (3): 232-238.
36. **Finch SC.** Myelodysplasia and radiation. Radiat Res 2004; **161**: 603-606.
37. **Hsu WL, Preston DL, Soda M et al.** The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. Radiat Res 2013; **179** (3): 361-382.
38. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [homepage on the Internet]. World Health organization. 2016. Available from: http://apps.who.int/classifications/icd
39. **Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI et al.** Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986–1995). Radiat Environ Biophys 1997; **36**: 9–16
40. **Silver SR, Hiratzka SL, Schubauer-Berigan MK, Daniels RD.** Chronic lymphocytic leukemia radiogenicity: a systematic review. Cancer Causes Control 2007; **18**: 1077-1093.
41. **Kryachok I, Polyshchuk O, Dyagil I et al.** Comparative analysis of CLL in persons who suffered after Chernobyl accident and in unexposed patients. Haematologica 2005; **90** (Suppl.): 454A.
42. **Boice JD.** Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res 1992 (Suppl.) **52**: 5489s-5491s.
43. **Richardson DB, Sugiyama H, Wing S et al.** Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. Am J Epidemiol 2009; **169**: 969-976.

44. **Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al.** The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. Radiat Res 2007; **167** (4): 396-416.

45. **Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L et al.** Effect of low doses and low external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Radiat Res 1995; **142**: 117-132.

46. **Wing S, Richardson D, Wolf S et al.** A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. Ann Epidemiol 2000; **10** (3): 144-153.

47. **Telle-Lamberton M, Samson E, Caer S et al.** External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. Occup Environ Med 2007; **64** (10): 694-700.

48. **Revicha V, Kulich M, Revicha R et al.** Incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-control study. Environ Health Perspect 2006; **114** (6): 818-822.

49. **Perrotta C, Kleefeld S, Steines A et al.** Multiple myeloma and occupation: a pooled analysis by the International Multiple Myeloma Consortium. Cancer Epidemiol 2013; **37** (3): 300-305.

50. **Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M.** Multiple myeloma among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–76. N. Eng. J. Med. 1979; **301**: 439-440.

51. **Bazyka DA, Gudzenko NA, Dyagil IS et al.** Multiple myeloma among Chornobyl accident clean-up workers — state and perspectives of analytical study. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013; **18**: 169-172.

52. **Imamura N, Kimura A.** Neutropenia among survivors of atomic bomb explosion. Lancet 2000; **355**: 117.

53. **Цыб А.Ф. Иванов В.К. Хаит С.Е. Горский А.И. Тлепшуков И.К.** Исследование гемобластозов как важная составная часть медико-экологического мониторинга здоровья населения. Современные наукоемкие технологии 2004; **4**: 59-60.

54. **Ichimaru M, Tomonaga M, Amenomori T, Matsuo T.** Atomic bomb and leukemia. J Radiat Res 1991; **32** (Suppl 2):162-167.

55. **Mabuchi K , Soda M, Ron E et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I: use of the tumor registries in Hiroshima and Nagasaki for incidence studies. Radiat Res 1994; **137** (Suppl 2): S1-S16 .

56. **Рожко АВ, Чешик АА.** Заболеваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий (обзор литературы). Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2014, **12**: 6-13.

57. **Shimizu Y, Schull WJ, Kato H.** Cancer risk among atomic bomb survivors. The RERF Life Span Study. Radiation Effects Research Foundation. JAMA 1990; **264**: 601-604.

58. Двадцать пять лет чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего. Национальный доклад Украины. К: КИМ, 2011. 368 с.

59. **Ivanov VK, Tsyb AF, Khait SE et al.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. Radiat Environ Biophys 2012; **51** (2): 143-149.

60. **Иванов ВК, Цыб АФ, Горский АИ.** Медицинские последствия аварии на ЧАЭС: прогноз и фактические данные Национального регистра. Радиация и риск 2000; **13**: 13-19.

61. Российский национальный доклад 25 лет чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России 1986-2011 (под ред С.К. Шойгу, Л.А. Большова). Москва, 2011. 160 с.

Глава 11

# ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

**Эпидемиология ХЛЛ.** Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее частой формой лейкозов (около 30%) в странах Европы и Северной Америки. Заболеваемость ХЛЛ в США, по данным Национального института рака, составляет 3,5 на 100 000 населения (5,0 у мужчин и 2,5 у женщин). В США ежегодно ХЛЛ впервые выявляется у 15 000 больных и 5000 пациентов с данной формой лейкоза умирает. В то же время в Азии в общей заболеваемости лейкозами на долю ХЛЛ приходится только 5% [1, 2].

ХЛЛ диагностируется преимущественно у лиц пожилого и зрелого возраста, редко выявляется у людей моложе 50 лет и не встречается в юношеском и детском возрасте. Установлена семейная предрасположенность к развитию заболевания. Частота ХЛЛ и других лимфоидных новообразований у ближайших родственников больных в три раза выше, чем у населения в целом. Не существует прямых доказательств связи ХЛЛ, как и других лимфопролиферативных заболеваний, с действием неблагоприятных факторов окружающей среды (за исключением применяющихся в сельском хозяйстве пестицидов и гербицидов). Имеются немногочисленные публикации, указывающие на повышенный риск возникновения ХЛЛ у работающих с органическими растворителями, у занятых в производстве нефтепродуктов и резиновых изделий. Ранее отрицалась роль ионизирующей радиации в развитии ХЛЛ, но в последние годы (особенно после аварии на ЧАЭС) изучению этого вопроса уделяется повышенное внимание.

Проведение дескриптивных и аналитических эпидемиологических исследований при ХЛЛ, который в качестве самостоятельной нозологической формы распознается уже более 100 лет, затруднено в связи с рядом обстоятельств. Лишь с середины 70-х годов прошлого столетия за рубежом и с 1989 г. в Украине, когда была введена в действие Международная «Статистическая классификация болезней, травм и причин смерти» VIII пересмотра (МКБ-8), исследователи получили возможность изучать отдельно хронические и острые формы лимфоидных лейкозов.

Свидетельства о смерти не дают возможность получить истинные данные о частоте ХЛЛ, так как в них в качестве непосредственной причины летального исхода нередко указывается сопровождающие течение ХЛЛ инфекционные осложнения и опухоли. Госпитальная статистика также не дает полного представления о частоте ХЛЛ. Заболевание нередко диагностируется при выполнении общего анализа крови при проведении амбулаторного исследования. Данные о больных ХЛЛ из гематологических отделений поступают в Национальный канцер-регистр с большим опозданием.

Использование существующих классификационных схем также не способствует выявлению истинной причины заболеваемости ХЛЛ. Даже в последних классификациях ВОЗ опухоли кроветворной и лимфоидной тканей [3, 4] ХЛЛ объединен с лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ) и рассматривается в качестве одной нозологической формы — ХЛЛ/ЛМЛ. Основанием для этого послужили идентичность цитоморфологических признаков и гистопатологических проявлений, иммунофенотипа и данных молекулярно-генетического анализа. Диагностические критерии ХЛЛ включают инфильтрацию костного мозга моноклоновой популяцией В-клеток и лимфоцитоз с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови > $5\times10^9$/л.

**Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз.** В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (МВЛ), состоянии, которое может предшествовать возникновению ХЛЛ. МВЛ, выявляющийся у 5% взрослых людей, при котором лимофидные клетки имеют сходный с ХЛЛ иммунофенотип и аномалии хромосом, на протяжении многих лет может существовать самостоятельно или прогрессировать в ХЛЛ или другие В-клеточные лимфопролиферативные заболевания.

Получена новая информация, позволившая пересмотреть представления о происхождении и дифференцировке нормальных В-лимфоцитов, биологии лейкемических лимфоцитов и связанных с этим особенностях клинического течения ХЛЛ. Усовершенствованы методы лабораторной диагностики ХЛЛ, выдвинуты оригинальные гипотезы о возникновении и эволюции заболевания.

**Гипотезы возникновения ХЛЛ.** При изучении ХЛЛ внимание уделяется В-клеточному рецептору, балансу между пролиферативною активностью лимфоидных клеток и апоптозом, аномалиям, выявляемым при цитогенетическом и молекулярно-генетическом анализе. Ряд соматических мутаций, предположительно играющих важную роль в развитии заболевания, может быть обусловлен действием неблагоприятных факторов окружающей среды [5].

Ранее считалось, что ХЛЛ у большинства больных возникает из способных к рециркуляции девственных (naive) $CD5^+CD23^+IgM^+IgD^+$

В-клеток и у некоторых из субпопуляции $CD5^+IgM^+$ В-клеток памяти, в части которых обнаруживаются мутации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV). При развитии ХЛЛ инициирующие генетические повреждения происходят в незрелых В-клетках костного мозга. Последующая повторяющаяся антигенная стимуляция сопровождается дополнительными генетическими аномалиями и в результате неопластической трансформацией клеток и развитием лейкоза. В то же время начальные повреждения в геноме, приводящие к развитию ХЛЛ, могут происходить в незрелых В-клетках, циркулирующих в периферической крови, или в подобных В-клетках, находящихся в лимфатических узлах или селезенке при ЛМЛ.

В целом, аномалии хромосом в лимфоидных клетках выявляются в большинстве случаев ХЛЛ (более чем у 80% больных) [6].

В результате мутаций происходит инактивация двух генов-супрессоров опухолей — *P53* и *ATM*, которая, как предполагают, лежит в основе злокачественной трансформации.

Гетерогенность клинических проявлений ХЛЛ во многом обусловлена различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV). Соматические мутации генов IgHV определяются в клетках 50–60% больных ХЛЛ и не обнаруживаются у 40–50% пациентов [7, 8]. Более неблагоприятное течение заболевания отмечается при отсутствии указанных мутаций и экспрессии антигена CD38 и белка ZAP-70. На течение процесса у больных при отсутствии мутаций в генах иммуноглобулинов оказывают влияние мутации в таких генах как, *BCL-6, MYC*, *PAX-5* и *RHOH*. При стабильном течении процесса у больных с соматическими мутациями генов IgHV обнаруживается гиперэкспрессия продуктов таких генов, как *WNT3*, *CTLA4*, *ADAM29*, *TCF7* [8]. Клональные хромосомные аберрации, часть из которых может быть обусловлена внешним воздействием, выявляются в 50–80% случаев ХЛЛ с небольшими колебаниями в зависимости от стадии болезни [7, 8]. Из 50% пациентов с клональными хромосомными аномалиями половина имеет одну аномалию, остальные — две и более.

**Хромосомные аберрации при ХЛЛ.** Внедрение метода флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) позволило уточнить частоту наиболее распространенных хромосомных аберраций при ХЛЛ. По имеющимся данным [9, 10], наиболее часто выявляются делеция 13q14, трисомия 12 и делеция 11q22-q23. Более редко определяются делеция 6q21 (10%) и делеция 7p13 (5–10%).

Наиболее частой при ХЛЛ, определяющейся у 50% пациентов, является делеция длинного плеча хромосомы 13, охватывающая регионы 13q12 и 13q14. В регионе 13q14.3 располагается тумор-супрессорный ген ретинобластомы (*Rb-1*), кодирующий ядерный фосфопротеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. Регион делеции содержит два гена

микро-РНК (miR15 и miR1). Микро-РНК, вырабатываемые многими клетками, в том числе и В-лимфоцитами, регулируют функции ряда генов [11, 12]. Их отсутствие в клетках при ХЛЛ может играть важную роль в предотвращении апоптоза.

Трисомия 12 у отдельных больных ХЛЛ выявляется в 25–72% опухолевых клеток [7, 8]. Пока неизвестны гены на хромосоме 12, увеличение числа копий которых способствует лейкемической трансформации клеток. Их поиску может способствовать выявление случаев ХЛЛ с частичной трисомией 12, связанной исключительно с длинным плечом. В этом «минимальной регионе удвоения хромосомы 12» (12q13-q22) располагается ряд генов (инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста стволовых клеток, *BCL7*), роль которых в развитии ХЛЛ еще предстоит выяснить [7,8]. В области 12q22 располагается также первый признанный специфическим для ХЛЛ ген CLL41 [13]. Делеция в районе 11q22.3-q23.1 определяется у 16% больных и характеризует особый вариант ХЛЛ [6, 14]. После картирования района 11q22.3-q23.1 с помощью YAC-клонов был выявлен минимальный район делеций 2MB, содержащий гены *NPAT*, *CUL5*, *PPP2RIB*, *DDX10*, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Там же находятся претендующие на роль тумор-супрессорных гены *ATM* и *P53*.

На длинном плече хромосомы 11в регионе 11q22-23 находится ген *ATM*, ответственный за возникновение наследственного аутосомального рецессивного заболевания — атаксии-телеангиэктазии (А-Т). Больные А-Т характеризуются повышенной чувствительностью к действию ионизирующей радиации и выраженной предрасположенностью к возникновению онкологических заболеваний, в первую очередь, В- и Т-клеточных опухолей лимфоидной ткани [15]. Риск возникновения лейкозов у больных А-Т в десятки рад выше, чем у населения в целом [16]. Ген *ATM* кодирует ядерный фосфопротеин с м.м. 370кD, гомологичный фосфатидилинозитол-3-киназе (PI-3-K). Известно, что PI-3-K участвует в распознавании повреждений в ДНК и контроле клеточного цикла. Киназная активность белка ATM многократно увеличивается при действии ионизирующей радиации. Механизм подобной активации обусловлен фосфорилированием [17] или конформационными изменениями, связанными с изменениями структуры хроматина после облучения.

Как известно, наличие гена *ATM* и продукта его экспрессии со свойствами киназы сопровождается утратой функций гена *P53*, кодирующего фактор транскрипции, активирующийся при двунитевых разрывах ДНК хромосом, происходящих при действии ионизирующей радиации. Контролируя репарацию повреждений ДНК, *P53* поддерживает сохранность генома и препятствует клональной экспансии. Инактивация гена *P53*, являющаяся ранним событием, увеличивает возможность появления последующих мутаций, индуцированных радиацией, и в результате ве-

дет к ускорению процесса трансформации, лежащего в основе развития ХЛЛ [18]. Первые данные о возможном участии *ATM* в возникновении ХЛЛ были опубликованы в 1999 г. [19]. В ряде последующих работ были получены аналогичные результаты, свидетельствующие о роли мутаций гена *ATM* и кодируемого им белка в патогенезе ХЛЛ [20, 21]. Почти 50% мутаций происходят в высококонсервативном домене PI-3-K, определяющем протеинкиназную активность белка ATM [16].

У части больных ХЛЛ в лейкемических клетках определяется делеция 17p13. В районе 17p13.1 располагается уже упоминавшийся ген *P53*, непосредственно участвующий в индукции апоптоза при повреждении генома клетки. С помощью современных методов анализа аномалии гена *P53*, ассоциирующиеся с резистентностью к терапии и плохим прогнозом, обнаруживаются в 10–20% случаев ХЛЛ [6,14].

При делеции 6q при ХЛЛ структурные нарушения хромосомы могут располагаться в разных областях (6q25-27, 6q21, 6q23). Чаще del 6 является вторичной и сочетается с другими аберрациями хромосом.

В последние годы наметились подходы к изучению роли в возникновении ХЛЛ эпигенетических изменений, связанных с метилированием ДНК без изменения нуклеотидной последовательности. Идентифицированы случаи ХЛЛ, при которых полиморфизм отдельных нуклеотидов приводит к нарушению регуляции экспрессии гена транскрипции *DAPK1* [22].

**Когортные эпидемиологические исследования связи ХЛЛ с действием радиации.** Современное понимание радиационного канцерогенеза и молекулярно-генетических аномалий, лежащих в основе лейкозогенеза, позволяет полагать, что ХЛЛ, наряду с ОМЛ, ОЛЛ, ХМЛ и множественной миеломой, не может быть исключен из числа радиогенных [23]. Вместе с тем, авторы многих ранее опубликованных материалов, посвященных влиянию ионизирующей радиации на заболеваемость и смертность от лейкозов, предпочитали исключать ХЛЛ из группы учитываемых гемобластозов.

Подобный подход основывается на следующих положениях. Прежде всего, при обследовании переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, на протяжении 1945–1980 гг. было выявлено всего 10 больных ХЛЛ [24–26]. При проведении более тщательного анализа в более позднем периоде оказалось, что у семи из них в действительности был не ХЛЛ, а острый Т-клеточный лейкоз/лимфома, заболевание, эндемичное для жителей Нагасаки и окружающих регионов, вызываемое лимфотропным вирусом типа 1 человека (HTLV-1). Наряду с этим, исследователями, проводившими эпидемиологические исследования, в течение длительного периода времени не учитывался факт низкой заболеваемости ХЛЛ населения Японии в целом. С годами менялись представления о природе самого ХЛЛ, основанные на новых данных о

Т- и В-лимфоцитах, их линейно-специфических и дифференцировочных антигенах, молекулярно-генетических механизмах развития заболевания. Был выделен ряд самостоятельных лимфопролиферативных заболеваний, ранее диагностировавшихся как отдельные формы ХЛЛ (волосатоклеточный лейкоз, В-пролимфоцитарный лейкоз, неходжкинские лимфомы из малых лимфоцитов в фазе лейкемизации и т.д.). Если ранее для диагностики ХЛЛ было необходимо выявление в периферической крови не менее $15\times10^9$/л лимфоцитов [27], то в настоящее время, в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) этот порог снижен до $5\times10^9$/л [4].

ХЛЛ характеризуется длительным латентным периодом и относительно медленным, нередко без выраженных клинических признаков, прогрессированием заболевания. Указанные факторы, связанные с заболеваемостью ХЛЛ, трудно учитывать при проведении эпидемиологических исследований. В отличие от острых лейкозов и ХМЛ, ХЛЛ не может быть отнесен к рано регистрируемым эффектам ионизирующей радиации. В этой связи период наблюдения при проведении эпидемиологических исследований должен составлять не менее нескольких десятилетий. Проблематичным является также использование в эпидемиологических исследованиях стандартизированных показателей смертности. В свидетельствах о смерти чаще всего указывается не основной диагноз, а непосредственная причина смерти больных — инфекционные осложнения (пневмония и др.), опухоли, сердечно-сосудистые заболевания и другие.

Учет заболеваемости ХЛЛ в региональных регистрах во многом зависит от уровня диагностики заболевания в отдельных клиниках. Заметим, что до недавнего времени он был недостаточно высоким не только в Украине, но и в отдельных клиниках за рубежом. Так, в Англии была отмечена более высокая заболеваемость ХЛЛ, чем в США (6,15 на 100 000 населения). При этом показатели в различных регионах, в зависимости от специализации клиник и проявлению гематологами интереса к лечению больных ХЛЛ, колебались от 1,3 до 13,7 на 100 000 населения [28].

В большинстве проведенных в разное время эпидемиологических исследований (в особенности в наиболее рано выполненных работах) не было установлено связи ХЛЛ с действием ионизирующей радиации. Так, в Японии среди переживших атомную бомбардировку, как уже отмечалось, наблюдалось увеличение числа больных с различными формами радиационно-ассоциированных лейкозов. Однако при этом не были выявлены избыточные случаи ХЛЛ [29].

Ранее Court-Brown, Doll [30] провели анализ смертности от лейкозов и апластической анемии взрослых мужчин, подвергшихся лучевой терапии по поводу анкилозирующего спондилита. В течение первых пяти лет наблюдения в этой когорте было отмечено увеличение показателей

смертности от острых лейкозов и ХМЛ, но не от ХЛЛ [30, 31]. Результаты указанных исследований послужили основанием для формирования распространенного мнения о существовании различий между отдельными формами лейкозов, касающихся возможностей их индукции при действии ионизирующей радиации. Одновременно утвердился постулат, что ХЛЛ не может быть отнесен к категории радиационно-ассоциированных. Позднее гипотеза практически стала аксиомой, и большинство исследователей, изучавших связь между действием различных видов радиации и возникновением различных типов лейкозов, практически исключали из числа последних ХЛЛ.

Действительно, Preston et al. [32], представившие в 1994 г. данные о частоте злокачественных опухолей у 86 293 лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки (средняя доза облучения костного мозга около 300 мЗв) и наблюдавшихся в период 1950–1987гг., выявили у них только 4 случая ХЛЛ.

**Риск ХЛЛ после лучевой терапии (показатели заболеваемости и смертности)**. Более информативными оказались результаты исследований, проведенных у пациентов, подвергавшихся терапии при неонкологических заболеваниях и при наличии доброкачественных и злокачественных опухолей, в ходе которых была выявлена большее количество случаев ХЛЛ.

Среди них особое значение, учитывая число участников когорты, длительные сроки наблюдения, дозы облучения, имела робота, выполненная Weiss et al. [33]. Среди 14 000 больных с анкилозирующим спондилитом, подвергавшихся лучевой терапии (средняя доза на костный мозг 4,4 мЗв) в течение 1935–1954 гг., 7 человек умерли от ХЛЛ (95% CI 0,6–2,8). Превышение ожидаемой смертности от ХЛЛ почти в два раза наблюдалось почти исключительно в период, превышавший 25 лет после облучения, что соответствует длительности латентного периода при возникновении данной формы лейкоза.

Damber et al. [34] изучали частоту ХЛЛ в когорте из 20 204 пациентов в Швеции, подвергавшихся лучевой терапии в 1950–64 гг. в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (анкилозирующий спондилит, артроз, спондилез). Средняя доза облучения костного мозга составила 400 мЗв. Всего было выявлено 17 случаев ХЛЛ. Небольшое превышение случаев ХЛЛ над ожидаемым было в группе с дозой облучения 0,20–0,50 Гр (SIR — 1,17; 95% CI 0,7–1,9) и более 0,50 Гр (SIR — 1,18; 95% CI 0,7–1,9).

Среди 12 955 женщин после радиотерапии доброкачественных гинекологических заболеваний (при средней дозе радиации на костный мозг 1,2 мЗв) уровень смертности от ХЛЛ и лимфолейкоза, неспецифицированного иным образом, (всего было 17 умерших) был повышен по сравнению с показателями смертности населения в целом [35]. Превышение показателей смертности от ХЛЛ не было отмечено на протяжении

первых 10 лет наблюдения. Спустя 20 и 30 лет после облучения умерли от ХЛЛ 10 и 7 пациенток соответственно. Соотношение действительного числа умерших от ХЛЛ и расчетного ожидаемого составляло соответственно 1,64 (95% CI 0,8–3,0) и 2,2 (95% CI 0,9–4,5).

При лучевой терапии больных со злокачественными опухолями, как правило, используются высокие дозы радиации. Влияние действия ионизирующей радиации на возникновение вторичных новообразований, в том числе и лейкозов, безусловно, отличается от подобного влияния на здоровых представителей населения в целом. Нередко лучевая терапия таких больных сочетается с проведением химиотерапии. В этих случаях установление связи ХЛЛ (заболевания с длительным латентным периодом) с предшествующим облучением представляется чрезвычайно сложным.

Boice et al. [36] было проведено когортное исследование, связанное с возникновением вторичных опухолей, индуцированных облучением и химиопрепаратами. Под наблюдением находились 182 040 женщины с инвазивной формой рака шейки матки (средняя доза облучения костного мозга составляла 7,1 мЗв). В первом десятилетии после облучения частота ХЛЛ была ниже ожидаемой. Спустя 20 лет отмечалось небольшое превышение смертности от ХЛЛ по сравнению с ожидаемым (95% CI 0,3–3,7).

Curtis et al. было выполнено эпидемиологическое исследование по типу случай — контроль, в процессе которого в период между 1935 и 1985 гг. было выявлено 10 случаев ХЛЛ у больных раком молочной железы [37] и 54 случая ХЛЛ у пациенток с инвазивным раком тела матки [38]. В первом случае относительный риск возникновения ХЛЛ составлял 1,84 (95% CI 0,5–6,7), во втором показатель RR был равен 0,90 (95% CI 0,4–1,9).

О наличии связи между смертностью от ХЛЛ и действием внешнего облучения также можно судить на основании анализа результатов эпидемиологических исследований, проведенных у работников ядерной промышленности. Cardis et al. [39] представили данные о 27 случаях смертей от ХЛЛ среди 95 673 рабочих ядерных предприятий США, Великобритании и Канады (средняя кумулятивная доза составила около 40 мЗв) и установили негативный характер ассоциации между воздействием ионизирующей радиации и возникновением заболевания (избыточный относительный риск на 1 Зв был равен –0,95; 90% CI –4,0 до 9,4).

Исследование пациентов, подвергавшихся действию ионизирующей радиации в процессе диагностических рентгенологических исследований, в частности при проведении флюороскопии у больных туберкулезом в штате Массачусетс (США), также не позволили получить убедительную информацию о связи облучения с частотой ХЛЛ [40].

В соответствии с анализом, проведенным Richardson et al. [18], имеющиеся в настоящее время эпидемиологические доказательства

связи между внешним воздействием ионизирующей радиации и ХЛЛ являются слабыми. Тем не менее, они согласуются с гипотезой о повышении риска смертности от ХЛЛ после длительного латентного периода и продолжительного времени течения заболевания, составляющего несколько десятилетий. Приведенные в обзоре Richardson et al. [18] данные не дают оснований отнести ХЛЛ к нерадиогенным формам опухолей.

Schubauer-Berigan et al. [41] провели исследование по типу случай-контроль в когорте 94 517 рабочих пяти ядерных предприятий США. В период с 1990 по 1996 гг. в этой когорте были идентифицированы 43 смерти от ХЛЛ и 172 в идентичной по возрасту контрольной группе. У каждого из работающих на протяжении 10 лет проводился мониторинг внешнего радиационного воздействия и действия плутония. У лиц, получивших дозы 10 мЗв и выше, отмечен несколько более высокий (статистически незначительный) уровень смертности от ХЛЛ по сравнению с рабочими у которых дозы были ниже уровня относительного риска (RR) — 1,36 (95% CI 0,69–2,70). У рабочих с более высоким уровнем отложения плутония отмечались несколько более высокие показатели смертности от ХЛЛ. Уровень смертности от ХЛЛ был несущественно выше среди рабочих, получивших дозы радиации в пределах 10–100 мЗв, по сравнению с теми, у которых уровень облучения был менее 1 мЗв.

В одной из последних публикаций в США при анализе населения штата Юта, подвергшегося облучению в результате выпадения радиоактивных осадков при испытании ядерного оружия на полигоне в Невада, на основании свидетельств о смерти и данных регистров, было идентифицировано 238 смертей от ХЛЛ [42]. Только в шести случаях доза радиационного воздействия превышала 6 мГр. По сравнению с другими формами лейкозов была установлена лишь небольшая тенденция к увеличению показателей смертности.

Подобный тренд для ХЛЛ еще более снизился после исключения из этой группы умерших от волосатоклеточного лейкоза.

**ХЛЛ, связанный с испытаниями ядерного оружия и воздействием радиации в производственных условиях.** В исследованиях, выполненных Thaul et al. [43] и Muirhead et al. [44], были представлены данные об участниках испытаний ядерного оружия в США (68 168 человек) и Великобритании (221 353), проводившихся в 1950–1960 гг. Смертность и частота онкологических заболеваний сравнивались с соответствующими группами ветеранов, не участвовавших в проведении испытаний. Авторами обеих публикаций был установлен незначительно более высокий риск ХЛЛ, составлявший в первом случае 1,22 (95% CI 0,71–2,11), а во втором — 1,16 (90% CI 0,63–2,13). В когорте Muirhead et al. [44] все 18 больных ХЛЛ умерли в течение первых 10 лет после участия в испытаниях. Не был установлен значительный риск возникновения ХЛЛ у рабочих ядерного комплекса Маяк [45] и у жителей в регионе р. Теча в

бывшем СССР, которые подвергались внешнему действию высоких доз облучения (ERR — 0,05 на 10 мЗв, p>0,5) [46].

Наиболее крупное исследование, касавшееся влияния малых доз ионизирующей радиации, действующих в производственных условиях, и смертности от ХЛЛ, было проведено Vrijheid et al. [47]. Оно охватывало 295 963 рабочих 95 объектов ядерной индустрии в Австралии, Канаде, Финляндии, Франции, Швеции, Великобритании и США с общим периодом наблюдения 4 530 299 человеко-лет. Средняя кумулятивная доза на костный мозг у членов этой когорты составила 14,7 мЗв. Всего было зарегистрировано 65 смертей от ХЛЛ. Относительный риск (RR) смертности от ХЛЛ при дозе 100 мЗв, полученной в условиях производственной деятельности в течение не менее 10 лет, по сравнению с 0 мЗв составил 0,84 (95% CI 0,39–1,48). Анализ, проведенный на протяжении более длительного периода не выявил существенных колебаний показателей RR, но он включал совсем небольшое число случаев с относительно высокими дозами облучения. По мнению авторов, полученный ими при проведении международного эпидемиологического исследования данные позволили выявить лишь слабую степень связи между действием малых доз внешнего воздействия ионизирующей радиации и смертностью от ХЛЛ. К числу недостатков исследования можно отнести короткий период наблюдения и некоторую неопределенность диагноза ХЛЛ при изучении свидетельств о смерти.

**ХЛЛ и применение ионизирующей радиации в медицине.** Вопросы возможной радиогенности ХЛЛ обсуждались в системном обзоре Silver et al. [48] на основе анализа опубликованных к тому времени данных эпидемиологических исследований в когортах лиц, подвергшихся облучению в медицинских целях или действию радиации в производственных условиях. Авторы сочли возможным отметить, что в первом случае почти во всех работах удалось обнаружить повышенный, хотя и в незначительной степени, риск возникновения ХЛЛ при сроках наблюдения, превышающих 15 лет. Результаты, полученные при изучении облучавшихся в условиях производства, были менее убедительными.

К подобным же выводам пришли авторы обзора, рассматривающие вопросы этиологии ХЛЛ в свете последних достижений в классификации и изучения патогенеза заболевания [9].

Внимание исследователей привлекало также изучение смертности от ХЛЛ радиологов и технического персонала, работающего с радиоактивными изотопами. Показатели смертности от лейкозов радиологов на основании данных учета до 1936 г. несколько превышали наблюдавшиеся у представителей населения, относившихся к тому же социальному классу [49]. В другом исследовании, где изучались причины смертности среднего персонала, работающего в радиологических лабораториях США

на протяжении 1926–1990 гг., были выявлены 103 смерти от лейкозов, в том числе 13, вызванных ХЛЛ [50].

**ХЛЛ и действие радона.** Связь ХЛЛ с действием ионизирующей радиации была подтверждена при анализе данных 11 международных когорт шахтеров, подвергающихся в производственных условиях действию радона [51]. При изучении смертности от опухолей (помимо рака легкого) авторы верифицировали 69 случаев смерти от лейкозов, 33 из числа которых были вызваны ХЛЛ, у рабочих с производственным стажем 10 и более лет. Повышенный риск заболевания ХЛЛ отмечали Rericha et al. [52], выявившие 53 больных с данной формой лейкоза среди работавших на урановых шахтах в Чехии.

Как известно, облучение большинства людей связано с наличием радона в их жилищах. Радон-222 — природный радиоактивный газ, являющийся продуктом распада таких радиоактивных элементов как радий, торий, уран, широко распространенных в горных породах и почве. Радон, как известно, является одной из важнейших причин смертности от рака легкого в США (10-15%) [53].

Schwartz, Klug [53] провели масштабное исследование по сопоставлению уровня заболеваемости ХЛЛ населения в ряде штатов США в 2007–2911 гг., сопоставив его с результатами определения радона, проведенного сотрудниками Агентства по охране окружающей среды. При этом была установлена значительная степень корреляции частоты ХЛЛ (с учетом пола и возраста заболевших) с уровнем содержанием радона ($p<0,005$). Авторы пришли к выводу о том, что радон увеличивает риск ХЛЛ. Ими было высказано предположение, что механизмы возникновения ХЛЛ в данном случае могут быть сходными с теми, что лежат в основе развития рака легкого, индуцированного радоном.

Следует отметить, что подобные же данные, полученные на основе экологических исследований в 22 регионах Англии и Уэльса, были представлены в 1990 г. Alexander et al. [54]. Ими была установлена положительная корреляция между концентрацией радона и рядом форм лейкозов, включая ХЛЛ. В исследовании Hague, Kirk [55], охватывавшем 37-летний период, были опубликованы такого же рода материалы о связи между действием радона и смертностью от ХЛЛ. Однако эти работы были выполнены до применения иммунофенотипирования в числе современных методов диагностики ХЛЛ и не исключено, что среди больных ХЛЛ могли быть пациенты с другими формами лимфопролиферативных заболеваний.

Опыт применяющихся в настоящее время эпидемиологических исследований популяционных групп, подвергавшихся действию ионизирующей радиации, позволил установить некоторые закономерности радиационного лейкемогенеза, в том числе и одной из наиболее распространенных форм онкогематологических заболеваний — ХЛЛ. Однако

один из наиболее важных параметров — зависимость риска заболевания в области действия малых доз радиации остается пока невыясненным.

**ХЛЛ в период после аварии на ЧАЭС.** На возможную связь ХЛЛ с действием радиации в условиях после аварии на ЧАЭС мы указывали еще в 2000 г. [56]. Но почти за 10 лет до этого И.В. Осечинский с соавт. [57], сопоставляя базовый (до аварии на ЧАЭС) и последующий период (1986–1988 гг.), установили в Гомельской области Республики Беларусь статистически значимое увеличение частоты ХЛЛ (заболеваемость составляла 2,57 и 3,53 на 100 000 населения соответственно) и частоты неходжкинских лимфом (2,50 и 3,67). Однако рост заболеваемости ХЛЛ в то время был расценен как результат улучшения гематологического обслуживания лиц пожилого возраста.

В сообщениях В.И. Клименко и соавт [58] и И.А. Крячок с соавт. [59] были представлены данные о диагностике ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Подчеркивалось, что заболевание у них выявлялось в более молодом возрасте и по сравнению с лицами, не подвергавшимися облучению, характеризовалось более выраженными симптомами, агрессивным течением и большей резистентность к терапии.

И.В. Абраменко и Н.И. Белоус, ранее работавшими в Отделе иммуноцитохимии и онкогематологии нашего института, совместно с клиницистами гематологами были опубликованы данные о 47 больных ХЛЛ (ликвидаторах аварии на ЧАЭС и проживающих в загрязненных радионуклидами регионах Украины) и 141 пациенте с таким же диагнозом, которые не подвергались действию ионизирующего излучения [60]. Обследование, наряду с клинико-гематологическими данными и результатами иммунофенотипирования, включало анализ мутационного статуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. В группе облученных отсутствие соматических мутаций IgVH установлено в 77,6% случаев и у 68,3% больных ХЛЛ, не подвергавшихся облучению.

Сотрудничающие с нами исследователи Отдела медицинской генетики медицинского факультета Университета Kocaeli (Турция) исследовали уровень экспрессии генов NF-*κ* B1, NF-*κ* B2 и Rel у 49 больных ХЛЛ и 8 пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, а также при других онкогематологических заболеваниях у жителей Украины в постчернобыльском периоде. Ими был также проведен количественный RT-PCR анализ экспрессии генов, связанных с апоптозом (Bcl-2, Bax, Myc, p38 MAPK, p53, Fas), у 189 больных с различными формами лейкозов, включая 127 пациентов с В-ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов, и практически во всех случаях установлены нарушения регуляции всех изучавшихся генов. Результаты проведенных исследований нашли отражение в серии публикаций [61–63].

Различные группы исследователей представили данные об относительно высокой частоте ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Так,

в когорте ликвидаторов РФ [64] относительная частота ХЛЛ среди всех онкогематологических заболеваний составила 27,6%, у участников ликвидации последствий аварии в Республике Беларусь, РФ и стран Балтии [65] — 27,4%, по данным Украино-Американского исследования по типу случай-контроль — 48,9% [66]. В группе среди обследованных нами 285 ликвидаторов аварии на ЧАЭС частота ХЛЛ в структуре онкогематологических заболеваний составила 26,1%.

**Клиническая характеристика ХЛЛ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.** В работе коллектива авторов из США и ННЦРМ АМН Украины [67], основанной на обследовании 110 645 мужчин-ликвидаторов 1986 г. из пяти областей Украины, было установлено значительное дозозависимое увеличение у них риска ХЛЛ. Исследователи, проведя сравнительный анализ с контрольной группой, пришли к заключению, что около 20% случаев ХЛЛ могут быть обусловлены действием облучения в процессе выполнения работ по ликвидации последствий аварии.

Недавно ими же были опубликованы результаты первого исследования по изучению связи между дозами облучения костного мозга и клиническими проявлениями ХЛЛ, возникшего у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [68].

Были проанализированы 79 случаев ХЛЛ у лиц, у которых диагноз заболевания был верифицирован членами Международной группы экспертов-гематологов и гематопатологов США, Великобритании, Франции и Украины. Возраст ликвидаторов аварии на ЧАЭС в момент установления диагноза в среднем составлял 57 лет. Средняя доза облучения костного мозга составляла 22,6 мГр и не была связана с длительностью латентного периода (между временем после воздействия ионизирующей радиации и установлением клинического диагноза ХЛЛ).

Продолжительность латентного периода при возникновении ХЛЛ, которая в 27,9% случаев составляла 10–14 лет, а у 40,5% больных — 15–20 лет, не была связана со стадией заболевания, другими клиническими признаками, применявшейся терапией. Однако более ранние сроки манифестации заболевания отмечались у лиц старшего возраста, курильщиков и у тех, кто более часто обращался к врачам с какими-либо жалобами ранее.

Исследователи установили, что чем выше были дозы облучения и моложе возраст пациентов в момент воздействия радиации при ликвидации последствий аварии, тем значительно короче были сроки выживаемости. Риск гибели больных существенно увеличивался при дозах облучения более 22 мГр. Однако этот вопрос, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения и исключения риска, связанного с действием других факторов.

В целом, изучение в долговременном аспекте частоты, клинических признаков и молекулярно-генетических особенностей ХЛЛ у ликвидаторов

аварии на ЧАЭС может пролить дополнительный свет на представления о радиогенной природе данной формы опухолей лимфоидной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Finch SC, Linet MS.** Chronic leukaemias. Bail Clin Haematol 1992; **5**: 27-56.
2. **Groves FD, Linet MS, Devesa SS.** Patterns of occurrence of the leukaemias. Eur J Cancer 1995; **31A**: 941-949.
3. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman YW** (eds). Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 351 p.
4. **Swerdlow Sh, Campo E, Harris NL et al.** (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. 439 p.
5. **Magrath J.** Molecular basis of lymphomagenesis. Cancer Res 1992; **52**: 5529-5540.
6. **Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H.** Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathologenesis and clinical course. Leukemia 2002; **16**: 993-1007.
7. **Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M.** Chronic lymphocytic leukemia. N Engl Med 2005; **352**: 804-815.
8. **Dighiero G, Hamplin TJ.** Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2008; **371**: 1017-1029.
9. **Linet MS, Schubauer-Berigan MK, Weissenburger DD et al.** Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. Br J Haematol 2007; **139**: 672-686.
10. **Vrijheid M, Cardis E, Blettner M et al.** The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. Radiat Res 2007; **167**: 361-379.
11. **Calin GA, Liu CG, Sevignani C et al.** MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B-cell chronic lymphocytic leukemias. Proc Natl Acad Sci USA 2004; **101**: 11755-11760.
12. **Nicoloso MS, Kipps TJ, Croce CM, Calin GA.** MicroRNAs in the pathogeny of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2007; **139**: 709-716.
13. **Caporaso N, Goldin L, Plass C et al.** Chronic lymphocytic leukaemia genetics overview. Br J Haematol 2007; **139**: 630-634.
14. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; **343**: 1910-1916.
15. **Morrell D, Cromartie E, Swift M.** Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia teleangiectasia. J Natl Cancer Inst 1986; **77**: 89-92.
16. **Khanna KK.** Cancer risk and the ATM gene: a continuing debate. J Natl Cancer Inst 2000; **92**: 795-802.
17. **Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF.** Leukemia and lymphoma in ataxia teleangiectasia. Blood 1996; **87**: 423-438.
18. **Richardson DB, Wing S, Schroeder J et al.** Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia. Environ Health Perspect 2005; **113**: 1-5.
19. **Schaffner C, Stilgenbauer S, Rappold GA et al.** Somatic ATM mutations indicate a pathogenic role of ATM in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; **94**: 748-753.
20. **Stankovic T, Weber P, Stewart G et al.** Inactivation of ataxia teleangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 1999; **353**: 26-29.

21. **Boultwood J, Wainscoat JS.** Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. Br J Haematol 2007; **138**: 3-11.
22. **Plass C, Byrd JC, Raval A et al.** Molecular profiling of chronic lymphocytic leukaemia: genetics meets epigenetics to identify predisposing genes. Br J Haematol 2007; **139**: 744-752.
23. **Hamblin TJ.** How we been wrong about ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia ? Leuk Res 2008; **12**: 523-525.
24. **Finch SC, Hoshito T, Itoga T et al.** Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Blood 1969; **33**: 79-86.
25. **Bizzozero OJJr, Johnson KG, Ciocco A et al.** Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946–1964 II. Ann Intera Med 1967; **66**: 522-530.
26. **Ishimaru T, Hoshino T, Ishimaru M et al.** Leukemia in atomic bomb survivors: Hiroshima and Nagasaki. TR-25-69. Hiroshima, Japan: Atomic Bomb Casualty Commission: 1969.
27. **Rai KR, Sawitsky A, Gronkite ER et al.** Chronic staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975; **46**: 219-234.
28. **Catrwright RA, McNally RJQ, Rowland DJ, Thomas J.** The descriptive epidemiology of leukemia and related conditions in parts of the United Kingdom 1984–1993. Leukaemia Research Found. London: 1997.
29. **Hsu WL, Preston DL, Soda M et al.** The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. Radiat Res 2013; **179**: 361-382.
30. **Court-Brown W, Doll R.** Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Br Med J 1965; **2**: 1327-1332.
31. **Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG.** Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients for ankylosing spondylitis. Br J Cancer 1987; **55**: 179-190.
32. **Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 19501987. Radiat Res 1994; **137**: S68-S97.
33. **Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R.** Leukemia mortality after X-rays treatment for ankylosing spondylitis. Radiat Res 1995; **142**: 1-11.
34. **Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T.** A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with X-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analysis. Acta Oncol 1995; **34**: 713-719.
35. **Inskip PD, Kleinerman RA, Stovall M et al.** Leukemia, lymphoma and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. Radiat Res 1993; **135**: 108-124.
36. **Boice JDJr, Day NE, Andersen A et al.** Second cancer following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. J Natl Cancer Inst 1985; **74**: 955-975.
37. **Curtis RE, Boice JDJr, Stovall M et al.** Leukemia risk following radiotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1989; **7**: 21-29.
38. **Curtis RE, Boice JDJr, Stovall M et al.** Relation of leukemia risk to radiation dose following cancer of the uterine corpus. J Natl Cancer Inst 1994; **86**: 1315-1324.
39. **Cardis E, Gilbert I, Howe G et al.** Combined analyses of cancer mortality among nuclear industry workers in Canada, the United Kingdom and the United States of America. IARC Technical Report No. 25 Lyon, 1995.
40. **Davis FG, Boice JDJr, Hrubec Z et al.** Cancer mortality in the radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. Cancer Res 1989; **49**: 6130-6136.

41. **Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA et al.** Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. Br J Haematol 2007; **139**: 799-808.
42. **Stevens W, Thomas DC, Lyon JL et al.** Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. JAMA 1990; **264**: 585-591.
43. **Thaul S, Page WF, Crawford H, O'Maonaigh H.** The five series study: mortality of military participants in US nuclear weapons tests. National Academy Press, Washington, DC.
44. **Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG et al.** Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. Occup Environ Med 2003; **60** (3): 65-172.
45. **Shilnikova NS, Preston DL, Ron E et al.** Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. Radiat Res 2003; **159**: 787-798.
46. **Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV et al.** Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa river cohort. Radiat Res 2005; **164**: 602-611.
47. **Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P et al.** Ionizing radiation and risk chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. Radiat Res 2008; **170**: 661-665.
48. **Silver ShR, Hiratzka Sh, Schubauer-Berigan MK, Daniels RD.** Chronic lymphocytic leukemia radiogenicity: a systematic review. Cancer Causes Control 2007; **18**: 1077-1093.
49. **Smith PG, Doll R.** Mortality from cancer and all causes among British radiologists. Br J Radiol 1981; **54** (639): 187-194.
50. **Doody MM, Mandel JS, Lubin JH, Boice JDJr.** Mortality among United States radiologic technologists, 1926-90. Cancer Causes Control 1998; **9** (1): 67-75.
51. **Darby SC, Whitley E, Howe GR et al.** Radon and cancer other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. J Natl Cancer Inst 1995; **87** (5): 378-384.
52. **Rericha V, Kulich M, Rericha R et al.** Incidence of leukemia and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. Environ Health Perspect 2006; **114** (6): 818-822.
53. **Schwartz GG, Klug MG.** Incidence rates of chronic lymphocytic leukemia in US states are associated with residential radon levels. Future Oncol 2016; **12** (2): 165-174.
54. **Alexander FE, McKinney PA, Cartwright RA.** Radon and leukemia. Lancet 1990; **335**: 1336-1337.
55. **Hague A, Kirk A.** Environmental radon and cancer risk. Radiat Prot Dosim 1992; **45** (1-4): 639-642.
56. **Gluzman DF, Abramenko IV, Machilo VM.** Large granular lymphocyte leukemia in clean-up workers. Exp Oncol 2000; **22** (1-2): 84-85.
57. **Осечинский ИВ, Иванов ЕП, Мартиросов АР и др.** Эпидемиология гемобластозов в регионе вокруг Чернобыля. I. Организация исследования в Гомельской области. Гематол трансфузиол 1991; **5**: 36-38.
58. **Klymenko V, Kryachok I, Dyagil I et al.** Some clinical and hematological features of CLL in persons who suffered from the Chernobyl incident in Ukraine in 1980. In: XIII Int Wokrshop on CLL. Paris, 1999; 43.
59. **Kryachok I, Polyshchuk O, Dyagil I et al.** Comparative analysis of CLL in persons who suffered after Chernobyl accident and in unexposed CLL patients. Haematologica 2005; **90**: 454A.

60. **Abramenko IV, Bilous NI, Chumak AA et al.** Lymphocytic leukemia in patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident — with focus on immunoglobulin heavy chain gene analysis. Leuk Res 2008; **32**: 535-545.

61. **Savli H, Gluzman DF, Sunnetci D, Zavelevich MP.** Quantitative real time PCR analysis of apoptosis-related gene expression in leukemias in Ukrainian patients. Exp Oncol 2011; **33** (2): 104-106.

62. **Savli H, Sunnetci D, Cine N, Gluzman DF et al.** Gene expression profiling of B-CLL in Ukrainian patients in post-Chernobyl period. Exp Oncol 2012; **34** (1): 57-63.

63. **Savli H, Akkoynlu RU, Cine N, Gluzman DF.** Deregulated levels of the NF-*κ* B1, NF-*κ* B2 and Rel genes in Ukrainian patients with leukemia and lymphoma in the post-Chernobyl period. Tukr J Haematol 2016; **33** (1): 8–14.

64. **Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI et al.** Elevated leukemia rates in Chernobyl accident liquidators. BMJ, Rapid Responses, April 15, 2003.

65. **Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK et al.** Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat Res 2008, **170**: 721-735.

66. **Romanenko AY, Finch SC, Hatch M et al.** The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. Radiat Res 2008; **170**: 711-720.

67. **Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH et al.** Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Cnernobyl cleanup workers. Environ Health Perspect 2013; **121**: 59-65.

68. **Finch SC, Dyagil I, Reiss RF et al.** Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia occurring in Chernobyl cleanup workers. Hematol Oncology 2016; DOI 10.1002/hon.2278

Глава 12

# ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний, в основе возникновения которых лежит поражение гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), характеризующихся неэффективным гемопоэзом, морфологическими диспластическими изменениями, затрагивающими клетки одной или нескольких линий миелопоэза, повышенным риском развития острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Различают МДС, возникающие *de novo*, и вторичные МДС, развивающиеся после применения алкилирующих химиопрепаратов и/или лучевой терапии. Частота МДС во всех возрастных группах более чем в два раза превышает заболеваемость ОМЛ [1].

МДС в качестве самостоятельной группы миелоидных новообразований впервые были выделены в 1982 г. Отдельные формы заболевания нашли отражение в Франко-Американо-Британской (ФАБ) классификации [2].

Первичные МДС диагностируются в любом возрасте, но преимущественно у лиц пожилого возраста. Ежегодная заболеваемость в большинстве стран мира, по данным различных Регистров, колеблется от 3,5 до 12,6 на 100 000 населения и возрастает до 20,0 на 100 000 у лиц старше 60–70 лет. Причины возникновения заболевания остаются окончательно невыясненными. К числу этиологических факторов, приводящих к возникновению первичных МДС, относят бензол, органические растворители, пестициды, ряд химических соединений и других факторов окружающей среды [2–5]. Многие из этих агентов, как известно, способны индуцировать развитие лейкозов.

Патогномоничным для МДС является наличие признаков цитопении при исследовании периферической крови, сочетающейся, как правило, с гиперклеточностью костного мозга [6]. В соответствии с общепринятой многоступенчатой моделью патогенеза МДС первоначальным является вызванное генотоксическими факторами повреждение и увеличение

степени апоптоза активно пролиферирующих ГСК. Процессы программированной клеточной гибели ассоциируются с изменениями экспрессии в кроветворных клетках про- и антиапоптотических белков.

В популяции CD34-положительных бластных клеток костного мозга у больных МДС по сравнению с нормой увеличивается соотношение продуктов экспрессии онкогенов *c-MYC* и *BCL-2* (соответственно усиливающих апоптоз и повышающих выживаемость клеток). В клетках эритробластического ряда при МДС повышена активность одного из ключевых ферментов апоптоза — ядерной $Ca^{++}/Mg^{++}$-зависимой эндонуклеазы. Важную роль в индукции апоптоза в клетках костного мозга играет система, включающая антиген Fas/Apo (CD95) и его лиганд Fas-L, которые при иммуноцитохимическом исследовании обнаруживаются на поверхностных мембранах при МДС и не определяются на $CD34^{+}CD14^{+}$ клетках в норме. С увеличением интенсивности апоптоза при МДС ассоциируется повышение экспрессии белка p53.

Вторичные МДС, как и другие миелоидные опухоли (ОМЛ, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования), выявляются у больных с солидными опухолями или неонкологическими заболеваниями через 5–10 лет после применения химио- и/или лучевой терапии. К числу агентов, способных привести к развитию связанных с терапией гемобластозов, относятся алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, карбоплатина, цисплатина, дакарбазин, прокарбазин, митомицин С, ТиоТэф, ломустин и др.), ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, доксорубицин, митоксантрон, актиномицины), антиметаболиты (тиопурины, флударабин), другие препараты — винкристин, винбластин, гидроксимочевина, L-аспарагиназа, гемопоэтические ростовые факторы, радиоактивные изотопы [6]. Полагают, что у больных с солидными опухолями или неонкологическими заболеваниями t-МДС и t-ОМЛ возникают вследствие мутаций, индуцированных цитотоксической терапией в клетках-мишенях [4, 5].

Различные формы МДС стали широко диагностироваться лишь после того, как в 1982 г. была предложена ФАБ классификация МДС [2]. На протяжении последующих лет классификация МДС постоянно совершенствовалась [7, 8].

Современная классификация ВОЗ (2008) предусматривает выделение следующих основных форм МДС: рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (рефрактерная анемия (РА), рефрактерная нейтропения, рефрактерная тромбоцитопения); рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС); рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАИБ-1); рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (РАИБ-2); МДС неклассифицируемый; МДС с изолированной del(5q); миелодиспластический синдром детского возраста. Она основывается на определении

процентного содержания бластов в костном мозге и периферической крови и степени диспластических изменений в клетках эритробластического, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда, данных цитогенетического и молекулярно-генетического анализа [9].

Известно, что к числу наиболее важных отдаленных стохастических эффектов ионизирующей радиации относится возможность возникновения различных форм лейкозов. Представления о роли ионизирующей радиации в индукции различных форм МДС основывались на клинических наблюдениях больных, в комплексной терапии которых применялись достаточно высокие дозы облучения [6]. После выделения МДС, как отдельной группы миелоидных новообразований в ФАБ-классификации [2], стало возможным пересмотреть диагнозы больных различными формами лейкозов среди лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии.

Так, в 1988 г. Matsuo et al. [10] при пересмотре в соответствии с ФАБ-классификацией диагнозов 190 больных острыми лейкозами среди пострадавших жителей Нагасаки верифицировали 11 случаев МДС.

Ichimaru et al. [11] показали, что в комбинированной когорте жителей Хиросимы и Нагасаки среди лиц, получивших дозу облучения свыше 1 Гр различные формы МДС составили 12,5% всех гемобластозов, в то время как у лиц, облученных в дозе до 1 Гр, частота МДС в структуре гемобластозов не отличалась от таковой среди необлученного населения (3,7 % в сравнении с 5,5%).

В 2011 году (спустя 65 лет после воздействия ионизирующего излучения) японские ученые опубликовали результаты эпидемиологического исследования МДС у лиц, выживших после взрыва атомной бомбы в Нагасаки. Исследование было основано на базе данных Института по изучению заболеваний, связанных с взрывом атомных бомб (ABDI), Университета Нагасаки (64 026 человек) и базе данных когорты пожизненного наблюдения (LSS), включавшей сведения о 22 245 пострадавших в Нагасаки с четко установленными в соответствии с DS02 индивидуальными дозами [12]. Диагностику форм МДС (РА, РАКС, РАИБ; рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией, РАИБ-Т; хронический миеломоноцитарный лейкоз, ХММЛ) в этом исследовании проводили в соответствии с ФАБ-классификацией.

В период с 1985 по 2004 год различные формы МДС были выявлены суммарно у 198 человек. Была установлена выраженная линейная связь между возникновением МДС, местом нахождением в момент взрыва в пределах 1,2 км или уровнем полученной дозы. Показатель относительного риска развития заболевания в пересчете на 1,0 Гр составлял 4,3. Авторами было убедительно показано, что риск возникновения радиационно-ассоциированных МДС сохраняется спустя 40–60 лет после воздействия и особенно велик у лиц, подвергшихся облучению

в молодом возрасте [12]. Средний срок с момента облучения до возникновения МДС составил 12 лет для лиц, зарегистрированных в базе данных ABDI, и 14,5 года для лиц, зарегистрированных в базе данных LSS. Заметим, что латентный период возникновения МДС после лучевой терапии онкологических больных не превышает 4–6 лет [13].

У жителей Хиросимы с МДС, переживших атомную бомбардировку, наблюдается повышенный уровень точковых мутаций супрессорного онкогена p53 [14]. Особое внимание в этом плане привлекают данные о высокой частоте точковых мутаций в гене AML1/RUNX1, возникающих при действии малых доз радиации. Они были обнаружены у шести (46%) из 13 пациентов с МДС жителей Хиросимы. Подобные же мутации выявлялись у больных с МДС/ОМЛ, развившемся после лучевой терапии. Частота мутаций у больных МДС, не подвергавшихся облучению, была значительно ниже (2,7%) [15]. Довольно высокий, коррелировавший с дозой радиации, уровень мутаций в гене AML1/RUNX1 (39%) отмечался при радиационно-ассоциированном МДС у лиц, проживавших вблизи Семипалатинского полигона [16]. Авторы полагают, что точковые мутации в гене AML1 могут быть использованы в качестве биомаркера для дифференциации радиационно-индуцированных и спонтанно возникающих МДС/ОМЛ.

Предположения о возможности развития различных форм МДС, особенно у лиц молодого возраста, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, высказывались нами еще в 1996–1997 гг. [17, 18]. Перед проведением крупных аналитических исследований в 2002 году группой гематопатологов США, Франции и Украины были опубликованы данные, подтверждающие достаточно высокий уровень диагностики МДС, лейкозов и множественной миеломы у населения Украины в 1987–1998 гг. [19]. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. из Республики Беларусь, Российской Федерации и стран Балтии с реконструированной дозой облучения было зарегистрировано 117 больных с гемобластозами, в том числе 2 случая МДС [20]. В Российской Федерации среди 198 больных лейкозами было идентифицировано семь случаев МДС. В отделении гематологии клиники НЦРМ НАМН Украины в различное время находилось на лечении 45 больных со средней дозой 4,90–67,86 сЗв, у которых в соответствии с классификацией ВОЗ 2001 года были диагностированы такие формы МДС, как РА, РАКС, РАИБ, РАИБ-1, ХММЛ [21].

В созданной на базе Отдела иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины Референтной лаборатории в период 1996–2012 гг. проводилась диагностика онкогематологических заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [22]. Согласно официальной статистике, в Украине когорта принимавших непосредственное участие в ликвидации последствий аварии в 1986 г.

составила 260 870 человек (средняя доза облучения 140 мГр) и в 1987 г. 43 366 человек (средняя доза облучения 90 мГр).

Среди 295 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфоидной ткани за 1996–2012 гг. различные формы МДС были диагностированы у 18 (6,1%) пациентов, а в группе больных гемобластозами из разных областей Украины, не подвергшихся облучению (всего 2697 человек) — у 107 (3,7%). В последующие годы (2012–2014) МДС были диагностированы еще у 5 ликвидаторов. Возраст пациентов, среди которых были 21 мужчина и 2 женщины, колебался от 33 до 78 лет (в среднем составлял 62 года). У 13 больных в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. была выявлена РА, у 2 — РАКС, у 8 —РАИБ-1 и РАИБ-2. МДС выявлены у 4 ликвидаторов в 1997 г., у 4 — в 1998 г., у 6 — в 1999 г., у 4 — в 2000 г., у 12 — в 2001 г., по одному случаю в 2002–2005 гг. РА и РАИБ были также преобладающими формами МДС в Японской когорте лиц, переживших атомную бомбардировку [12].

Следует отметить значительный рост абсолютного количества больных МДС за год в группе сравнения (среди взрослых больных населения Украины), начиная с 2001 г. (в среднем 4 больных в год за период 1996–2000 гг., 17 больных в год за период 2001–2006 гг., и 63 больных только за один 2012 г.) при примерно одинаковом объеме ежегодных диагностических исследований, что связано, не в последнюю очередь, и с повышенным вниманием к диагностике МДС. Вместе с тем, абсолютное количество случаев МДС среди ликвидаторов составляет примерно 1–2 в год, равномерно распределено по годам и не увеличивается в период после 2001 г. В сравнительном плане следует отметить, что частота МДС в Японии среди населения в целом ниже, чем в США и Западной Европе (1,6 и 0,8 на 100 000 населения соответственно у мужчин и женщин). Однако и в Японии среди населения была показана тенденция к значительному увеличению частоты вновь выявляемых случаев МДС, начиная с 2000 г. [23].

Средний возраст больных с МДС составлял 62,0 года (от 33 до 78 лет). Возраст ликвидаторов аварии на ЧАЭС в момент установления диагноза представлен в табл. 12.1. Промежуток времени между облучением и установлением диагноза МДС у ликвидаторов ЧАЭС был несколько короче, чем в японской когорте [12].

В контексте МДС при действии ионизирующих излучений нередко рассматривают также и ХММЛ, ранее считавшийся одной из форм МДС, а в настоящее время отнесенный к категории миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований [9]. Тем не менее, во многих исследованиях по лейкозам, ассоциированным с радиацией, данные по ХММЛ рассматривают вместе с данными по МДС, тем более что сложно провести разделение для более ранних данных, полученных до

Таблица 12.1

**Возраст больных МДС участников ликвидации аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг.**

| Формы МДС | Возраст во время установления диагноза | Средние сроки после воздействия радиации до установления диагноза |
|---|---|---|
| РА | 62,5 (46–78) | 15,0 |
| РАКС | 66 и 55 (2 больных) | 12 и 13 (2 больных) |
| РАИБ | 58,6 (33–72) | 13,4 |

появления новой классификации. Так, суммарное количество случаев МДС в упоминавшемся выше крупномасштабном эпидемиологическом исследовании в Японии включает и ХММЛ, и РАИБ-Т, относимый в настоящее время к ОМЛ [12]. В нашем исследовании за период до 2012 г. было выявлено 10 случаев ХММЛ среди ликвидаторов и 84 случая в группе сравнения, причем процентное соотношение ХММЛ в обеих группах не отличалось.

Помимо этого, следует отметить, что 15,2% случаев ОМЛ, диагностированных в 1996–2012 гг. среди ликвидаторов, были, так или иначе, ассоциированы с миелодисплазией. В частности были выявлены различные цитологические варианты, относящиеся к категории ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки, острый миеломоноцитарный лейкоз и острый эритролейкоз). У ряда больных с диагнозом МДС из числа ликвидаторов спустя несколько лет выявляли ОМЛ М1, М4 или М6. Среди лиц, не подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации, ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, были зарегистрированы всего в 1,5% случаев. У некоторых больных острым лейкозом с предшествующим МДС, как среди ликвидаторов ЧАЭС, так и в когорте пострадавших от атомного взрыва в Японии, были обнаружены мутации гена *p53* [24]. В соответствии с результатами ряда исследований [1, 6, 10], трансформация МДС в острый миелоидный лейкоз происходит в 30–60% случаев. Подобная же частота трансформации в ОМЛ, происходившая со временем, наблюдалась и в когорте больных МДС жителей Нагасаки (42 из 151 больного с МДС) [12].

Опыт Хиросимы и Нагасаки и результаты обследования ликвидаторов аварии на ЧАЭС позволяют признать, что развитие МДС, как и некоторых других форм опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, может быть связано с ионизирующей радиацией, несмотря на разный характер, продолжительность воздействия и уровень полученной дозы. Возникающие при этом различные формы МДС, вероятно, должны

быть отнесены к категории вторичных, подобных тем, что развиваются в результате применения алкилирующих препаратов и/или лучевой терапии. Актуальным остается вопрос о клетках-мишенях и механизмах, лежавших в основе развития МДС, ассоциированных с действием ионизирующей радиации.

## ЛИТЕРАТУРА


1. **Rodak BF.** Myelodysplastic syndromes. In: Rodak's hematology. Clinical principles and applications, 5th ed. St.Louis: Elsevier, 2015: 591-603.
2. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al.** Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; **51**: 189-199.
3. **Elias HK, Schinke C, Bhattacharyya S et al.** Stem cell origin of myelodysplastic syndromes. Oncogene 2014; **33**: 5139-5150.
4. **Ades L, Itzykson R, Fenaux P.** Myelodysplastic syndromes. Lancet 2014; **383**: 2239-2252.
5. **Finch SC.** Myelodysplasia and radiation. Radiat Res 2004; **161**: 603-606.
6. **Bennett JM.** Myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management. N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 2002. 528 p.
7. **Krönke J, Ebert BL.** Biology of myelodysplastic syndrome. Hematol Education: the education program for the annual congress of the EHA 2012; **6** (1): 237-243.
8. **Gattermann N.** Myelodysplastic syndromes: clinical aspects. Hematol Education: the education program for the annual congress of the EHA 2012; **6** (1): 253-260.
9. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. Lyon: IARC, 2008. 439 p.
10. **Matsuo T, Tomonaga M, Bennett JM et al.** Reclassification of leukemia among A-bomb survivors in Nagasaki using French-American-British (FAB) classification of acute leukemia. Jpn J Clin Oncol 1988; **18**: 91-96.
11. **Ichimaru M, Tomonaga M, Amenomori T et al.** Atomic bomb and leukemia. J Radiat Res 1991; **32** (1): 162-167.
12. **Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M et al.** Risk of myelodysplastic syndromes of people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. J Clin Oncol 2011; **29** (4): 428-434.
13. **Bhatia S.** Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Semin Oncol 2013; **40** (6): 666–675.
14. **Imamura N, Abe K, Oguma N.** Incidence of point mutations of P53 suppressor oncogene in patients with myelodysplastic syndrome among bomb survivors: a 10 year follow up. Leukemia 2002; **16**: 154-156.
15. **Harada H, Harada Y, Tanana H et al.** Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. Blood 2003; **101**: 673-680.
16. **Zharlyganova D, Harada H, Harada Y et al.** High frequency of AML1/RUNX1 point mutations in radiation-associated myelodysplastic syndrome around Semipalatinsk nuclear test site. J Radiat Res 2008; **49**: 549-555.
17. **Gluzman DF.** Leukemias and myelodysplastic syndromes following the Chernobyl accident. Exp Oncol 1996; **18**: 120-127.

18. **Gluzman DF.** Approaches for studying radiation-induced leukemia. Stem Cells. 1997; **12** (Suppl. 2): 243-249.
19. **Dyagil I, Adam M, Beebe GW et al.** Histologic verification of leukemia, myelodysplasia and multiple myeloma. Diagnoses in patients in Ukraine, 1987–1998. Int J Hematol 2002; **76**: 55-60.
20. **Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK et al.** Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. Radiat Res 2008; **170**: 721-733.
21. **Bebesko VA, Klymenko VI, Dyagil IS et al.** Hematological effects among Ukrainian population suffered from Chernobyl accident. In: Health effects after the Chernobyl accident. Kyiv: DIA, 2003: 104-128.
22. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Zavelevich MP et al.** Hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2010). J Hematol Malignancies 2012; **2**: 43-50.
23. **Chihara D, Ito H, Katanoda K et al.** Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. J Epidemiol 2014; **24** (6): 469-473.
24. **Imamura N, Kryachok IA, Klymenko VI.** Expression and point mutations of P53 suppressor oncogene in patients with myelodysplastic syndrome among atomic-bomb survivors and victims of the Chernobyl accident. Exp Oncol 1996; **18**: 333-337.

Глава 13.

# ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

## Эпидемиологические исследования лейкозов у детского населения ряда стран Европы и США в послечернобыльском периоде

Авария, происшедшая на 4-м блоке ЧАЭС в ночь с 25 на 26 апреля 1986 года, привела к выбросу значительного количества радиоактивных веществ в окружающую среду. Помимо республик бывшего СССР, наибольшие уровни радиоактивного загрязнения были зарегистрированы в Болгарии, Австрии, Греции и Румынии, а также в ряде других стран Центральной, Юго-Восточной и Северной Европы.

Сразу же после аварии началось выполнение ряда международных научных программ, посвященных изучению отдаленных последствий воздействия ионизирующей радиации на здоровье людей, проживающих в областях Украины, Республики Беларусь и Российской Федерации, находящихся в непосредственной близости от поврежденного реактора. Среди них следует отметить Международный Чернобыльский проект Международного агенства по атомной энергии (IAEA), Международную программу по влиянию чернобыльской аварии на здоровье людей (IPHECA) (WHO, 1995), Международный проект по изучению патологии щитовидной железы (ITP) ВОЗ, ряд двухсторонних и многосторонних соглашений по сотрудничеству между Украиной, Белоруссией, Россией и Европейской комиссией, США, Японией, Германией, Францией и другими странами.

Обобщенные данные об онкологических последствиях аварии на ЧАЭС для ряда стран Европы были представлены в 1996 г. Sali, Cardis, Sztanyik и др. [1]. Авторы основывались на признании того, что ионизирующая радиация является одним из важнейших и наиболее изученных канцерогенных факторов окружающей среды [2]. Возникновение опухолей возможно во многих органах и тканях, различающихся по чувствительности к облучению. По мнению исследователей, наиболее выраженным при действии радиации является риск развития различных форм лейко-

зов (за исключением хронического лимфолейкоза). Во многих работах показано, что риск развития радиационно-ассоциированных лейкозов отмечается довольно рано — через 2–5 лет после воздействия [2].

Что касается солидных опухолей, то с учетом среднего уровня радиационного воздействия и полученных доз, показатели дополнительной смертности в странах Европы (вне СССР) должны были составить 0,018% [3]. Подобное превышение крайне трудно определить при проведении эпидемиологических исследований.

Sali с соавт. [1] представлена характеристика работ по эпидемиологии лейкозов в 9 странах Европы, опубликованных в течение первого десятилетия после аварии на ЧАЭС. Все они, за исключением одной, проведены с использованием методов дескриптивной эпидемиологии.

В них проводилось сравнение частоты заболеваемости или смертности от лейкозов в период до или после аварии, или же проводился анализ соответствующих показателей в регионах с различным уровнем загрязнения радионуклидами или дозой облучения.

Исследование по типу случай-контроль было проведено только в Болгарии [4]. Оно охватывало жителей 5 регионов страны, подвергшихся действию радиации в возрасте старше 16 лет в момент установления диагноза, наблюдавшихся в период с января 1989 года по декабрь 1995 года, и основывалось на данных госпитальной статистики. Всего было выявлено 228 случаев онкогематологических заболеваний (54 — ОМЛ, 38 — ХМЛ, 34 — МДС, 102 — НХЛ), средняя эффективная доза облучения которых в течение первого года после аварии на ЧАЭС колебалась в пределах 0,6–1,7 мЗв. Связь возникновения лейкозов с действием радиации не была установлена.

В Болгарии сотрудниками отдела эпидемиологии Национального онкологического центра были обследованы также 814 детей с лейкозами в возрасте 0–14 лет в период с 1981 по 1993 гг. При проведении дескриптивного эпидемиологического исследования и анализе материалов канцер-регистра и отдельных клиник было установлено лишь незначительное повышение уровня заболеваемости [4]. Подобные же данные были получены при обследовании детей в одной из провинций Турции [5].

В Греции Petridou с соавт. [6] было проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование заболеваемости лейкозами детей в возрасте 0–14 лет в 17 регионах с общим населением 2 370 000 человек, в части из которых почва была загрязнена $^{137}Cs$ в результате выпадения радиоактивных осадков. Исследования, в результате которых было выявлено 968 случаев заболевания детей лейкозами, проводили до аварии на ЧАЭС (1980–1986 гг.) и в послеаварийный период (1986–1988 гг. и 1988–1991 гг.). Ассоциации с действием ионизирующей радиации не было выявлено.

В Румынии Tulbure [7] была изучена смертность (1961 случай лейкозов у детей в возрасте 14 лет) в 41 районе до (1981–1985 гг.) и в период после аварии на ЧАЭС (1987–1991 гг.). Было установлено повышение показателей смертности от лейкозов только в 4 районах. Сделан вывод об отсутствии связи с уровнем воздействия ионизирующей радиации в соответствующих районах.

Grosche с соавт. [8] в 1983–1993 гг. проводились дескриптивные эпидемиологические исследования заболеваемости лейкозами детей в возрасте 0–14 лет во время установления диагноза, которые проживали в сельской местности (с более высоким уровнем загрязнения почвы $^{137}$Cs) и городах в Баварии (Германия). Были проанализированы данные национального регистра опухолей у детей с января 1983 г. по апрель 1986 г. и с мая 1986 г. по декабрь 1993 г., касавшиеся 482 пациентов с лейкозами и неходжкинскими лимфомами. Не было выявлено статистически значимых различий заболеваемости детей лейкозами и лимфомами в Баварии после аварии на ЧАЭС. В доаварийный период показатели заболеваемости составляли 4,67, а после аварии — 5,09 на 100 000 детского населения.

Подобного же рода исследования, основанные на данных Национального канцер-регистра, были проведены в 1986–1992 гг. в Финляндии [9]. Они охватывали детей всей страны. В период с 1986 по 1992 гг. в стране при общей численности детского населения, близкой к одному миллиону, было зарегистрировано 763 случая заболевания лейкозами. В результате проведенного анализа не было выявлено существенного увеличения заболеваемости лейкозами детей в период после аварии на ЧАЭС в наиболее загрязненных радионуклидами регионах.

Исследование, проведенное в Швеции [10] и основывавшееся на данных Национального канцер-регистра, было посвящено изучению частоты лейкозов у детей в возрасте 0–14 лет. В периоды с января 1980 г. по май 1986 г. и с июня 1986 г. по декабрь 1992 г. было учтено 888 случаев лейкозов (при общей численности детского населения 1 613 341), проживавших в регионах с уровнем содержания $^{137}$Cs в почве, соответственно более 10 кBq/м$^2$ и менее 10 кBq/м$^2$. Отмечено лишь незначительное увеличение заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у детей в возрасте 0–5 лет в регионах с высоким уровнем загрязнения радионуклидами.

По мнению исследователей, спустя 10 лет после аварии на ЧАЭС, еще рано было делать окончательные выводы о влиянии аварии на ЧАЭС на рост онкологической заболеваемости у детей.

Позднее, Tondel с соавтр. [11], были проведены онкоэпидемиологические исследования в семи округах на севере Швеции, наиболее пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. В результате сильных ливней 28–29 апреля 1986 года там выпало около 5% $^{137}$Cs. Доза радиации, полученная жителями в зависимости от места проживания, нахождения

вне помещений и характера питания, в течение первого года колебалась от 1–2 мЗв до 4 мЗв. Исследование заболеваемости ОЛЛ, ОМЛ и ХМЛ проводилось с учетом степени загрязнения почвы радионуклидами (от 3 до 120 к Bq/м$^2$ $^{137}$Cs) и возраста пострадавших в момент радиационного воздействия. Четкие данные об увеличении частоты лейкозов у детей и взрослого населения в северных округах Швеции в период 1988–1996 гг. не были получены.

Исследование, подобное проведенному в Греции, было выполнено в 1998 г. в Германии на основе материалов детского канцер-регистра [13]. В когорте детей, родившихся после аварии на ЧАЭС, также была подтверждена повышенная частота лейкозов в младенческом возрасте (до одного года). Однако более детальный анализ с учетом зон с различным уровнем загрязнения радионуклидами в разные сроки после аварии не позволил установить четкой связи с воздействием ионизирующей радиации.

Wakeford с соавт. [14] были проанализированы различные модели, которые могут быть использованы при изучении риска возникновения лейкозов при действии малых доз ионизирующей радиации. К их числу могут быть отнесены основанные на линейной зависимости от дозы при изучении смертности от лейкозов в Японии и адаптированные к изучению лейкемогенного действия малых доз радиации (100 мГр) с учетом предположения об отсутствии пороговой дозы, при которой подобный эффект невозможен. При использовании подобной модели показано, что даже при столь малых дозах отмечается некоторое, хотя и небольшое, увеличение риска возникновения лейкозов.

В диапазоне действия малых доз избыточный относительный риск (ERR), определяемый как коэффициент пропорционального увеличения риска по отношению к базисному на единицу дозы радиации, полученной красным костным мозгом, имеет тенденцию к увеличению после минимального двухлетнего периода. Особенно это касается лиц, подвергшихся облучению в детском возрасте, в последующем ERR уменьшается и спустя 25 лет после радиационных воздействий приближается к наблюдающемуся у лиц, пострадавших от облучения в зрелом возрасте [10, 11].

В мае–июне 1986 года радиоактивное облако в результате аварии на ЧАЭС, в составе которого наиболее важным радионуклидом был $^{137}$Cs, достигло США. Содержание $^{137}$Cs в тот период в пастеризованном молоке составляло 0,33 Bq в литре (по сравнению с 0,10 в том же периоде в 1985 году). Концентрация $^{137}$Cs сохранялась повышенной также весной 1987 г. и 1988 г., составляя соответственно 0,24 и 0,16 Bq/l.

В статье Mangano [15] рассматривается возможность увеличения частоты лейкозов у детей в США, связанных с влиянием радиоактивного облака (fallout) из Чернобыля. Автор подчеркивает, что в то время как

спустя 5 лет после аварии на ЧАЭС был отмечен резкий рост заболеваемости детей раком щитовидной железы, не наблюдалось документально подтвержденного увеличения заболеваемости лейкозами детского населения.

В то же время, на основе статистических данных в Греции отмечено повышение частоты лейкозов у детей в возрасте до 1 года, родившихся в 1986–1987гг., которые подверглись воздействию относительно малых доз ионизирующей радиации *in utero*. Подобный избыточный риск возникновения лейкозов не наблюдался у детей в возрасте 1–4 лет [6].

Данные исследователей из Греции подтверждаются материалами, приводимыми Mangano [15], основанных на обследованиях детей, проживающих в 7 штатах США и в 5 крупнейших городах (свыше 19% всех родившихся в стране за указанный период). Частота лейкозов среди детей в возрасте до 1 года, родившихся в 1986–1987 гг. была на 30% выше ($p<0,05$), чем у родившихся в 1980–1985 гг. и в 1988–1990 гг. У детей в возрасте 1–4 лет, также у детей, родившихся в 1986–1987 гг., превышение частоты лейкозов над общенациональным составляло только 6%.

Представленные материалы согласуются с данными ECLIS (European Childhood Leukaemia-Lymphoma Study) [16, 17], в которых данные о частоте лейкозов в детском возрасте (от 0 до 14 лет) в период 1980–1991 гг., из 36 канцер-регистров 23 стран Европы были проанализированы с учетом дозы облучения и времени, прошедшего после аварии на ЧАЭС. Несмотря на небольшое увеличение частоты лейкозов в поставарийном периоде (1987–1991 гг.) по сравнению с исходным (1980–1986 гг.), в целом географическая характеристика выявленных изменений не позволила установить связь с повышенным уровнем радиации в странах Европы после аварии на ЧАЭС.

При изучении и интерпретации онкологических и онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС должен быть принят во внимание ряд факторов. К числу таковых должно быть отнесено увеличение частоты ряда новообразований различной локализации и гистоструктуры в некоторых странах Европы еще в дочернобыльском периоде. Выводы, сделанные на основе дескриптивных эпидемиологических исследований, важны, в первую очередь, с точки зрения привлечения внимания к отдаленным онкологическим последствиям спустя различные сроки после Чернобыльской катастрофы в разных географических зонах с разным уровнем радиационного воздействия. Но они должны основываться на достаточно полных расширенных регистрах заболеваний. Следует помнить о потенциальном риске недоучета асимптоматически протекающих заболеваний (например, хронического лимфолейкоза) или искусственного завышения частоты активно выявляемых процессов, интересующих исследователя.

Исследования, связанные в аварией на ЧАЭС, важны также в плане понимания канцеро- или лейкемогенного риска, связанного с воздействием малых доз радиации. Их информативность определяется большим количеством лиц, подвергшихся действию малых доз радиации, продолжительностью наблюдения, полнотой проведения анализа, точностью определения дозы. Не случайно, что основное внимание при этом сфокусировано на лейкозах и раке щитовидной железы. Основой для проведения современных аналитических эпидемиологических исследований по типу случай-контроль являются канцер-регистры, от полноты которых зависит качество статистического анализа.

**Эпидемиологические исследования лейкозов у детского населения Украины, Республики Беларусь и Российской Федерации**

Взрыв на 4-м реакторе ЧАЭС привел к радиоактивному загрязнению значительных территорий Украины, Республики Беларусь, Российской Федерации, ряда стран Европы, Скандинавии и западной Азии. Большое количество людей, потенциально подвергшихся действию радиации, а также хорошо известное лейкемогенное действие ионизирующей радиации, послужили отправным пунктом для проведения ряда эпидемиологических исследований. Целью некоторых из них было изучение риска возникновения лейкозов у детей, связанного с повышенным уровнем радиации в результате аварии на ЧАЭС. Особое внимание было уделено подвергшимся воздействию радиации внутриутробно, в возрасте 0–9 и 10–19 лет. Большинство проведенных работ были выполнены с использованием методов дескриптивной эпидемиологии.

В исследованиях по влиянию малых доз радиации на частоту гемобластозов у детского населения Украины, Республики Беларусь и в РФ в первые 10 лет после аварии на ЧАЭС не были получены однозначные результаты. Так, В.Г. Бебешко с соавт. [18] не обнаружили избыточного количества лейкозов и лимфом у населения в возрасте 0–19 лет, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, в постчернобыльском периоде (1986–1996 гг.) по сравнению с 1980–1985 гг. Е.П. Ивановым с соавт. [19, 20] в ранних исследованиях, проведенных в Беларуси, был установлен повышенных риск возникновения лейкозов у детей. В дальнейшем, анализ с учетом плотности загрязнения почвы радионуклидам позволил выявить незначительное увеличение риска для лиц, проживающих в регионах Беларусии с высоким уровнем контаминации (RR — 1,26; 95% CI 0,76–2,10) [16]. По данным Netschai [22], в Гомельской области Беларуси в 1981–1985 гг. было выявлено 55 случаев заболевания острыми лейкозами, в 1986–1990 гг. — 71 и 1991–1995 гг. — 66. Превышение по сравнению с дочернобыльским периодом составило соответственно 29,1 и 20,0%. В другом исследовании, в котором сравнивалась частота лейкозов в до- и послечернобыль-

ском периоде не было выявлено увеличения показателей заболеваемости [23].

Е.М. Аксель и В.В. Двойрин изучали частоту злокачественных новообразований различной локализации у детей Орловской и Тульской областей РФ в зоне аварии на ЧАЭС. Риск заболеваемости злокачественными опухолями для детей обеих областей в 1980–1985 гг. не превышал среднероссийских показателей, а в послеаварийном периоде был в 1,6 раза выше. На загрязненных радионуклидам территориях Тульской области (1 и более Ku/км$^2$) было отмечено повышение заболеваемости в 1986–1989 гг. в целом всеми злокачественными опухолями и лейкозами, а в 1990–1994 гг. — острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). При более высокой плотности загрязнения (5 и более Ku/км$^2$) риск заболевания лейкозами повышался в 4,1 и ОЛЛ — в 4,4 раза по сравнению со среднеобластным уровнем. В 1990–1994 гг. достоверно чаще стали заболевать дети опухолями ЦНС (в 2,3 раза) и гемобластозами (1,5 раза).

К 2002 г. было известно только одно опубликованное аналитическое исследование типа «случай-контроль» [18].

А.Г. Нощенко с соавт. [25] изучали частоту различных форм лейкозов у детей, родившихся в год аварии на ЧАЭС. В исследовании, посвященном сравнительному анализу заболеваемости детей, проживающих в контролируемых загрязненных радионуклидами и не загрязненных регионах, в течение длительного периода вплоть до 1996 года было установлено, что относительный риск развития острого лимфобластного лейкоза был более чем в три раза выше как у мальчиков, так и у девочек, продолжающих жить на загрязненных радионуклидами территориях Ровенской и Житомирской областей.

Спустя год те же авторы [26] опубликовали результаты исследования по типу «случай-контроль» риска радиационно-индуцированных острых лейкозов в период 1987–1997 гг. у жителей Ровенской и Житомирской областей, возраст которых во время катастрофы составлял от 0 до 20 лет. Было отмечено статистически значимое увеличение риска возникновения лейкозов у мужчин, у которых установленная доза радиационного воздействия была выше 10 мЗв. Корреляционная связь острых лейкозов с действием радиации была значительной в период 1993–1997 гг., особенно это касалось острого лимфобластного лейкоза. Аналогичная корреляция была обнаружена и для острого миелоидного лейкоза в период 1987–1992 гг. [26]. Риск развития заболевания был тем выше, чем меньше был возраст в момент радиационного воздействия. Авторы показали, что установленный ими риск возникновения лейкозов был сопоставим с данными Stevens et al. (1990), полученными при обследовании жителей штата Невада (США), где проводились испытания ядерного оружия.

Результаты наиболее крупных международных исследований, основанных на изучении острых лейкозов по типу «случай-контроль» у

детей в Беларуси, России и Украине, возраст которых в момент аварии составлял менее 6 лет, были опубликованы в 2004 г. [27, 28]. Эти работы не имели недостатков, присущих дескриптивным эпидемиологическим исследованиям, основывались на верифицированном диагнозе и полном учете случаев острого лейкоза в определенных популяционных группах, учитывали установленную индивидуальную дозу радиации и воздействие других факторов, имеющих потенциальное этиологическое значения.

В завершенном виде отчет о проведенной группой международных экспертов из США, России и Беларуси, работе был представлен в 2006 г. [29]. В него вошли дети с зарегистрированными случаями заболевания острыми лейкозами и дети, вошедшие в контрольную группу, идентифицированные в Гомельской и Могилевской областях Беларуси, Брянской области России (наиболее загрязненной в РФ) и в Ровенской, Житомирской, Черниговской и Черкасской областях Украины (средний уровень загрязнения радионуклидами в двух последних областях ниже, чем в Ровенской и Житомирской). Регистрировались случаи острых лейкозов, которые были диагностированы у детей, возраст которых в момент аварии был меньше 6 лет или которые в то время находились в утробе матери, проживающих в указанных выше географических регионах в период с 26 апреля 1986 года по 31 декабря 2000 года. Учет вели по имевшимся в каждой из республик отчетам региональных учреждений (онкодиспансеров) и регистрам, учитывающим онкологическую заболеваемость населения в целом. В РФ случаи острого лейкоза у детей идентифицировали на основе данных онкологического регистра Брянской области, в Беларуси — Национального регистра опухолей и Центра детской онкологии, в Украине — архива онкодиспансеров. Случаи, вошедшие в контрольную группу, вдвое превышавшую группу больных с лейкозами, идентифицировались на основе отчетов детских поликлиник, обслуживающих население в каждом из регионов.

Диагноз во всех случаях устанавливался рабочей группой по диагностике лейкозов, в которую входили гематопатологи и гематологи Беларуси, Израиля, России, Украины и США. Из 463 представленных потенциальных кандидатов диагноз острого лейкоза был подтвержден в 442 (95%) случаях. В последующем из их числа был исключен 21 ребенок (возраст старше 6 лет в момент аварии или проживающий вне семи указанных выше областей).

Таким образом, в проводившееся авторами исследование был включен 421 заболевший лейкозом: 114 — из Республики Беларусь, 39 — из России, 268 — из Украины. Среди них было 311 (74%) детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 86 (21%) — с острым миелобластным лейкозом и 24 (5%) — с острым неклассифицированным лейкозом.

В числе 421 пациента с подтвержденным диагнозом острого лейкоза было 185 девочек (44%), средний возраст которых в момент аварии на

ЧАЭС составлял 2,3 года и 61 (14%) ребенок, подвергшихся облучению *in utero*. 319 детей (76%) родились в период 1981–1985 гг. У 219 (52%) диагноз ОЛЛ или ОМЛ был установлен до 1991 года. Средний возраст детей в момент установления диагноза составлял около семи лет. У 35 (8%) пациентов острый лейкоз был установлен в возрасте до трех лет. Почти в половине случаев диагноз острого лейкоза был установлен в возрасте 5–10 лет. Значительных различий в распределении детей с острым лейкозом по полу или возрасту в момент установления диагноза между отдельными странами не наблюдалось. В контрольную группу вошло 842 девочки, у 71 (9%) их них в истории болезни отражена флуороскопия органов грудной полости, у 9% — другие рентгенологические исследования. В основной группе флуороскопия проводилась у 66 (16%) детей и другие рентгенологические исследования — у 57 (14%).

У каждого из лиц основной и контрольной группы были проведены расчеты доз, аккумулированные костным мозгом в момент аварии на ЧАЭС. Средняя доза в основной группе (10,8 мГр) была выше, чем в контрольной (6,3 мГр). В России и Беларуси не отмечено существенных различий в величине дозы между представителями двух групп.

В Украине средняя доза в основной группе (10,12 мГр) была значительно выше, чем в контроле (3,5 мГр). У детей основной группы, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, различия в уровне дозы у отдельных пациентов были низкими (менее 0,9 мГр). В Республике Беларусь общая доза радиации в основной группе составляла 12,8 и в контрольной — 11,74 мГр, в России — 9,97 и 10,49 мГр и в Украине — 10,12 и 3,46 мГр, соответственно.

Авторы провели также оценку риска возникновения лейкозов у детей Беларуси, России и Украины с учетом дозы радиации. Используя в качестве базисной категорию детей, получивших менее 1,0 мГр, они установили, что в целом избыточное соотношение случаев заболевания при дозе радиации 1,0–4,999 мГр составило 1,46, а при дозе ≥ 5 мГр — 2,60. Наиболее высокими эти показатели оказались в Украине — 1,49 и 3,50 соответственно.

Анализируя полученные при выполнении работы данные, исследователи пришли к выводу, что при крайне малой величине доз ионизирующей радиации, действующей в течение длительного периода времени, отмечено существенное увеличение риска возникновения лейкозов у детей, ассоциировавшееся с уровнем облучения костного мозга, даже более значимое, чем острое воздействие. Однако они полагают, что показатели риска могут быть, по крайней мере частично, завышены в Украине. Как они сами считают, результаты исследования все же не могут служить убедительным доказательством повышенного риска возникновения лейкозов у детей, связанного с воздействием радиации после аварии на ЧАЭС. Не совсем ясно, отражают ли они действительно

обусловленное действием радиации повышение заболеваемости или обусловлены действием комбинации факторов. В то же время отсутствие значительной связи с дозой в Беларуси и России не позволяет полностью исключить увеличение риска развития лейкозов при очень низком уровне радиации.

В работе Н.В. Гуселетовой и Л.А. Паляничка [31, 32] были представлены результаты исследования заболеваемости гемобластозами детского населения (0–14 лет) Украины и ее отдельных регионов за период до и после аварии на ЧАЭС. Материалы авторов основывались на данных официальной учетной статистической документации, заполняемой на каждого больного ребенка с впервые в жизни установленным диагнозом той или иной формы гемобластозов.

Усредненный показатель заболеваемости гемобластозами по Украине в целом в доаварийный период (1980–1985 гг.) составил 4,4±0,22 случая на 100 000 детского населения, а в послеаварийном периоде (1989–1994 гг.) — 5,3±0,12. Авторы обратили внимание на высокие темпы прироста показателей заболеваемости детей, проживающих в Житомирской (средняя доза радиации на костный мозг 6,79 мГр), Черниговской (2,21 мГр) и Черкасской (0,92 мГр) областях.

В сообщении В.Д. Дроздовой с соавт. [33] приведены данные Украинского детского гематологического центра о заболеваемости острыми лейкозами детей в загрязненных радионуклидам областях (Киевской, Черниговской, Ровенской и Житомирской) в период с 1980 по 1991 гг. Проанализированы 538 случаев заболеваний острыми лейкозами детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет включительно, зарегистрированных в медицинской документации специализированных отделений областных больниц. С учетом влияния на здоровье детского населения наиболее значимого из числа лейкемогенных факторов — радиационного воздействия — заболеваемость лейкозами изучали в возрастных группах: 0–4 года, 5–9 лет и 10–14 лет с учетом, прежде всего, временного фактора: в период до (1980–1986 гг.) и после аварии на ЧАЭС (1987–1991 гг.).

При сравнении среднегодовых показателей заболеваемости в течение всего периода наблюдения (1980–1991 гг.) авторами были отмечены различия в ее уровне по территориально-географическому признаку. Наиболее высокие показатели были отмечены в Черниговской области (4,3 на 100 000 детского населения), в Житомирской и Киевской областях — 3,5 и 3,4 соответственно и наиболее низкие в Ровенской области — 1,9.

После аварии на ЧАЭС отмечена тенденция к повышению уровня заболеваемости лейкозами у детей, проживающих в трех областях. Наиболее высокий темп прироста выявлен в Ровенской области (+0,91 или 65%), довольно высокий у детей — жителей Житомирской (+1,26 или 43%) и Киевской (+1,56 или 56%). В Черниговской области суще-

ственных изменений в уровне прироста заболеваемости не произошло (темп прироста +0,3 или 7%).

Как в до-, так и в послеаварийный период в структуре острых лейкозов преобладал острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).

При изучении временной динамики заболеваемости во всех областях установлена стабильная тенденция увеличения частоты острых лейкозов у детей в возрасте 0–4 года. Однако, по мнению авторов, разница в уровне заболеваемости после аварии на ЧАЭС по сравнению с доаварийным периодом для данной возрастной группы, вероятно, обусловлена достаточно ограниченными сроками наблюдения.

Авторы подчеркивают, что проведенный ими анализ представляет собой только первый этап изучения риска возникновения лейкозов у детей разных регионов Украины, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы. В дальнейшем, для проведения аналитических и эпидемиологических исследований и изучения влияния на частоту лейкозов у детей внешнего облучения и особенно инкорпорированных радионуклидов понадобится разработка более углубленных стандартизованных протоколов с обязательным указанием индивидуальной дозы облучения.

Г.И. Мороз, В.Д. Дроздовой и С.С. Киреевой [34] была проанализирована заболеваемость острыми лейкозами (ОЛ) детского населения города Киева за период 1980–1997 гг. Изучали уровень заболеваемости в 1980–1985 гг. и после катастрофы на ЧАЭС в 1986–1997 гг. Всего было зарегистрировано 345 больных в возрасте от 0 до 14 лет включительно. Диагноз ОЛЛ был установлен в 301 случае, ОМЛ — у 44 детей. С целью сравнению частоты ОЛ в до (1980–1985 гг.) и в послеаварийном периоде был проведен расчет стандартизованного соотношения заболеваемости (SIR), т.е. проводилось сравнение между имеющимся в наличии числом больных и ожидаемым в экспонированной группе детского населения.

Показатели заболеваемости ОЛ, по данным авторов, колебались в незначительных пределах на протяжении всего периода наблюдения. Пик заболеваемости отмечался в 1983–1989 гг. и наиболее высокий — в 1995 году.

Анализ относительного распределения различных форм ОЛ показал, что как в доаварийном так и в послеаварийном периоде в структуре заболеваемости у детей в возрастных группах 0–4, 5–9 и 10–14 лет преобладал ОЛЛ. При более детальном исследовании в возрастной группе детей до 1 года в доаварийном периоде также преобладал ОЛЛ (ОЛЛ — 80%, ОМЛ — 20%), а после Чернобыльской аварии значительно увеличивался удельный вес ОМЛ (ОЛЛ — 47%, ОМЛ — 53%). В послеаварийном периоде увеличение частоты ОМЛ с 7 до 25% наблюдалось также у детей в возрастной группе 10–14 лет.

В целом, при изучении роли радиационного фактора в возникновении лейкозов был сделан вывод, что заболеваемость детей города Киева острыми лейкозами после катастрофы на ЧАЭС не увеличилась, но было выявлено увеличение частоты ОМЛ среди детей в возрасте до 1 года. В проведенных исследованиях было выявлено также увеличение в структуре ОЛЛ числа больных с агрессивно-протекающим вариантом L3.

В результате аварии на ЧАЭС, находящаяся в 130 км к северо-западу от Киева с определяемой по $^{137}Cs$ плотностью, превышающей 1 Ci/км$^2$, была загрязнена территория 37 600 гектаров в 78 районах 12 областей Украины. На этой площади, где уровень радиоактивности превышает естественный фон, постоянно проживает 2 миллиона детей (20% всего детского населения Украины).

Между тем, в ранее выполненных дескриптивных эпидемиологических исследованиях учитывалось общее количество лейкозов у детей без выделения отдельных нозологических форм. При сравнении грубых данных о числе детей с впервые установленным диагнозом в 1981–1991 гг. и 1991–1995 гг. было установлено некоторое увеличение частоты лейкозов у детей, живущих в областях, контаминированных радионуклидами (табл.13.1).

Таблица 13.1

**Частота лейкозов у детей (на 100 000 детского населения) в некоторых наиболее загрязненных радионуклидами областях Украины в 1981–1995 гг.** [32, 33]

| Области | 1981–1985 | 1986–1991 | 1991–1995 |
|---|---|---|---|
| Житомирская | 1,5 | 4,2 | 6,6 |
| Киевская | 4,1 | 4,3 | 5,2 |
| Ровенская | 4,3 | 2,3 | 4,7 |
| Черниговская | 5,0 | 4,4 | 6,8 |
| Винницкая | 6,9 | – | 5,1 |
| Черкасская | 3,4 | | 5,4 |

Более высокие показатели заболеваемости и смертности от лейкозов в каждой из областей наблюдались в группе 0–4 лет. Относительный риск возникновения лейкозов у детей, родившихся в первые 12 месяцев после аварии и проживающих на контролируемых территориях, был в 2,8 раза выше, чем в сравниваемой группе детей, живущих на не загрязненных территориях.

### Диагностика лейкозов у детей Украины в Референтной лаборатории ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Нами также на протяжении 1994–2004 гг. проводилось изучение структуры лейкозов и лимфом у детей Украины в постчернобыльском периоде. Основанием для проведения подобного исследования послужило положение о том, что вклад радиационного фактора в возникновении отдельных форм лейкозов (ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ) безусловно различен. В этой связи при оценке риска возникновения радиационно-ассоциированных гемобластозов важен анализ не только общей заболеваемости, а частоты тех или иных типов острых лейкозов, ХМЛ и лимфом.

Вскоре после Чернобыльской аварии в составе отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины была создана Референтная лаборатория, задачей которой была уточненная диагностика различных форм опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей города Киева и 24 областей Украины, с использованием цитоморфологических, цитохимических и иммуноцитохимических методов в соответствии с классификациями ФАБ, ВООЗ, ICD-10, ICD-*0*-2. Всего за период с 1 января 1993 по 31 декабря 2004 года было обследовано 5630 детей с онкогематологическими заболеваниями. Следует отметить, что в указанный период времени в Украине регистрировалось 800–1000 новых случаев онкогематологических заболеваний у детей. Общая ежегодная заболеваемость опухолями у детей 0–14 лет в те годы составляла 10,7–10,9 на 100 000 детского населения и была несколько выше, чем в РФ (9,7), но ниже, чем с странах Западной Европы (14–15 на 100 000 детского населения).

Следует учитывать, что до 1993 года уровень диагностики лейкозов и лимфом у детей Украины был недостаточно высоким. Он основывался в основном на данных цитоморфологических исследований. Цитохимические (за исключением реакции выявления активности пероксидазы) и, тем более, иммуноцитохимические методы не применялись. Этим объясняются различия показателей онкологической заболеваемости детей в Украине и странах западной Европы, которые, безусловно, должно учитываться при анализе частоты лейкозов у детей в пред- и постчернобыльском периоде.

В табл.13.2 приведены данные об общем количестве детей, у которых диагноз онкогематологического заболевания был установлен в Референтной лаборатории, включая новорожденных и детей в возрасте 1–2 лет.

Диагностические исследования, проведенные в Референтной лаборатории в 1993–2004 гг., охватывали около 50-60% всех детей Украины с ОЛ, ХМЛ, МДС, лимфомами, гистиоцитозом и метастатическими поражениями лимфатических узлов и костного мозга. Это позволяет полагать, что наблюдавшаяся нами группа пациентов, в определенной степени,

Таблица 13.2

**Число детей, обследованных в Референтной лаборатории в 1993–2004 гг.**

| Год обследования | Возраст | | |
|---|---|---|---|
| | 0–15 лет | 0–12 мес | 13–24 мес |
| 1993 | 170 | 4 (2,4%) | 15 (8,8%) |
| 1994 | 404 | 16 (4%) | 38 (9,4%) |
| 1995 | 382 | 7 (1,8%) | 36 (9,4%) |
| 1996 | 422 | 20 (4,7%) | 18 (4,3%) |
| 1997 | 541 | 20 (3,7%) | 25 (4,6%) |
| 1998 | 487 | 12 (2,5%) | 41 (8,4%) |
| 1999 | 570 | 27 (4,7%) | 42 (7,4%) |
| 2000 | 645 | 28 (4,3%) | 49 (7,6%) |
| 2001 | 571 | 16 (2,8%) | 54 (9,5%) |
| 2002 | 494 | 20 (4,1%) | 34(6,9%) |
| 2003 | 460 | 20 (4,4%) | 43 (9,4%) |
| 2004 | 484 | 28 (5,8%) | 32 (6,5%) |

репрезентативна, представляет опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной ткани у детского населения Украины в целом.

У всех детей с острыми лейкозами проводилось цитологическое и цитохимическое исследование мазков периферической крови и костного мозга. Помимо этого, выполнялось иммуноцитохимическое изучение бластных клеток при ОЛЛ, с использованием методов APAAP, ABC и широкой панели моноклональных антител к линейно-срецифическим и дифференцировочным антигенам лимфоидных клеток. Примененные иммуноэнзимохимические методы позволили при обычной световой микроскопии идентифицировать происхождение и уровень дифференцировки патологических клеток.

В результате проведенных исследований у обследованных детей были выделены четыре варианта ОЛЛ В-клеточного происхождения: про-В (В-I): $CD34^{+/-}$, $HLA\text{-}DR^{+}$, $CD19^{+}$, $cyCD22^{+}$; ОЛЛ общего (common) (В-II) типа: $CD34^{+/-}$, $HLA\text{-}DR^{+}$, $CD19^{+}$, $cy/sCD22^{+}$, $CD10^{+}$; пре-В (В-III): $HLA\text{-}DR^{+}$, $CD22^{+}$, $CD10^{+/-}$, $CD20^{+}$, $cyIgM^{+}$; В-клеточный ОЛЛ (В-IV): $HLA\text{-}DR^{+}$, $CD19^{+}$, $CD10^{+/-}$, $CD22^{+}$, $CD20^{+}$, $sIgM^{+}$, $cy\kappa^{+}$ или $cy\lambda^{+}$.

Среди ОЛЛ Т-клеточного происхождения также были выделены четыре цитологических вариантов: про-Т ОЛЛ (Т-I): $HLA\text{-}DR^{+/-}$, $CD34^{+/-}$, $CD7^{+}$, $cyCD3^{+}$, $CD5^{+/-}$; пре-Т ОЛЛ (Т-II): $CD7^{+}$, $cy/sCD3^{+}$, $CD5^{+}$, $CD2^{+}$, $CD8^{+}$; Т-ОЛЛ с фенотипом кортикальных тимоцитов

(T-III): $CD7^+$, $CD3^+$, $CD5^+$, $CD2^+$, $CD1a^+$, $CD4/8^+$; Т-ОЛЛ из зрелых клеток (T-IV): $CD7^+$, $CD3^+$, $CD5^+$, $CD2^+$, $CD4^+$ или $CD8^+$.

Было выделено 8 цитологических вариантов ОМЛ (ОМЛ М0-М7) (табл.13.3).

Критическим в диагностике ОМЛ М0 было иммуноцитохимическое выявление миелопероксидазы с использованием моноклональных антител (мкАТ) и одновременное обнаружение на поверхностных мембранах экспрессии антигенов CD33, CD34, CD13, CD38, HLA-DR. Выделение ОМЛ М6 (острого эритролейкоза) проводилось на основе положительной реакции при выявлении гликофорина А, а ОМЛ М7 (острого мегакариобластного лейкоза) — на определении антигенов CD41 и CD61.

Большинство параметров ОЛ (соотношение ОЛЛ и ОМЛ, возрастная структура ОЛЛ, частота ОЛЛ В- и Т-клеточного происхождения, соотношение различных вариантов ОЛЛ В-клеточной природы, частота аберрантной экспрессии миелоидных антигенов на бластных клетках при ОЛЛ) было сопоставимо с соответствующими данными в большинстве стран Европы.

Среди ОЛЛ Т-клеточного происхождения было увеличено относительное содержание TI-ОЛЛ. При изучении ОМЛ у детей не обнаружен возрастной пик заболеваемости. Было отмечено увеличение относительного содержания вариантов ОМЛ М4 и ОМЛ М5 в общей структуре ОМЛ. Были выявлены также два случая ОМЛ М5а с атипичными низко дифференцированными бластными клетками.

Следует отметить, что В.Г. Бебешко, Д.А. Базыка, К.М. Бруслова [35, 36] в те же годы исследовали иммунофенотипические особенности

Таблица 13.3

**Частота различных цитологических вариантов ОЛЛ и ОМЛ у детей по данным Референтной лаборатории**

| **ОЛЛ (84,3%)** | | **ОМЛ (15,7%)** | |
|---|---|---|---|
| Цитологические варианты | | Цитологические варианты | |
| В-линейные (в целом) 87,7% | | ОМЛ М0 | 7% |
| L1 | 75,0% | ОМЛ М1 | 10,6% |
| L2 | 20,7% | ОМЛ М2 | 10,8% |
| L3 | 4,3% | ОМЛ М3 | 13,6% |
| Т-линейные (в целом) | 12,3% | ОМЛ М4 | 29,8% |
| L1 | 95,7% | ОМЛ М5 | 32% |
| L2 | 4,3% | ОМЛ М6 | 1% |
| | | ОМЛ М7 | 1,5% |

острых лимфобластных лейкозов у 147 детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Украины, у которых расчет доз облучения проводился в соответствии с данными «Общедозиметрической паспортизации населенных пунктов Украины, подвергшихся радиоактивному загрязнению после Чернобыльской аварии (Сб.6, 1997 г.)», и было установлено В-линейное происхождение лейкемических бластных клеток в 81,6% и Т-клеточное — в 18,3% случаев.

Нами были диагностированы также различные формы неходжкинских лимфом В- и Т-клеточного происхождения (табл. 13.4).

Распределение различных форм и вариантов неходжкинских лимфом, как и острых лейкозов, у детей в возрасте до 15 лет существенно не отличались от такового в Германии и Франции.

Нами был проведен также анализ структуры онкогематологических заболеваний в группе 227 детей, родившихся в 1986 и 1987 гг. Среди опухолей кроветворной и лимфоидной тканей отмечено несомненное преобладание острых лейкозов (75,9 и 72,2% в 1986 и 1987 гг. соответственно). ОЛЛ был диагностирован у 78,8% «ровесников» аварии, родившихся в 1986 году и у 74,7% детей, родившихся в 1987 году.

Бластные клетки у пациентов, родившихся в 1986 и 1987 гг., по морфологическим и иммунофенотипическим признакам не отличались от клеток, определявшихся в костном мозге и периферической крови у детей в других возрастных группах.

Отличительным признаком у детей данной категории было изменение соотношения основных форм лейкозов с увеличением относительного количества случаев ОМЛ (21,2 и 25,3% в 1986 году и 1987 годах соответственно), а также Т-клеточных ОЛЛ (19,4 и 19,5%), характеризующихся более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Частота хронического миелолейкоза составляла 0,9 и 1,1% соответственно.

Подобные же различия в структуре детских острых лейкозов по сравнению со странами Европы были отмечены в ранее проведенных

Таблица 13.4

**Частота различных форм и цитологических вариантов неходжкинских лимфом у детей (по данным Референтной лаборатории)**

| Нозологические формы | % |
|---|---|
| В-клеточная лимфобластная лимфома (L1 — 30%, L2 — 70%) | 20,0 |
| Лимфома Беркитта спорадического типа (L3) | 33,0 |
| Т-клеточная лимфобластная лимфома (L1 — 90%, L2 — 10%) | 40,0 |
| Другие | 7,0 |

исследованиях, касавшихся 247 детей с острыми лейкозами, жителей города Киева и Киевской области [37].

У детей преобладали острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) — 82,6% по материалам г. Киева и 81,7% — Киевской области. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) составляли соответственно 17,4 и 18,3%. У взрослых были диагностированы различные варианты ОМЛ — 71% у киевлян и 77% — у жителей Киевской области.

У обследованных детей были выделены 5 цитологических вариантов ОЛЛ В-клеточного происхождения (В-0 – В-IV) — ОЛЛ с фенотипом стволовой гемопоэтической клетки, пре-пре-В ОЛЛ, пре-В ОЛЛ, ОЛЛ «общего типа» и В-ОЛЛ; 4 — ОЛЛ Т-клеточного происхождения (Т-I – Т-IV) и 8 вариантов ОМЛ (ОМЛ М0-М7).

Результаты исследований указывают на некоторое изменение клеточного субстрата при лейкозной трансформации у жителей Киевского региона по сравнению с рядом стран Европы. Среди Т-ОЛЛ как у детей, так и у взрослых повышен удельный вес наименее дифференцированного Т-I варианта ОЛЛ, представленного трансформированными субкортикальными тимоцитами и костногомозговыми Т-клетками-предшественниками (51,6% и 82,6% соответственно). Среди ОМЛ у детей и взрослого населения Киевского региона, причем в большей степени у жителей г. Киева, более часто встречались М4 и М5 варианты ОМЛ, возникающие из клеток-предшественников типа КОЕ-ГМ и КОЕ-М и отличающихся крайне тяжелым течением: у детей ОМЛ М4 составляет 30,4% и ОМЛ М5 — 43,5% всех случаев ОМЛ; у взрослых — 38,2 и 23,3% соответственно.

Нами было также проанализировано распределение различных форм гемобластозов в младенческой группе (у детей в возрасте до одного года), у которых лейкозы, как известно, индуцируются пренатально на протяжении внутриутробного развития [9].

У детей с гемобластозами в возрасте до одного года отмечено повышенная частота ОМЛ (28,4%) и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (11,4%). Частота ОЛЛ Т- и В-клеточных вариантов была значительно ниже, чем у детей в возрасте 1–15 лет (табл. 13.5).

В последующие 2005–2009 гг. изменилось соотношение детей с различными формами онкологических и онкогематологических заболеваний, обследовавшихся в Референтной лаборатории ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (табл. 13.6) в связи с тем, что диагностику острых лейкозов у большинства детей начали проводить в больнице «ОХМАТДЕТ».

Исследование выполнялось нами в рамках проекта «My Child Matters», проводившегося под эгидой Международного противоракового союза (UICC) и Sanofi-Aventis и включало 225 пациентов с различными цитологическими вариантами острого лимфобластного лейкоза, 41 ре-

Таблица 13.5

**Частота различных форм гемобластозов у детей в возрасте 0–12 месяцев**

| Нозологические формы | % |
|---|---|
| Т-клеточные ОЛЛ (Т-I – Т-IV) | 3,4 |
| В-клеточные ОЛЛ (В-I – В-IV) | 42,2 |
| Острые миелобластные лейкозы (ОМЛ) | 28,4 |
| ОМЛ М0 | 4,5 |
| ОМЛ М1 | 1,16 |
| ОМЛ М3v | 1,1 |
| ОМЛ М4Eo | 2,3 |
| ОМЛ М5a | 15,9 |
| ОМЛ М6 | 1,1 |
| ОМЛ М7 | 2,3 |
| Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз | 11,4 |
| Неходжкинские лимфомы (В-лимфобластная, крупноклеточная, анаплатическая) | 5,7 |
| Лимфома Беркитта спорадического типа | 4,6 |
| Гистиоцитоз из клеток Лангерганса | 3,4 |

бенок с М0-М7 формами ОМЛ, 121 — с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, 168 — с нейробластомой, 90 — с рабдомиосаркомой эмбрионального и альвеолярного типа и другими формами новообразований (табл. 13.5; 13.6).

Деятельность Референтной лаборатории по выполнению проекта заслужила высокую оценку группы экспертов, представлявших UICC (Женева), IARC (Лион) и INCTR (Брюссель), отметивших высокий современный уровень применявшихся диагностических технологий (Lancet Oncol 2008; 9: 721-729).

Нами в 1994–1998 гг. была предпринята попытка выявить морфоцитохимические особенности острых лейкозов (ОЛ) у детей Житомирской области, одной из наиболее загрязненных радионуклидами территорий [38]. В этой области 3,7% населенных пунктов находятся в зоне обязательного отселения, 17,8% — в зоне гарантированного добровольного отселения, 21,6% — в зоне усиленного радиологического контроля. Дети, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения в течение первых лет после рождения и продолжающие проживать в загрязненных районах, а также родившиеся после Чернобыльской аварии от облученных родителей представляют собой группу риска. Пилотный

Таблица 13.6

**Число детей с опухолевыми заболеваниями, обследованными в Референтной лаборатории в 2006–2009 гг.**

| Нозологические формы | Общее число обследованных | | |
|---|---|---|---|
| | 2006 | 2007 | 2008–2009 |
| Острый лимфобластный лейкоз | 120 | 48 | 57 |
| Острый миелобластный лейкоз | 24 | 9 | 8 |
| Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, МДС | 7 | 7 | 9 |
| Неходжкинские лимфомы | 29 | 29 | 27 |
| Лимфома Ходжкина | 14 | 14 | 8 |
| Гистиоцитозы | 18 | 4 | 7 |
| Нейробластома | 46 | 45 | 77 |
| Рабдомиосаркома | 29 | 28 | 33 |
| Саркома Юинга, остеогенная саркома | 12 | 14 | 52 |
| Ангиогенная саркома | 6 | – | 1 |
| Тимома | 3 | – | – |
| Опухоль Вильмса | 4 | 2 | 10 |
| PNET | 2 | 2 | 15 |
| Опухоли ЦНС | 22 | 19 | 47 |
| Ретинобластома | – | – | 3 |
| Другие формы новообразований | 63 | 57 | 80 |
| **Всего** | **406** | **278** | **434** |

проект включал 31 ребенка (более 50% всех детей, заболевших в этот период) из Житомирской области.

Контрольную группу составляли 37 детей, больных острым лейкозов, родившихся и постоянно проживавших в Полтавской области (около 68% из числа всех заболевших ОЛ).

Диагноз заболевания устанавливали на основе клинических данных, результатов цитоморфологического, цитохимического изучения мазков крови и костного мозга (реакция на миелопероксидазу, кислую фосфатазу, кислую неспецифическую эстеразу, хлорацетатэстеразу, PAS-реакция), данных иммунофенотипирования.

У детей, проживающих на контролируемых территориях, загрязненных радионуклидам, по сравнению с контрольной группой детей из Полтавской области не было установлено значительных различий в

частоте основных форм ОЛ — ОЛЛ и ОМЛ, а также ОЛЛ Т- и В-клеточного происхождения, не выявлено каких-либо ранее не описанных цитоморфологических и цитохимических особенностей бластных клеток; не получены убедительные данные в пользу наличия гибридных или смешанных форм ОЛ.

Вместе с тем, заслуживает внимания фактор обнаружения у обследованных детей Житомирской области преобладания среди ОМЛ монобластного варианта — ОМЛ М5а. Еще одним отличительным признаком была частота обнаружения в пунктатах костного мозга стромальных клеток, дающих положительную реакцию при цитохимическом выявлении активности щелочной фосфатазы (ЩФ).

Было проведено иммунофенотипирование фракции ЩФ-положительных стромальных клеток костного мозга, выделенных в градиенте плотности перколла ($d$ = 1,005–1,006), с использованием панели мкАТ. ЩФ-положительные отросчатые клетки содержали виментин, не взаимодействовали с мкАТ к общелейкоцитарному антигену CD45, антигенам CD34, CD10, CD15, CD16 и другим дифференцировочным антигенам лейкоцитов.

По фенотипу и цитохимическим признакам (выраженная активность кислой фосфатазы и кислой неспецифической эстеразы) изученные стромальные клетки должны быть отнесены к остеогенным клеткам-предшественникам.

Логично предположить, что увеличение количества ЩФ-положительных стромальных клеток может быть следствием инкорпорации и накопления в костном мозге долгоживущих остеотропных радионуклидов, что влияет на клеточный состав и морфофункциональные особенности кроветворного микроокружения. Пролиферация ЩФ-позитивных остеогенных клеток-предшественников, сопровождающаяся синтезом и секрецией различных цитокинов, в свою очередь, может влиять на гемопоэтические клетки-предшественники, поддерживая пролиферацию одних и угнетая других. Активно пролиферирующие родоначальные кроветворные клетки имеют большую вероятность стать мишенью для действия факторов лейкемогенеза, включая и малые дозы ионизирующей радиации. Не исключено, что изменение состояния кроветворного микроокружения может способствовать пролиферации ранних клеток-предшественников, выбору дифференцировки в направлении моноцитопоэза и быть причиной установленной нами повышенной частоты ОМЛ М5а у детей Житомирской области.

Очевидно, что ионизирующая радиация действует на различного типа гемопоэтические клетки и клетки-предшественники по-разному. Возникновение отдельных форм лейкозов (ОМЛ, ОЛЛ и ХМЛ) в разной степени связано с действием радиации [14]. При использовании цитоморфологических и известных иммунофенотипических и молеку-

лярно-генетических маркеров лейкозы, ассоциированные с действием ионизирующей радиации, неотличимы от соответствующих форм заболеваний, возникающих спонтанно. Полученные нами данные свидетельствуют об определенных различиях в структуре острых лейкозов у детей города Киева и контролируемых областей Украины, относящихся к группе риска. Четкое выделение отдельных нозологических форм гемобластозов в соответствии с современными классификациями может служить основой для проведения эпидемиологических исследований с целью определения влияния радиации, связанной с аварией на ЧАЭС, на заболеваемость лейкозами детского населения.

**Острые лейкозы у детей — ровесников аварии на ЧАЭС**

Особое значение в изучении радиогенных лейкозов может иметь анализ различных форм заболевания у детей, родившихся в ранние сроки после аварии на ЧАЭС.

На протяжении 1998–2002 гг. в нашем отделе был проведен референтный анализ форм гемобластозов у детей, которые родились в 1986 году, составляли младшую возрастную группу (1–2 года) на момент аварии (дети 1984 и 1985 годов рождения (гг.р.), и тех, которые родились в 1987 году, то есть были подвержены комплексному действию всех неблагоприятных факторов окружающей среды, учитывая и действие чернобыльского радиационного фактора, в критический период своего развития — 0–2 года. По мнению онкогематологов, этот возрастной период является критическим, поскольку именно в этот период развития ребенка происходит физиологический момент переключения гемопоэза с лимфоидного (десткого) на миелоидный (взрослый) тип кроветворения и повышается спонтанная заболеваемость ОЛЛ (первый возрастной пик возникновения ОЛЛ).

В период проведенного нами исследования (с 1994 по 2000 год включительно) дети 1984–1987 гг.р. достигли следующего, очень ответственного периода развития — пубертатного и именно на этот возраст приходится второй пик спонтанной заболеваемости ОЛЛ.

Среди общего количества детей (4035), которые проходили лабораторно-диагностические исследования в РЛ на базе отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины с 1994 по 2000 гг., у детей 1984–1987 гг.р. было диагностировано 405 случаев онкогематологических заболеваний. В структуре злокачественных заболеваний крови и лимфоидных органов у детей 1984–1987 гг.р. мы отметили преобладание острых лейкозов (ОЛ) над другими формами гемобластозов (72,8% и 27,2% соответственно) (табл. 13.7).

В структуре гемобластозов у больных детей других годов рождения, по данным Референтной лаборатории, ОЛ наблюдали в 66,4% случав.

Таблица 13.7

**Структура онкогематологических заболеваний у детей 1984–1987 гг. рождения**

| Годы рождения | Число больных | Острые лейкозы (абс. ,%) | Другие формы гемобластозов (абс.,%) |
|---|---|---|---|
| 1984 | 81 | 53/65,4 | 28/34,6 |
| 1985 | 97 | 74/ 76,3 | 23/23,7 |
| 1986 | 112 | 85/75,9 | 27/24,1 |
| 1987 | 115 | 83/ 72,2 | 32/27,8 |
| Всего | 405 | 295/ 72,8 | 110/27,2 |

Среди ОЛ доминировали ОЛЛ (84,3%), а удельный вес ОМЛ составил 15,7%.

В структуре гемобластозов у детей 1984–1987 гг. рождения четко прослеживалось увеличение относительного количества случав ОМЛ по сравнению с группой больных детей, которые наблюдались в Референтной лаборатории. Увеличение более чем в 2 раза относительного количества случав ОМЛ наблюдалось нами у детей 1984 г.р. (табл. 13.8).

Известно, что у детей второй пик спонтанной заболеваемости ОЛЛ отмечают в возрастном диапазоне от 10 до 14 лет. По нашим данным, наибольшее количество случав ОЛЛ у детей 1984 г.р. наблюдалось в возрасте 12 и 16 лет; у детей 1985 г.р. — в 11 и 15 лет; у детей 1987 г.р. — в 10 и 13 лет. У детей 1986 г.р. такой зависимости от возраста не наблюдалось: мы отмечали рост относительного количества случав ОМЛ почти в 2,3 раза (с 12,5% до 28,5%) на протяжении 7 лет наблюдения. Что касается первого — «раннего пика» ОЛЛ у детей 1984–1987 гг.р. (который наблюдается в возрастном диапазоне 2–4 года), то статистические данные по частоте, формам (ОЛЛ или ОМЛ), вариантам (В- или Т-ОЛЛ) и иммунофенотипеским подвариантам острых лейкозов у детей

Таблица 13.8

**Частота (%) лимфоидных и миелоидных форм острых лейкозов у детей 1984–1987 гг. рождения**

| Формы острого лейкоза | 1984 г.р. | 1985 г.р. | 1986 г.р. | 1987 г.р. | В группе в целом |
|---|---|---|---|---|---|
| ОЛЛ | 66,0 | 77,0 | 78,8 | 74,7 | 74,1 |
| ОМЛ | 34,0 | 23,0 | 21,2 | 25,3 | 25,9 |

Украины до 1994 года были недостаточно документированы и в большинстве случаев четко не верифицированы.

Относительное количество больных с определенными вариантами ОЛЛ среди детей 1984–1987 гг.р. представлено в табл. 13.9.

У больных детей 1984–1987 гг.р. относительное количество случаев Т-ОЛЛ в 1,7 раза превышала аналогичный показатель у больных детей других годов рождения. По данным Референтной лаборатории этот показатель для Т-линейных ОЛЛ составил 12%, для В-линейных ОЛЛ — 88%. Наибольшее количество случаев Т-линейных ОЛЛ (23% от общего количества случаев ОЛЛ) мы отмечали у детей 1984 г.р. в сравнении с детьми 1985–1987 гг.р. Известно, что Т-линейный ОЛЛ характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, поэтому именно эта группа детей (1984 г.р.) требует постоянного наблюдения и наибольшего внимания для определения наиболее неблагоприятных вариантов и подвариантов ОЛЛ.

Среди иммунофенотипических подвариантов В-линейных ОЛЛ у детей 1984–1987 гг.р. преобладал подвариант В-ОЛЛ «общего» типа (или В-II ГЛЛ), вторым по частоте был подвариант В-ОЛЛ из клеток-предшественников — про-В ОЛЛ (табл.13.10).

При сопоставлении данных, касающихся относительного количества иммунофенотипических подвариантов В-ОЛЛ у детей 1984–1987 гг.р. с данными, полученными у больных детей других годов рождения, можно сделать вывод, что относительное количество определенных подвариантов ОЛЛ В-линейного происхождения менялось несущественно.

Среди иммунофенотипических подвариантов Т-линейных ОЛЛ у детей 1984–1987 гг.р. мы отметили преобладание пре-Т подварианта ОЛЛ (бластные клетки экспрессируют антигены HLA-DR, CD7, цитоплазматический CD3, CD2). Вторым по частоте был подвариант из кортикальных тимоцитов (к числу антигенов, которые экспрессируются на бластных клетках при Т-II ОЛЛ, добавляется экспрессия маркерного антигена кортикальных тимоцитов CDla) (табл.13.11).

Для бластных клеток при подвариантах Т-ОЛЛ, как и в случае В-линейных ОЛЛ, характерным был Ll морфологический тип клеток.

Таблица 13.9

**Число больных (%) с вариантами острого лимфобластного лейкоза среди детей 1984–1987 гг. рождения**

| Варианты острого лимфобластного лейкоза | 1984 г.р. | 1985 г.р. | 1986 г.р. | 1987 г.р. | В группе в целом |
|---|---|---|---|---|---|
| В-ОЛЛ | 77,0 | 80,7 | 80,6 | 80,6 | 79,7 |
| Т-ОЛЛ | 23,0 | 19,3 | 19,4 | 19,4 | 20,3 |

Таблица 13.10

**Относительное количество больных (%) с подвариантами В-ОЛЛ среди детей 1984–1987 гг. рождения**

| Годы рождения | Иммунофенотипические подварианты В-линейных ОЛЛ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **В-I (про-В ОЛЛ)** | **В-II («общего» типа)** | **В-III (пре-В-ОЛЛ)** | **В-IV (зрелый В-ОЛЛ)** |
| 1984 | 25,0 | 50,0 | 15,0 | 10,0 |
| 1985 | 29,6 | 48,1 | 14,8 | 7,5 |
| 1986 | 20,0 | 60,0 | 12,5 | 7,5 |
| 1987 | 28,0 | 52,0 | 16,0 | 4,0 |
| **В группе в целом** | **25,5** | **52,5** | **14,6** | **7,4** |

Таблица 13.11

**Относительное количество больных (%) с подвариантами Т-ОЛЛ среди детей 1984–1987 гг. рождения**

| Годы рождения | Иммунофенотипические подварианты Т-линейных ОЛЛ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Т-I (про-Т-ОЛЛ)** | **Т-II (пре-Т-ОЛЛ)** | **Т-III (кортикальний Т-ОЛЛ)** | **Т-IV (зрелый Т-ГЛЛ)** |
| 1984 | 0 | 67,0 | 33,0 | 0 |
| 1985 | 25,0 | 37,5 | 37,5 | 0 |
| 1986 | 20,0 | 40,0 | 20,0 | 20,0 |
| 1987 | 33,3 | 16,7 | 16,7 | 33,3 |
| **В группе в целом** | **19,5** | **40,2** | **26,8** | **18,3** |

В единичных случаях нами отмечена ассоциация между L2 типом бластов и пре-Т подвариантом ОЛЛ. По данным литературы, существование подобной ассоциации является фактором неблагоприятного прогноза заболевания [39].

Среди ОМЛ у детей 1984–1987 гг.р. наиболее часто диагностировали миеломонобластный острый лейкоз (М4-вариант по ФАБ-классификации), диагностика которого основывалась на данных морфоцитохимического исследования мазков периферической крови и костного мозга (табл. 13.12).

Иммунофенотипическая характеристика морфологически недифференцированных бластных клеток определяла принадлежность клеток

Таблица 13.12

**Варианты и подварианты острого миелобластного лейкоза у детей 1984–1987 гг. рождения**

| Варианты и подварианты ОМЛ | Число больных ОМЛ по годам рождения | | | | В целом (абс.,%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | |
| M0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M1 | 1 | 2 | 2 | 5 | 10/13,5 |
| M2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 8/10,8 |
| M3 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4/5,4 |
| M3v | 2 | 0 | 1 | 1 | 4/5,4 |
| M4 | 5 | 5 | 4 | 7 | 21/28,4 |
| M4эо | 2 | 3 | 3 | 2 | 10/13,5 |
| M5a | 4 | 4 | 1 | 3 | 12/16,2 |
| M5в | 1 | 1 | 2 | 0 | 4/5,4 |
| M6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1/1,4 |
| M7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Всего** | **18(24,3%)** | **17(23%)** | **18(24,3%)** | **21 (28,4%)** | **74(100%)** |

к определенной линии (гранулоцитарной, моноцитарной или эритроидной) миелоидного направления дифференцировки. В большинстве таких случаев мы диагностировали острый монобластный лейкоз без признаков дифференцировки бластных клеток — подвариант M5a ОМЛ.

У детей 1984–1987 гг.р. достаточно весомую долю в структуре гемобластозов занимали неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЛ) (в среднем по группе детей 1984–1987 гг.р. — 15%).

Среди других форм гемобластозов, у детей 1984–1987 гг.р. обращает на себя внимание выявление 8 случаев ХМЛ, причем наибольшее количество случаев ХМЛ мы отметили у детей 1984 г.р. Относительное количество случаев ХМЛ в структуре гемобластозов колебалось от 0,9% и 1% (у детей 1986 г.р. и 1985 г.р. соответственно) до 7,4% (у детей 1984 г.р.), что отличается от данных мировой статистики. Согласно последней, ХМЛ составляет в целом не более 3% в структуре гемобластозов в детской популяции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Sali D, Cardis E, Sztanyik L et al.** Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. Int J Cancer 1996: **67**: 343-352.
2. UNSCEAR. Sours and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 1994 Report, United National, New York, 1994.

3. **Sztanyik L.** Summary account of the Chernobyl accident. In: E. Cardis (ed.), Workshop on the long-term follow-up of the Chernobyl disaster. Athens: UICC-Hellenic Cancer Soc 1991; 173-181.
4. **Chobanova N, Bairakova A, Yagova A.** Epidemiological studies on oncohematological diseases in Bulgaria carried out after the Chernobyl accident. Intern J Radiat Med 2001; **3**: 27.
5. **Günay U, Meral A, Sevinir B.** Pediatric malignancies in Bursa, Turkey. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1996; **15** (2-4):263-5.
6. **Petridou E, Tri-chopoulos D, Dessypris N et al.** Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. Nature 1996; **382**: 352-253.
7. **Tulbure R, May C, Barbulescu E.** Childhood leukaemia in Romania and the Chernobyl accident. In: IRPA9. International Congress on Radiation Protection. Proceedings. Volume 2. Austria: Berger, 2006: 334-336.
8. **Grosche B, Irl C, Schoetzau A, Vansanten E.** Perinatal-mortality in Bavaria, Germany, after the Chernobyl reactor accident. Radiation Environ Biophys 1997; **36**, 129-136.
9. **Auvinen A, Hakama M, Arvela H et al.** Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland, 1976-92. Br Med J 1994; **309**: 151-154.
10. **Tondel M, Carlssson G, Lennart H et al.** Incidence of neoplasms in ages 0–19 years in parts of Sweden with high $^{137}$Cs fallout after the Chernobyl accident. Health Phys 1996; **71**: 947-950.
11. **Tondel M, Hjalmarsson P, Hardell L et al.** Increase of regional total cancer incidence in North Sweden due to the Chernobyl accident. J Epidemiol Community Health 2004; **58**: 1011-1016.
12. **Hjalmars U, Kulldorff M, Gustafsson G.** Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident. Swedish Child Leukaemia Group. BMJ. 1994 Jul 16; **309** (6948): 154-157.
13. **Steiner M, Burkart W, Grosche B et al.** Trend in infant leukaemia in West Germany in relation to *in utero* exposure due to Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 1998; **37**: 87-93.
14. **Wakeford R., Little MP, Kendall GM.** Risk of childhood leukemia after low-level exposure to ionizing radiation. Expert Rev Hematol 2010; **3** (3): 251-254.
15. **Mangano J.J.** Childhood leukaemia in US may have risen due to fallout from Chernobyl. Br Med J 1997; **314**: 1200.
16. **Parkin DM, Cardis E, Masuyer E et al.** Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). Europ J Cancer 1993; **29a**: 87-95.
17. **Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al.** Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: five year follow-up. J Cancer 1996; **73**: 1006-1012.
18. **Bebeshko VG, Bruslova EM, Klimenko VI et al.** Leukemia and lymphomas at population of Ukraine exposed to the chronic low dose irradiation. Low Doses of Ionizing Radiation Biological Effects and Regulatory Control. Vienna, IAEA 1997; 337-338.
19. **Ivanov EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP.** Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 1993; **35** (2): 75-80.
20. **Ivanov EP, Tolochko GV, Lazarev VS, Shuvaeva LP.** Child leukemia after Chernobyl. Nature 1993; **365**: 702.
21. **Ivanov EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP.** Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys 1998; **37**: 53-55.
22. **Netshai VV.** Epidemiology of several blood diseases in the Gomel area prior to and following the catastrophe in Chernobyl. Chernobyl, Ecology and Health 1996; **2**: 42-44.

23. **Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM.** Chernobyl related ionizing radiation exposure and cancer risk: an epidemiological rewiev. Lancet Oncol 2002; **3**: 269-279.
24. **Аксель ЕМ, Двойрин ВВ.** Злокачественные новообразования у детей в зоне аварии на ЧАЭС. В кн: I съезд онкологов СНГ, 1996; 621.
25. **Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar OY et al.** Patterns of acute leukaemia occurance among children in the Chernobyl region. Int J Epidemiol 2001; **30**: 125-129.
26. **Noshchenko AG, Zamostyan PV, Bondar OY, Drozdova VD.** Radiation induced leukemia risk among those ages 0–20 at the time of the Chernobyl accident a case-control study in the Ukraine. Int J Cancer 2002; **99**: 609-618.
27. **Noshchenko AG, Bondar OY, Drozdova VD et al.** Radiation induced leukaemia among children aged 0-5 years at the time of the Chernobyl accident. Int J Cancer 2010; **127** (2): 412-426.
28. **McCarthy PLJr, Paltiel O, Maslova E et al.** Histopathological verification of acute leukemia (AL) in the cohort of 463 post-Chernobyl patients from Belarus, Russia and Ukraine. Leuk Res 2004; **28**: 1273-1280.
29. **Moloney MC, Moysich KM, McCarthy PLJr et al.** Conduction multinational epidemiology research: challenges and lessons from Chernobyl. Environ Health A Global Access Sci Source 2004; **3**:12.
30. **Davis S, Day RW, Kopecky KJ et al.** Childhood leukaemia in Belarus, Russia and Ukraine following the Chernobyl power station accident: results from an international collaborative population-based case-control study. Int J Epidemiology 2006; **35**: 386-396.
31. **Гуселетова НВ, Паляничка ЛА.** Заболеваемость детского населения Украины гемобластозами. Арх онкологии 1996; **1**: 106-108.
32. **Palianychka LO.** Incidence of hematoblastoses in children of Chernobyl region. In: 10 years after ChNS incident. Sci Proc Ukr Res Inst Oncology Radiology. Kyiv 1997; 50-53.
33. **Дроздова ВД, Мороз ГИ, Киреева СС** и др. Дескриптивная эпидемиология лейкозов у детей на территориях Украины, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Экспер онкология 1996; **18**: 128-131.
34. **Мороз ГИ, Дроздова ВД, Киреева СС.** Лейкемии у детей г. Киева после катастрофы на Чернобыльской АЭС. Экспер онкология, 1999; **21**: 157-159.
35. **Бебешко ВГ, Базика АД, Бруслова КМ. та ін.** Клініко-лабораторні та імунофенотипові особливості гострих лімфобластних лейкемій у дітей, що проживають на забруднених радіонуклідами територіях. Укр журнал гематол трансфузіол 2003; **5** (3): 20-24.
36. **Бебешко ВГ, Бруслова ЕМ, Базыка АД и др.** Механизмы развития анемий у детей с лейкемиями, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. Укр журнал гематол трансфузиол 2001; **1**: 6-10.
37. **Gluzman DF, Abramenko IV, Sklyarenko LM et al.** Leukaemia in children from city of Kiev and Kiev region after Chernobyl NPP catastrophe. Pediatr Hematology Oncology 1999; **16**: 1-6.
38. **Абраменко ИВ, Глузман ДФ, Надгорная ВА. и др.** Морфоцитохимические особенности острых лейкозов у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях Житомирской области. Онкология 1991; **1**: 29-35.
39. **Pullen J, Shuster JJ, Link M et al.** Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study . Leukemia 1999; **13** (11): 1696-1707.

Глава 14

# К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ ГЕМОБЛАСТОЗОВ У ЖИТЕЛЕЙ РЕГИОНОВ УКРАИНЫ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЗАГРЯЗНЕНИЯ РАДИОНУКЛИДАМИ

26 апреля 1986 года в Украине на Чернобыльской атомной электростанции произошла крупнейшая авария, в результате которой обширные территории нашей страны и сопредельных европейских государств были подвергнуты загрязнению продуктами радиоактивного выброса, что повлекло за собой дополнительное облучение больших групп населения. За истекшие десятилетия ведущими организациями атомной энергетики была дана детальная характеристика спектра радионуклидов чернобыльского выброса, их объема и распространения в окружающей среде. Согласно Национальных отчетов Украины и данных Чернобыльского форума [1–3], общий объем выброса радиоактивных веществ по состоянию на 26 апреля 1986 г. был равен 14 ЭБк ($10^{18}$ Бк). Большую часть выброса составляли короткоживущие радионуклиды, которые обусловливали высокие мощности действия ионизирующей радиации в первые часы и сутки после взрыва реактора. В атмосферу поступило значительное количество $^{131}$I — 1,8 ЭБк. Долгоживущие радионуклиды были выброшены в меньшем объеме: $^{137}$Cs и другие изотопы цезия — 0,085 ЭБк, $^{90}$Sr — 0,01 ЭБк и изотопы плутония — 0,003 ЭБк.

На распространение радионуклидов по земной поверхности оказывало влияние направление ветра, а также выпадение природных осадков [4]. Первый поток радиоактивности (радиоактивное облако) разделился на западное и северное направления. Города Припять и Чернобыль оказались между этими потоками, что значительно снизило возможную мощность радиационного воздействия на население указанных городов в первый послеаварийный период. До эвакуации мощность облучения в Припяти не превышала нескольких мР/ч, в Чернобыле в период эвакуации (май 1986 г.) — 10–20 мР/ч, в то время как в области «рыжего леса» уровни радиационных полей достигали 100 Р/ч.

29 апреля 1986 г. направление ветра изменилось на южное, и радиоактивное облако двинулось в сторону Киева, захватив Киевскую и Черкасскую области. К этому времени интенсивность радиоактивных выбросов из реактора снизилась в 4,6 раза (с 12 МКи 26.04.86 г. до 2,6 МКи 29.04.86 г.). После 02.05.1986 г. мощность выбросов вновь возросла и повышалась до 06.05.1986 г. с 4,0 до 8,0 МКи, направление ветра изменилось на юго-западное, а затем на северо-западное и северное. В результате выпадения радиоактивных осадков в ранний послеаварийный период сформировались три основных следа: северный, западный и южный, имеющие специфические особенности радионуклидного спектра.

Выброшенные в атмосферу радионуклиды поднялись на значительную высоту и циркулировали с воздушными массами над северным полушарием планеты в течение нескольких недель, что привело к глобальным масштабам загрязнения, а выпавшие осадки и особенности природных ландшафтов территорий, в свою очередь, обусловили пятнистость радионуклидных выпадений. В результате аварии на ЧАЭС около 48 400 км$^2$ территории Украины, на которой проживало около 1,5 миллионов человек (преимущественно сельское население), было загрязнено $^{137}$Cs с активностью, превышающей 37 кБк/м$^2$.

С целью снижения последствий облучения людей в 1991 г. была разработана «Концепция годовой суммарной эффективной дозы облучения населения», основные положения которой были включены в Законы Украины № 791а-XII «Про правовой режим территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению в результате Чернобыльской катастрофы» и № 796-XII «Про статус и социальную защиту граждан, которые пострадали вследствие Чернобыльской катастрофы». За основу этой концепции было принято, что для критической группы населения (дети 1986 г. рождения) величина эффективной дозы облучения, обусловленного Чернобыльской катастрофой, не должна превышать 1,0 мЗв в год и не более 70 мЗв в течение всей жизни (сверх дозы, которую население получало в доаварийный период). Плотность радионуклидного загрязнения территорий принималась, как временный критерий. Были выделены следующие территориальные зоны радиоактивного загрязнения (табл. 14.1).

Исходя из этого положения в Дополнении 1 Постановления Кабинета Министров Украины №106 от 23 июля 1991 г. был представлен перечень 2172 населенных пунктов 12 областей Украины, официально отнесенных к одной из перечисленных зон радиоактивного загрязнения.

Основными видами радиационного воздействия на население после аварии на ЧАЭС являются: внешнее облучение при действии выпавших на поверхность радионуклидов и внутреннее, обусловленное распадом инкорпорированных радионуклидов, поступивших ингаляционным

Таблица 14.1

**Зоны радиоактивного загрязнения территорий Украины [2]**

| Территориальные зоны | Плотность выпадения радионуклидов на почве, кБк/м$^2$ | | | Эффективная доза, мЗв/г |
|---|---|---|---|---|
| | Радиоцезий | Радиостронций | Плутоний | |
| Зона обязательного отселения | >555 | >111 | >3,7 | >5 |
| Зона гарантированного добровольного отселения | 185–555 | 5,5–111 | 0,37–3,7 | >1 |
| Зона усиленного радиологического контроля | 37–185 | 0,74–5,5 | 0,18–0,37 | >0,5 |

или пероральным путем (с пищей и водой). Первоначальная высокая мощность облучения была обусловлена радионуклидами с коротким периодом полураспада и радиоактивным йодом.

В дальнейшем основными дозосоставляющими чернобыльского выброса явились $\beta$-излучающие радионуклиды цезия и стронция ($^{134}$Cs, $^{137}$Cs, $^{90}$Sr + $^{90}$Y). Обладая относительно длительным периодом полураспада (около 30 лет) они накапливаются в атмосфере и биосфере и несут реальную угрозу для здоровья человека. Высокая биологическая активность указанных изотопов обусловлена их тропностью к тканям организма млекопитающих и человека. Поступая с водой и пищевыми продуктами, цезий равномерно распределяется по мягким тканям, а стронций накапливается в костной ткани, конкурируя с кальцием за включение в кристаллическую решетку оксиаппатита в кости. Кроме данных радионуклидов, следует также отметить наличие в спектре Чернобыльского выброса таких радионуклидов, как $^{239}$Pu, $^{241}$Pu, $^{241}$Am. Основная опасность для костномозгового кроветворения этих радионуклидов, являющихся чистыми альфа-излучателями с энергией частиц близкой к 5 МэВ и пробегом в жидкой фазе 250μ, состоит в том, что они накапливаются у эндостальной поверхности кости и могут облучать непосредственно как пул стволовых кроветворных клеток и клетки стромального микроокружения, так и всю толщину миелоидной ткани [5].

Наибольший уровень загрязнения почвы $^{90}$Sr в 1986 г. наблюдался в Киевской области, площадь загрязнения составила 27,6 тыс. км$^2$ (95,5% общей территории — от < 2 до более 1480 кБк/м$^2$), в Житомирской области общая площадь загрязнения составила 19,0 тыс. км$^2$ (63,5% общей территории — от < 2 до 185 кБк/м$^2$), в Черниговской области — 15,7 тыс. км$^2$ (49% общей территории — от < 2 до 40 кБк/м$^2$), в Ровенской области — 7,4 тыс. км$^2$ (36,8% общей территории — < 2 до 20 кБк/м$^2$) [1].

Наиболее высокий уровень загрязнения $^{238+239+240}$Pu в 1986 г. наблюдался в Киевской области (общая площадь загрязнения составила 23 тыс. км$^2$, 79,6% общей территории; от 0,04 до более 20 мКи/км$^2$). В Житомирской области площадь загрязнения составила 13,7 тыс. км$^2$ (45,8% общей территории, от 0,04 до 4 мКи/км$^2$), в Черниговской области — 10,3 тыс. км$^2$ (32,3% общей площади, от 0,04 до 4 мКи/км$^2$), в Ровенской области — 2,2 тыс. км$^2$ (0,9 % общей площади, от 0,04 до 0,2 мКи/км$^2$) [1].

При оценке эффектов радиационного воздействия на население после аварии на ЧАЭС большинство исследователей испытывает трудности в связи со сложностями дозового сопровождения. В своей работе мы использовали данные, опубликованные в Национальном докладе МЧС Украины и Всеукраинского НИИ защиты населения от чрезвычайных ситуаций техногенного и природного характера «25 лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего» (2011 г.) [2] Поскольку далеко не у всех людей проводились непосредственные измерения радиоактивности на специальных счетчиках излучений человека, было проведено моделирование процессов миграции основных дозосоставляющих радионуклидов Чернобыльского выброса по трофическим цепям, которые традиционно используются для ретроспективного анализа, прогноза уровней и кинетики радиационного загрязнения окружающей среды (в том числе продуктов питания), а также доз облучения населения, которое употребляет эти продукты.

На основе рассчета доли внешнего и внутреннего облучения у населения, проживающего на территориях с различным уровнем радиоактивного загрязнения, были получены популяционно-взвешенные эффективные дозы (ПВД) суммарного облучения всего тела человека. Величина дозы была выражена в мЗв.

На основании паспортизации населенных пунктов на территории Украины выделены 12 областей (табл. 14.2), в которых имеются регионы с относительно высокими уровнями радионуклидного загрязнения почвы, эффективная эквивалентная поглощенная доза в этих областях за 25 лет составляет 1,22–6,72 мЗв (наибольшие дозы на человека отмечаются в Волынской, Киевской, Житомирской и Ровенской областях). В относительно чистых областях средняя поглощенная доза от внешнего и внутреннего облучения за 25 лет была меньше 1,0 мЗв (хотя есть области, в которых население получило более 1 мЗв). Разделение областей Украины на радиационно загрязненные и условно чистые мы и взяли за основу для анализа и трактовки эффектов действия малых доз радиации на частоту возникновения различных форм онкогематологических заболеваний.

Миграция радионуклидов в окружающей среде обусловлена действием двух противоположных групп факторов. К первым относятся процессы самоочистки почвы благодаря стоку, смыву, факторам, регу-

Таблица 14.2

**Области Украины с высоким уровнем загрязнения почвы радионуклидами, популяционно-взвешенная доза (ПВД) облучения населения, мЗв [2]**

| Области | Количество населенных пунктов, отнесенных к зонам РЗ | ПВД (1986 г.), мЗв | ПВД (1987–1996 гг.), мЗв | ПВД (1997–2011 гг.), мЗв |
|---|---|---|---|---|
| Хмельницкая | 9 | 0,59 | 0,43 | 0,20 |
| Тернопольская | 10 | 0,63 | 0,54 | 0,23 |
| Сумская | 11 | 0,67 | 0,53 | 0,25 |
| Черниговская | 253 | 0,77 | 0,79 | 0,34 |
| Винницкая | 89 | 1,02 | 0,61 | 0,30 |
| Ивано-Франковская | 5 | 1,01 | 0,70 | 0,31 |
| Черновицкая | 14 | 1,45 | 0,88 | 0,43 |
| Черкасская | 103 | 1,63 | 0,95 | 0,49 |
| Волынская | 166 | 0,72 | 2,34 | 0,81 |
| Киевская | 560 | 1,96 | 1,86 | 0,94 |
| Житомирская | 734 | 1,96 | 2,91 | 1,32 |
| Ровенская | 339 | 1,48 | 3,77 | 1,47 |

лирующим кислотность почвы и др. параметрам, способствующим переходу радионуклидов в подвижные формы. Ко второй группе относятся факторы, удерживающие радионуклиды на месте выпадения (наличие в почве пород гумуса, глинистых минералов и др., ландшафтно-геохимические и биогеохимические барьеры) [4]. Благодаря естественным процессам распада радионуклидов и их миграции в окружающей среде постепенно будет уменьшаться количество населенных пунктов, которые по дозовым критериям относились к одной из контролируемых зон загрязнения. Однако это не исключает необходимости мониторинга заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе и опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, разных когорт населения на этих территориях (включая потомков родителей, проживавших там постоянно).

Медицинские последствия аварии на ЧАЭС изучаются на протяжении трех десятилетий [6–8]. Однако окончательные выводы о связи между этой катастрофой и возникновением злокачественных заболеваний у населения Украины (за исключением рака щитовидной железы) пока не сделаны. Недостаточно высоким остается уровень диагностики

злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани, что приводит к их заниженному учету и не позволяет точно определить основные нозологические формы этих заболеваний. Это также препятствует проведению исследований по установлению связи между облучением, особенно длительным действием малых доз радиации, и возникновением лейкозов и других форм гемобластозов.

Связь между радиационным облучением и лейкозами установлена в эксперименте и подтверждена данными эпидемиологических исследований. Но и доныне остаются неизвестными маркеры радиационно-ассоциированных лейкозов. Безусловно, необходимо изучение фенотипических и генотипических особенностей лейкемических клеток, которые могли бы быть характерными именно для радиогенных лейкозов. Исследование указанных признаков в бластных клетках больных лейкозами, проживающих на территориях с остаточным радиационным загрязнением (радиационно-загрязненных, РЗ), в сопоставлении с подобными у больных из относительно незагрязненных (условно-чистых, УЧ) территорий может оказаться важным для определения возможных отличий молекулярно-генетического профиля лейкемических клеток с учетом влияния радиационной компоненты на механизмы лейкемогенеза.

Возможность возникновения различных форм острых и хронических лейкозов, имеющая стохастический характер, вероятно, определяется видом радиации, равномерностью облучения, мощностью и величиной поглощенной дозы при одноразовом или длительном действии, распределением радионуклидов в костном мозге и других тканях. Немаловажное значение при этом имеют также пол, возраст пострадавших в момент облучения, пролиферативная активность клеток-мишеней и действие модифицирующих факторов.

Важность изучения онкогематологических последствий катастрофы, связанных преимущественно с действием малых доз радиации, определяется и тем, что в Украине радиоактивное загрязнение, связанное с аварией на ЧАЭС, охватило 12 областей, 73 района, 2293 населенных пункта. Общая численность потерпевшего в результате аварии населения, по данным на 1 января 2011 года, составляла 2 254 471 лица, в том числе, 498 409 детей и 260 807 участников ликвидации последствий аварии [2, 9]. Суммарная средняя доза облучения (в основном внутреннего) у жителей территорий, загрязненных цезием-137 и долгоживущими радионуклидами (стронций-90, плутоний-239 и америций-241) и в настоящее время составляет свыше 0,5 мЗв за год. Всего на загрязненных радионуклидами территориях Украины, Республики Беларусь и Российской Федерации, по данным на 2005 г., проживало приблизительно 5 миллионов человек со средней дозой облучения 10 мЗв. Около 270 000 из них проживали в зонах, где средний уровень загрязнения превышал 555 кБк/м$^2$, средняя доза облучения составляла 50 мЗв.

За послеаварийный период (1986–2007 гг.) реализовано около 80% дозы за всю жизнь для населения загрязненных зон [8]. Основными дозообразующими радионуклидами на протяжении следующих лет будут оставаться цезий-137 и стронций-90. Значительную часть облучения в настоящее время составляет внутреннее облучение за счет употребления продуктов питания.

При изучении эффектов облучения следует учитывать, что речь идет о малых дозах радиации, полученных людьми разного пола, в разных возрастных группах, с разной степенью радиочувствительности в течение длительного времени при низкой мощности облучения. Вероятность возникновения злокачественных новообразований системы крови во многом предопределена нестабильностью генома у некоторых людей, ускоренным накоплением стабильных аберраций хромосом, влиянием семейно-наследственных факторов, дисбалансом реакций клеточного и гуморального иммунитета [10]. Для оценки лейкемогенного действия радиации чрезвычайно важно знание индивидуальных доз облучения, определенных с помощью биологической дозиметрии, или новых чрезвычайно дорогих методов реконструктивной дозиметрии. Методы дескриптивной эпидемиологии, которые преимущественно применяются в настоящее время для выявления разных форм гемобластозов в группах, которые попали под действие облучения, должны дополняться результатами современных аналитических эпидемиологических исследований (типа случай-контроль) и данными молекулярно-эпидемиологического анализа.

В этой связи уместно сослаться на проведенные по инициативе Международного агентства по изучению рака масштабные эпидемиологические исследования лейкозов и лимфом у 60 млн. детей из 18 стран Европы в связи с действием ионизирующей радиации после аварии на ЧАЭС. Согласно опубликованным в 1993 г. результатам, прогнозировалось увеличение риска возникновения гемобластозов у детей в большинстве стран Европы на 0,8%, в Республике Беларусь — на 5,8% и несколько меньше в России [11, 12]. Онкогематологи Украины, к сожалению, участия в этих исследованиях не принимали.

Согласно результатам, полученным в рамках Франко-Немецкой Чернобыльской инициативы, за период 1986–1998 гг. не было зарегистрировано эксцесса лейкозов среди жителей загрязненных радионуклидами территорий Украины. В то же время в исследованиях по типу случай-контроль, которые были осуществлены отечественными специалистами [13], был установлен повышенный риск возникновения радиационно-индуцированных лейкозов, особенно острого лимфобластного лейкоза, у жителей наиболее загрязненных территорий Украины, возраст которых колебался от 0 до 20 лет, при аккумулированной дозе на костный мозг 4,5 мЗв. Повышение заболеваемости детского населения

после аварии на ЧАЭС было отмечено в Республике Беларусь, Греции и Западной Германии.

Результаты исследований, проведенных нами, могут быть учтены при проведении современных аналитических эпидемиологических наблюдений и для ответа на главный вопрос — на самом ли деле в определенные сроки после аварии на ЧАЭС наблюдается рост удельного веса различных форм радиогенных онкогематологических заболеваний. Они могут быть использованы также для дополнения соответствующих разделов и усовершенствования Национального канцер-регистра Украины на новом этапе организации противораковой борьбы. Полученные данные можно будет сравнивать с материалами долгосрочных исследований онкогематологических последствий взрывов в Хиросиме и Нагасаки для выяснения механизмов радиационного лейкемогенеза. Предполагается, что при выполнении работы будет осуществлена уточненная цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика тех или иных форм гемобластозов у больных разных по уровню радионуклидного загрязнения регионов Украины с целью определения удельного веса отдельных нозологических форм в общей структуре онкогематологических заболеваний.

При выполнении работы предполагается использовать массив архивных данных по уточненной диагностике гемобластозов у жителей разных областей Украины (1986–2014 гг.), который будет дополнен текущими данными по верификации онкогематологических заболеваний за последующие три года (2015–2017 гг.). На основе этого будет создана электронная база больных с онкогематологическими заболеваниями, выявленными в разные сроки после аварии на ЧАЭС.

Первичная и уточненная диагностика форм онкогематологических заболеваний у населения разных по уровню радиоактивного загрязнения областей Украины осуществляется нами в соответствии с критериями современной классификации ВОЗ (2008 г.) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей.

Анализ данных Национального канцер-регистра Украины [14–21] о заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в Украине демонстрирует тенденцию к их постепенному росту — с 14,8 (1991–1997 гг.) до 17,65 (2010–2012 гг.) (табл. 14.3).

В 1991–1997 гг. грубые показатели заболеваемости у мужчин и женщин в загрязненных радионуклидами регионах составляли 15,27±0,18 (17970 больных) и в условно чистых — 14,24±0,26 (31584 больных). В 2010–2012 гг. показатели заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной тканей составили 18,27±0,24 на 100 тыс. населения в РЗ областях (7897 больных) и 17,5±0,29 — в УЧ (13396 больных). Среднее число больных РЗ и УЧ областей в год за данные временные периоды оставалось практически одинаковым (2567 и 2632 случаев заболеваний в РЗ областях и 4512 и 4465 — в УЧ).

Таблица 14.3

**Динамика заболеваемости гемобластозами в Украине**

| Время проведения исследования | Частота опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (на 100 тыс. населения) |
|---|---|
| 1991–1997 гг. | 14,80±0,13 |
| 1998–2000 гг. | 15,67±0,09 |
| 2001–2003 гг. | 15,83±0,15 |
| 2004–2006 гг. | 16,30±0,12 |
| 2007–2009 гг. | 16,57±0,09 |
| 2010–2012 гг. | 17,65±0,39 |

Для проведения анализа структуры онкогематологических заболеваний у больных, обследуемых в Референтной лаборатории, мы разработали унифицированный классификатор, который включает наиболее значимую информацию относительно каждого больного с онкогематологическим заболеванием. Классификатор включает разделы, представленные в табл. 14.4.

Таблица 14.4

**Разделы классификатора для анализа структуры онкогематологических заболеваний в загрязненных и незагрязненных радионуклидами регионах Украины**

| |
|---|
| 1. Регистрационный номер (согласно журнала регистрации больных) |
| 2. Фамилия, имя, отчество пациента |
| 3. Пол |
| 4. Возраст больного на момент исследования |
| 5. Дата/месяц/год рождения (из направлений, индивидуальных карточек больных) |
| 6. Возраст больного на момент аварии на ЧАЭС (для определения возрастной группы) |
| 7. Цифровой код региона проживания (1–12 — для радиационно-загрязненных областей Украины, 0 — для условно чистых регионов Украины) |
| 8. Предварительный диагноз (согласно клинико-гематологических данных) |
| 9. Заключительный диагноз согласно критериям классификации ВОЗ (2008) |
| 10. Группа заболевания по классификации ВОЗ (2008) и Международной классификации болезней ICD-10 2016 г. (текущая версия) |
| 11. Примечания (первичное обращение больного или повторное, прием лекарственных средств, наличие в анамнезе онкопатологии, курсов полихимиотерапии или лучевой терапии) |
| 12. Данные цитоморфологического, цитохимического, иммуноцитохимического исследований |

Анализ структуры онкогематологических заболеваний у населения радиоактивно-загрязненных и условно чистых областей Украины осуществляется за следующие временные промежутки после аварии на ЧАЭС: 1986–1990 гг., 1991–1995 гг., 1996–2000 гг., 2001–2005 гг., 2006–2010 гг., 2011–2015 гг.

Больные с онкогематологическими заболеваниями представляют почти все регионы Украины, среди них половина — это радиоактивно-загрязненные (РЗ) области. Перечень официально признанных РЗ и условно-чистых (УЧ) областей Украины с указанием суммарной дозы облучения за счет дополнительного (сверх доаварийного уровня) воздействия ионизирующей радиации приведен в табл. 14.5.

Значительная часть обследуемых нами больных поступает из гематологических отделений № 1 и № 2 Киевской городской больницы № 9 и Киевского областного онкологического диспансера. В этой связи важно отметить, что в Киевской области более 50% районов отнесены к зоне радиационного загрязнения после аварии на ЧАЭС, среди них такие, как Полесский, Белоцерковский, Васильковский, Иванковский, Ракитнянский, Таращанский, Богуславский, Бородянский, Вышгород-

Таблица 14.5

**Радиационно-загрязненные и условно-чистые области Украины и соответствующие им суммарные популяционно-взвешенные дозы (ПВД) за 1986–2011 гг.** [2]

| Условно чистые области Украины | ПВД, мЗв (1986–2011 гг.) | Радиационно-загрязненные области Украины | ПВД, мЗв (1986–2011 гг.) |
|---|---|---|---|
| Херсонская | 0,46 | Хмельницкая | 1,22 |
| Запорожская | 0,52 | Тернопольская | 1,40 |
| Львовская | 0,58 | Сумская | 1,45 |
| Днепропетровская | 0,65 | г. Киев | 1,86 |
| АР Крым | 0,72 | Черниговская | 1,90 |
| Николаевская | 0,74 | Винницкая | 1,93 |
| Закарпатская | 0,80 | Ивано-Франковская | 2,03 |
| Харьковская | 1,03 | Черновицкая | 2,75 |
| Полтавская | 1,04 | Черкасская | 3,07 |
| Одесская | 1,07 | Волынская | 3,86 |
| Кировоградская | 1,18 | Киевская | 4,76 |
| Донецкая | 1,32 | Житомирская | 6,19 |
| Луганская | 1,75 | Ровенская | 6,72 |

ский, Кагарлыцкий, Макаровский, Обуховский, Сквирский, Ставищанский.

Из предоставленных в Национальном канцер-регистре Украины (НКРУ) [21] больных с онкогематологическими заболеваниями более чем у 30% окончательный диагноз был установлен в Референтной лаборатории нашего Института ( почти у 34% — с различными формами острых и хронических лейкозов, у 21%, — с множественной миеломой, 19% — с неходжкинскими лимфомами в стадии лейкемизации) (табл. 14.6).

Таблица 14.6

**Количество больных с онкогематологическими заболеваниями (данные Национального канцер-регистра Украины [21]) и обследованных в Отделе иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого, 2011–2014 гг.**

| Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей | Годы исследования | Данные НКРУ [18] | Данные Отдела имммуноцитохимии и онкогематологии |
|---|---|---|---|
| | | | количество больных, (%) |
| Все онкогематологические заболевания | 2011<br>2012<br>2013<br>2014 | 8172<br>8454<br>7879<br>7169* | 1644 **(21,06 %)**<br>1939 **(22,93 %)**<br>1887 **(23,95 %)**<br>2180 **(30,41 %)** |
| Лейкозы | 2011<br>2012<br>2013<br>2014 | 3728<br>3903<br>3614<br>3249* | 1196 **(32,00 %)**<br>1262 **(32,33 %)**<br>1174 **(32,48 %)**<br>1089 **(33,85 %)** |
| Неходжкинские злокачественные лимфомы | 2011<br>2012<br>2013<br>2014 | 2465<br>2571<br>2333<br>2242* | 257 **(10,50 %)**<br>369 **(14,35 %)**<br>395 **(16,93 %)**<br>430 **(19,18 %)** |
| Множественная миелома | 2011<br>2012<br>2013<br>2014 | 791<br>804<br>858<br>781* | 91 **(11,50 %)**<br>141 **(18,34 %)**<br>113 **(13,17 %)**<br>166 **(21,25 %)** |
| Количество проведенных за год исследований | 2011<br>2012<br>2013<br>2014 | | 5618<br>6283<br>6646<br>6564 |

*НКРУ не включает данные по Луганской области и г. Севастополю.

По данным НКРУ, показатели заболеваемости гемобластозами в Украине в течение последних 20-ти лет выросли (с 14,7 в 1991 г. до 18,7 на 100 тыс. населения в 2012 г.), соответственно выросло и абсолютное число впервые выявленных больных (с 7624 до 8454).

В НКРУ в течение многих лет приводились данные по «Лейкемиям» без выделения отдельных форм заболевания. Лишь с 2002 года в Бюллетене НКРУ представлены также данные о заболеваемости различных возрастных групп населения миелоидными и лимфоидными формами лейкозов (без подразделения их на острые и хронические лейкозы и детализации заболеваемости у больных по областям Украины).

В целом, в последние годы отмечается рост грубых показателей заболеваемости миелоидными лейкозами у мужчин и женщин. Заболеваемость лимфоидными лейкозами на протяжении многих лет остается практически стабильной.

Мы полагаем, что объединенная в НКРУ группа «Лейкемии» должна быть детализирована с учетом форм заболевания. Нельзя объединять все лейкозы (острые, хронические, лимфоидные, миелоидные) в одну категорию, поскольку по своей природе это разные заболевания, для лечения которых используются различные протоколы. В своей работе мы пытаемся анализировать данные, учитывать специфику распределения отдельных форм лейкозов среди населения Украины в зависимости от радиоэкологической обстановки в местах проживания больных и срока возникновения заболевания с момента аварии на ЧАЭС.

Предварительный анализ наших данных демонстрирует увеличение числа обследуемых больных с различными формами острых лейкозов (ОМЛ, ОЛЛ) и ХЛЛ, особенно на протяжении последней пятилетки (рис. 14.1). Согласимся, что наши данные, касающиеся частоты ОЛЛ, ОМЛ, В-ХЛЛ и ХМЛ, являются выборочными (зависящими от направления больных для уточнения диагноза из различных медицинских учреждений) и могут быть объяснены не столько показателями заболеваемости лейкозами в целом, сколько возрастной структурой больных, которые впервые обследуются в нашей лаборатории. Это, как правило, взрослые больные разного пола и возраста. Однако значительный массив накопленного материала, по нашему мнению, позволяет провести исследование изменений в общей структуре гемобластозов в послеаварийный период и возможной связи возникновения заболевания с влиянием радиационного фактора, учитывая место проживания больного и возраст на момент аварии на ЧАЭС.

При изучении структуры (процентного распределения) различных форм лейкозов у больных через 25–28 лет после аварии выявлено увеличение частоты хронического лимфолейкоза в РЗ областях как у мужчин, так и у женщин. Удельный вес ОМЛ в загрязненных и не загрязненных радионуклидами регионах был приблизительно одинаковым.

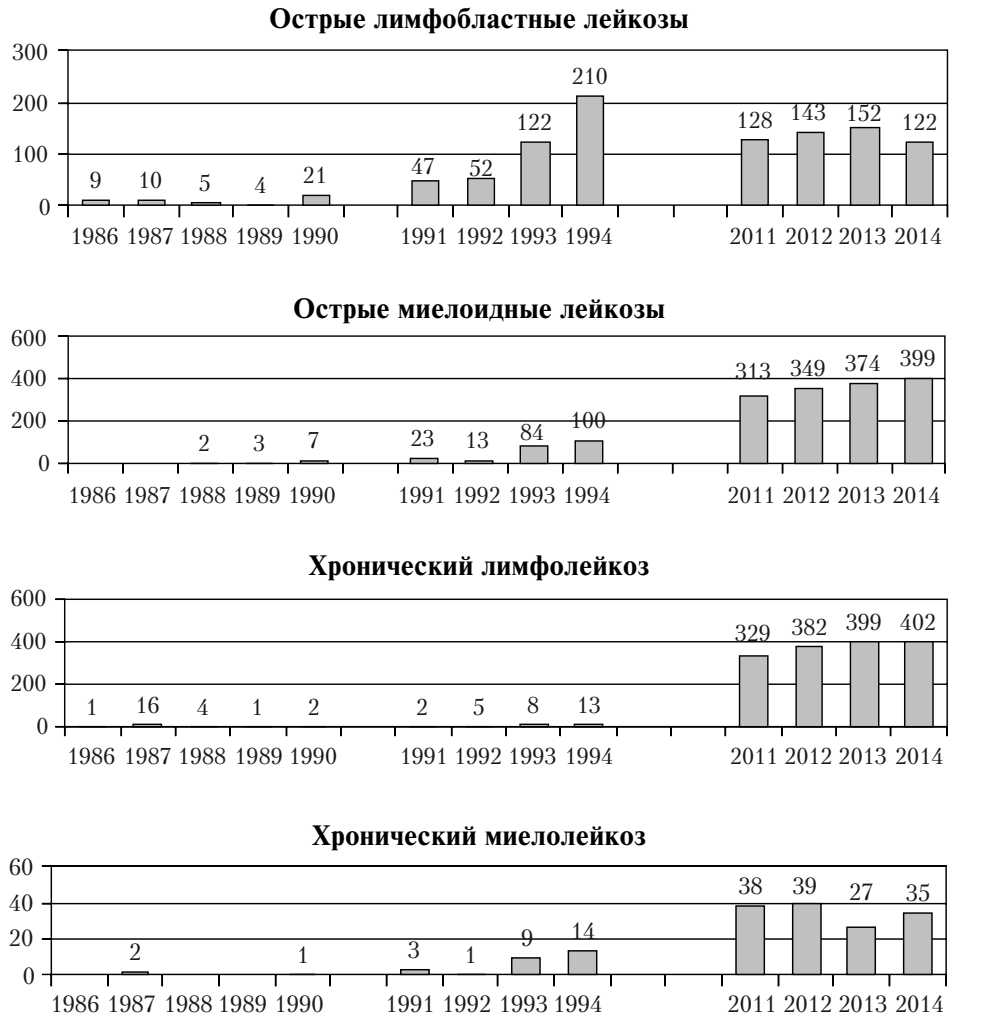



**Рис. 14.1.** Число больных с различными формами лейкозов, диагностированных в Референтной лаборатории (1986–2014 гг.)

У мужчин, проживающих в РЗ областях, в два раза выше был процент частоты ХМЛ (рис.14.2, 14.3).

Одним из критериев оценки воздействия радиационного излучения на частоту возникновения различных форм лейкозов сможет служить соотношение острых миелоидных лейкозов и острых лимфобластных лейкозов. У мужчин на РЗ территориях это соотношение было равно 3,9:1, а у проживающих в УЧ — 2,6:1. У женщин-жительниц РЗ областей соотношение ОМЛ:ОЛЛ составило 5,0:1, а в УЧ — 3,8:1. У мужчин РЗ областей соотношение ОЛЛ:В-ХЛЛ составляло 4,6:1, а в УЧ — 2,8:1;

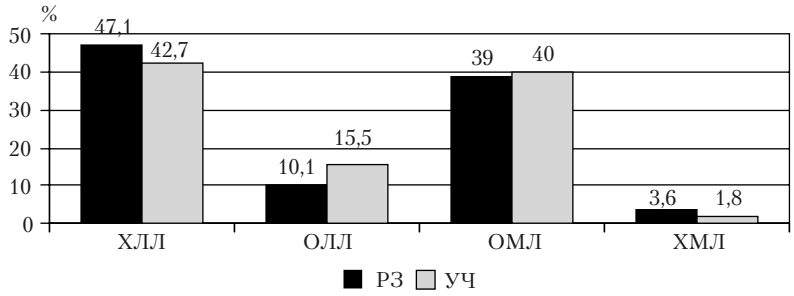



**Рис. 14.2.** Распределение различных форм лейкозов (%) у мужчин, проживающих в РЗ и УЧ регионах (2011–2014 гг.)

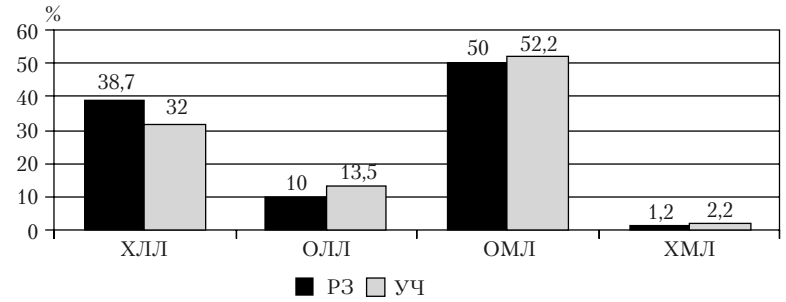



**Рис. 14.3.** Распределение различных форм лейкозов (%) у женщин, проживающих в РЗ и УЧ регионах (2011–2014 гг.)

у женщин соответствующие показатели были равны 3,9:1 в РЗ и 2,4:1 в УЧ. Количество случаев ХМЛ было недостаточным для проведения подобного анализа. Данные о лейкозах в загрязненных радионуклидами и не загрязненных областях Украины представлены в табл. 14.7.

Результаты более детального анализа соотношения различных форм лейкозов у мужского и женского населения в областях Украины

Таблица 14.7

**Соотношение различных форм онкогематологических заболеваний у больных разных регионов Украины (2011–2014 гг.)**

| Пол | Области | Число больных | | | | ОЛЛ/ ОМЛ | ОЛЛ/ ХЛЛ | ОМЛ/ ХМЛ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ХЛЛ | ОЛЛ | ОМЛ | ХМЛ | | | |
| Мужчины | РЗ | 335 | 72 | 278 | 26 | 0,26 | 0,21 | 10,7 |
| | УЧ | 210 | 76 | 197 | 9 | 0,39 | 0,36 | 21,9 |
| Женщины | РЗ | 252 | 65 | 326 | 8 | 0,20 | 0,26 | 40,7 |
| | УЧ | 144 | 61 | 235 | 10 | 0,26 | 0,42 | 23,6 |

с учетом степени загрязнения радионуклидами приведены в табл. 14.8 и табл. 14.9.

Анализ цитологических вариантов ОМЛ в определенные временные сроки после аварии на ЧАЭС (5–9 и 25–28 лет) показал, что в 1991–1994 гг. больший удельный вес имели варианты ОМЛ из клеток-предшественников

Таблица 14.8

**Данные о лейкозах, диагностированных у мужчин, проживающих в разных областях Украины (2011–2014 гг.)**

| Регионы | ПВД, мЗв | Число больных | | | | ОЛЛ/ ОМЛ | ОЛЛ/ ХЛЛ | ОМЛ/ ХМЛ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ОЛЛ | ХЛЛ | ОМЛ | ХМЛ | | | |
| Хмельницкая | 1,22 | 7 | 3 | 24 | 2 | 0,29 (1:3,4) | 2,3 | 12:1 |
| Тернопольская | 1,40 | 2 | 3 | 6 | 1 | 0,33 (1:3) | 0,67 | 6:1 |
| Сумская | 1,45 | 5 | 11 | 14 | 1 | 0,3 (1:2,8) | 0,45 | 14:1 |
| **Черниговская** | **1,90** | **4** | **7** | **25** | **0** | **0,16 (1:6,25)** | **0,57** | **–** |
| **Винницкая** | **1,93** | **10** | **67** | **53** | **1** | **0,19 (1:5,3)** | **0,15** | **53:1** |
| Ивано-Франковская | 2,03 | 1 | 7 | 2 | 0 | 0,5 (1:2) | 0,14 | – |
| Черновицкая | 2,75 | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 0,12 | 1:1 |
| **Черкасская** | **3,07** | **8** | **98** | **35** | **4** | **0,23 (1:4,4)** | **0,08 (1:12)** | **8,7:1** |
| Волынская | 3,86 | 0 | 0 | 2 | 0 | – | – | – |
| **Киевская** | **4,76** | **14** | **54** | **58** | **4** | **0,24 (1:4,14)** | **0,26 (1:3,9)** | **14,5:1** |
| **Житомирская** | **6,19** | **10** | **74** | **43** | **4** | **0,23 (1:4,3)** | **0,13 (1:7,4)** | **10,7:1** |
| **Ровенская** | **6,72** | **10** | **2** | **26** | **1** | **0,38 (1:2,6)** | **5 (5:1)** | **26:1** |
| УЧ регионы | | 74 | 209 | 200 | 9 | 0,37 (1:2,7) | 0,35 (1:2,8) | 22,2:1 |
| г. Киев | 1,86 | 49 | 292 | 177 | 45 | 0,28 (1:3,6) | 0,17 (1:5,9) | 3,9:1 |

Таблица 14.9

**Данные о лейкозах, диагностированных у женщин, проживающих в разных областях Украины (2011–2014 гг.)**

| Регионы | ПВД, мЗв | Число больных | | | | ОЛЛ/ ОМЛ | ОЛЛ/ ХЛЛ | ОМЛ/ ХМЛ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ОЛЛ | ХЛЛ | ОМЛ | ХМЛ | | | |
| Хмельницкая | 1,22 | 3 | 3 | 31 | 0 | 0,1 (1:10) | 1 | – |
| Тернопольская | 1,40 | 2 | 8 | 14 | 0 | 0,14 (1:7) | 0,25 (1:4) | – |
| Сумская | 1,45 | 3 | 7 | 14 | 0 | 0,21 (1:4,7) | 0,43 (1:2,3) | – |
| **Черниговская** | **1,90** | **6** | **2** | **33** | **1** | **0,18 (1:5,5)** | **3:1** | **–** |
| **Винницкая** | **1,93** | **11** | **60** | **45** | **1** | **0,24 (1:4,1)** | **0,18 (1:5,4)** | **–** |
| Ивано-Франковская | 2,03 | 0 | 5 | 2 | 0 | – | - | – |
| Черновицкая | 2,75 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0,67 (1:1,5) | 0,67 (1:1,5) | – |
| **Черкасская** | **3,07** | **8** | **72** | **30** | **0** | **0,27 (1:3,8)** | **0,11 (1:9)** | **–** |
| Волынская | 3,86 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0,33 (1:3) | – | – |
| **Киевская** | **4,76** | **13** | **38** | **65** | **3** | **0,2 (1:5)** | **0,34 (1:2,9)** | **21,7:1** |
| **Житомирская** | **6,19** | **4** | **49** | **61** | **2** | **0,1 (1:15,2)** | **0,08 (1:12,2)** | |
| **Ровенская** | **6,72** | **13** | **2** | **39** | **0** | **0,33 (1:3)** | **6,5:1** | **-** |
| УЧ регионы | | 61 | 137 | 238 | 10 | 0,25 (1:3,9) | 0,44 (1:2,2) | 23,8:1 |
| г. Киев | 1,86 | 42 | 193 | 182 | 41 | 0,23 (1:4,3) | 0,22 (1:4,6) | 4,4:1 |

миело- и монобластов (ОМЛ М0, М1, М5а), причем схожая тенденция сохраняется и у мужчин и у женщин (рис. 14.4, 14.5).

Аналогичная тенденция к увеличению удельного веса форм ОМЛ из ранних миелоидных клеток-предшественников наблюдалась и при сопоставлении распределения ОМЛ у жителей РЗ и УЧ регионов Украины в

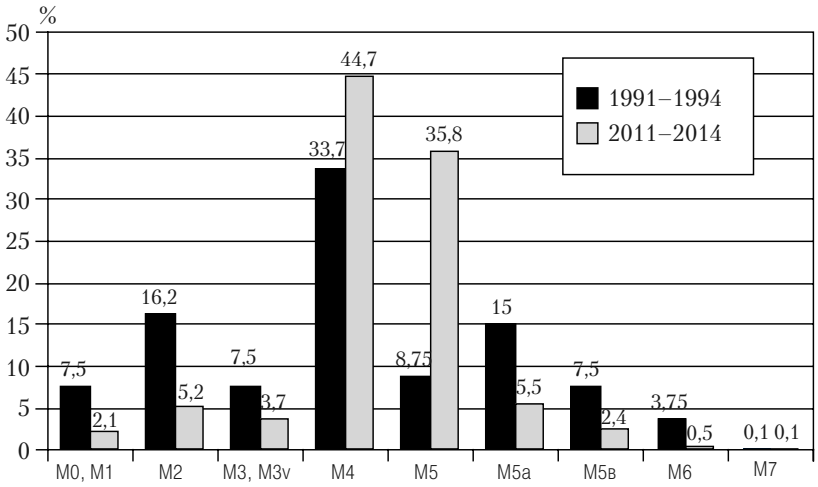



**Рис. 14.4.** Изменения в распределении форм ОМЛ у мужчин в отдельные временные сроки после аварии на ЧАЭС (все случаи ОМЛ в группах приняты за 100 %)

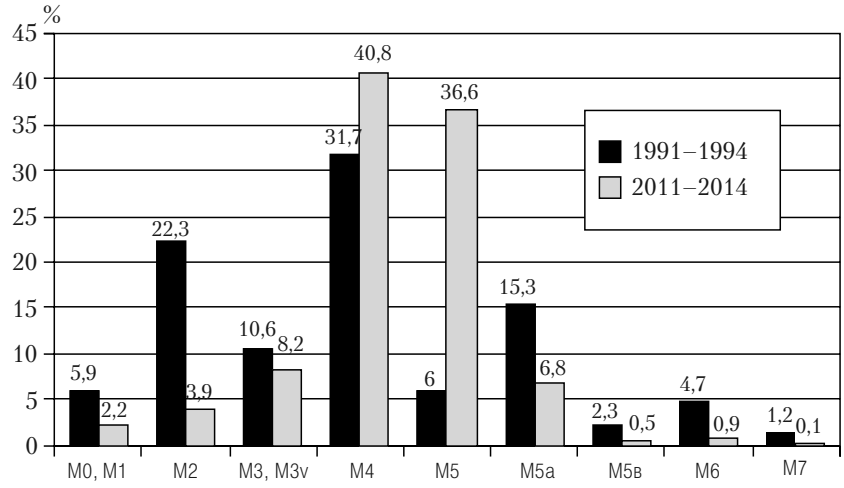



**Рис. 14.5.** Изменения в распределении форм ОМЛ у женщин в отдельные временные сроки после аварии на ЧАЭС (все случаи ОМЛ в группах приняты за 100 %)

2011–2014 гг. Так, у мужчин РЗ областей доля М0 и М1 ОМЛ составляла 2,5%, а в УЧ — 1,53. (рис. 14.6, 14.7)

У женщин-жительниц РЗ областей тенденция к увеличению ОМЛ прослеживалась как в отношении М0, М1, так и М2.

Таким образом, прослеживается определенная зависимость частоты возникновения вариантов ОМЛ из ранних миелоидных клеток-предшественников от уровня радиационного загрязнения территорий, плотность которого постоянно снижается в результате естественных

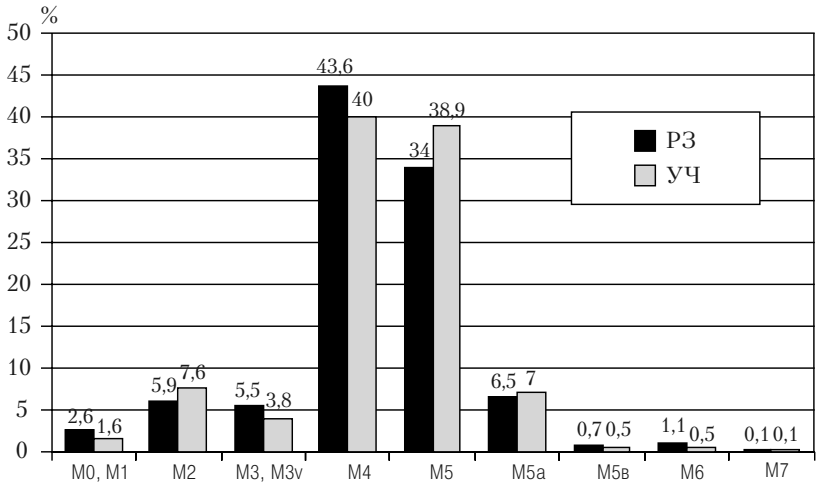



**Рис. 14.6.** Особенности распределения форм ОМЛ у мужчин через 25–28 лет после аварии на ЧАЭС в зависимости от радиационно-экологических условий проживання

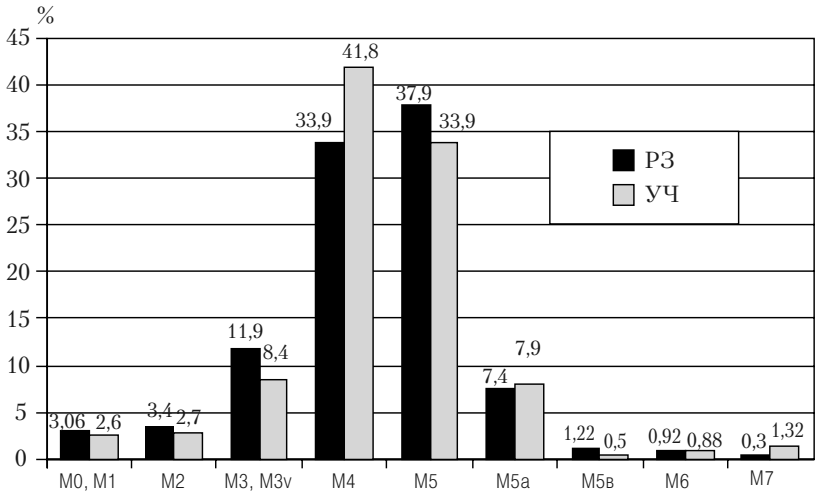



**Рис. 14.7.** Особенности распределения форм ОМЛ у женщин через 25–28 лет после аварии на ЧАЭС в зависимости от радиационно-экологических условий проживання

процессов распада радионуклидов. Этим, возможно, объясняется разница в распределении отдельных форм ОМЛ у населения Украины через 5–8 лет (1991–1994 гг.) и через 25–28 лет (2011–2014 гг.) с уменьшением процента форм ОМЛ, представленных наименее дифференцированными бластными клетками, в последние годы, при сохранении в эти же сроки различий в распределении цитологических вариантов ОМЛ у жителей РЗ и УЧ территорий Украины.

При изучении влияния радиационного фактора на структуру онкогематологических заболеваний отмечена тенденция к увеличению

относительной частоты острых миелоидных лейкозов. Роста количества больных ХМЛ, как и числа больных с другими формами миелопролиферативных новообразований не было отмечено (Микрофотограммы препаратов крови и костного мозга см. на вклейке).

Наши данные о заболеваемости больных Украины миелодиспластическими синдромами (МДС), или, как их еще называют, предлейкемическими состояниями, ассоциация которых с действием радиационного фактора теперь активно дискутируется, свидетельствуют о повышении частоты МДС у больных РЗ областей Украины (рис.14.8).

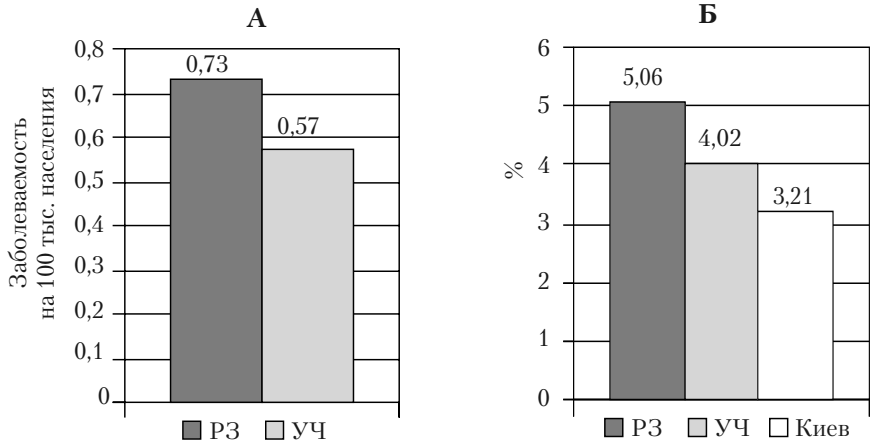



**Рис. 14.8.** Частота МДС у жителей разных по радиационно-экологическому состоянию регионов Украины в 2012 г. (А — данные МЗ и НАМН Украины [22] и Б — удельный вес МДС в структуре онкогематологических заболеваний в 2011–2014 гг. (данные Референтной лаборатории)

Данная группа заболеваний является чрезвычайно сложной для диагностики. У больных МДС в соответствии с современной классификацией ВОЗ мы диагностировали такие формы МДС, как РА, РАИБ-1 и РАИБ-2. Отмечена тенденция к увеличению частоты различных форм МДС у лиц среднего и молодого возраста, особенно у женщин.

Среди форм МДС чаще всего мы диагностировали рефрактерную анемию (РА) и рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) двух типов, причем у больных РЗ территорий одна из наиболее сложных для диагностики форм МДС — РАНБ-1 — встречалась чаще — 14% по сравнению с 10% у больных УЧ территорий.

В числе больных МДС все чаще мы наблюдали молодых людей (30–40-летних), у которых через несколько лет после установления диагноза МДС была выявлена трансформация в ОМЛ. Особого внимания заслуживает группа больных МДС, которые на момент аварии на ЧАЭС были в младшей или подростковой возрастных группах.

При анализе частоты В-ХЛЛ в различных регионах Украины следует отметить, что большая часть больных, обследованных в Референтной лаборатории нашего Института, поступала из гематологических отделений Черкасской, Винницкой, Житомирской и Черниговской областей. В постчернобыльский период увеличилось число пациентов, у которых В-ХЛЛ был диагностирован в молодом возрасте.

При анализе данных Национального канцер-регистра Украины (1998–2013 гг.) существенных различий в заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) у жителей РЗ и УЧ областей не было выявлено. Отметим, что в Референтной лаборатории диагностические исследования у больных НХЛ проводились преимущественно в фазе лейкемизации (при наличии поражения костного мозга).

## ЛИТЕРАТУРА


1. Национальный доклад Украины: 20 лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее. (Министерство Украины по вопросам чрезвычайных ситуаций и по делам защиты населения от последствий Чернобыльской катастрофы. Всеукраинский научно-исследовательский институт гражданской защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций техногенного и природного характера). Киев: Аттика, 2006. 233 с.
2. Національна доповідь України: Двадцять п'ять років Чорнобильскої катастрофи. Безпека майбутнього. (МНС України, Всеукр. НДІ цівільного захисту населення). Київ: КІМ, 2011. 356 с.
3. Экологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС и их преодоление: двадцатилетний опыт. Доклад экспертной группы «Экология» Чернобыльского форума. МАГАТЭ, Вена, 2008. 182 с.
4. Chernobyl Catastrophe, ed. by Baryakhtar VG. Editorial House of Ann. Issue «Export of Ukraine», Kiyv, 1997. 576 p.
5. **Вогэн Д.** Гематологические последствия внутреннего облучения радиоизотопами плутония, тория, радия, железа и золота. Руководство по радиационной гематологии. М.: Медицина, 1974. 181-182.
6. Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Под ред. Е.Б. Бурлаковой. Москва, 1996. 290 с.
7. The Chernobyl catastrophe. Consequences on human health. General Editorship: Alexey Yablokov, Irina Labunska, Ivan Blokov. Greenpeace, Amsterdam, 2006. 184 p.
8. Медичні наслідки аварії на Чорнобильскій атомній електростанції. За ред. О.Ф.Возіанова, В.Г. Бебешка, Д.А. Базики. Київ: ДІА, 2007. 800 с.
9. Демографические потери Украины от Чернобыльской катастрофы / Николай Омельянец, Наталья Гунько, Наталья Дубовая. Германия: Palmarium Academic Publishing, 2015. 193 с.
10. Радиация и иммунитет человека. Под ред. С.В.Комиссаренко и К.П.Зака. Киев: Наук. Думка, 1994. 112 с.
11. **Parkin DM, Cardis E, Masuyer R et al.** Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). Europ J Cancer 1993; **29a**: 87-95.

12. **Parkin DM, Clayton D, Black RL et al.** Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: five year follow-up. J Cancer 1996; **73**: 1006-1012.
13. **Noshchenko AG, Zamostyan PV, Bondar OY, Drozdova VD.** Radiation induced leukemia risk among those ages 0-20 at the time of the Chernobyl accident a case-control study in the Ukraine. Int J Cancer 2002; **99**: 609-1012.
14. **Аксель ЕМ, Двойрин ВВ.** Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни). Под ред. акад. АМН СССР Н.Н. Трапезникова // АМН СССР, Всесоюзный онкологический научный центр. М.: Типография МЗ СССР, 1992. 308 с.
15. Стан протиракової боротьби та медико-статистичний аналіз розповсюдженості злоякісних новоутворень в Україні в 1992–1994 р.р. // МОЗ України, УНДІ онкології та радіології. Київ: УДЭНТЗ. 1995. 124 с.
16. Злоякісні новоутворення в Україні в 1993–1995 р.р. (епідеміологія, організація онкологічної допомоги). МОЗ України, НДІ онкології та радіології, Нац. Канцер-реєстр України. Київ: АСТА Медика України. 1996. 104 с.
17. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в пупуляції України в 1991–1996 р.р. (епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми// МОЗ України, НДІ онкології та радіології, Нац. Канцер-реєстр України, 1997, Київ. 114с.
18. Статистика раку в Україні 1992–1997 р.р. // МОЗ України, НДІ Онкології та радіології. Київ. 1998. 117 с.
19. Онкологічні захворювання в Україні 1993–2003 р.р.// МОЗ України, АМН України, Інститут онкології. Київ. 2004. 26 с.
20. Рак в Україні, 1998–2000. Захворюванність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ. 2001. 118 с.
21. Рак в Україні, 2000–2001 — 2013–2014. Захворюванність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ: 3-16.
22. **Новак ВЛ, Масляк ЗВ, Цяпка ОМ.** Показники діяльності гематологічної служби України в 2012 році. Львів 2013. 34 с.

Глава 15

# АВАРИЯ НА АЭС «ФУКУСИМА-1» И ОЦЕНКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ

Экологические и биологические последствия аварий на атомных электростанциях (АЭС) и предприятиях ядерно-топливного цикла неизменно являются причинами многих социальных и медицинских проблем. Наиболее серьезные аварии, произошедшие за последние 60 лет, в том числе на хранилище радиоактивных отходов в Кыштыме (СССР, 1957), атомном комплексе «Селлафилд» (Великобритания, 1957), АЭС «Три-Майл-Айленд» (США, 1979), Чернобыльской АЭС (ЧАЭС; СССР, 1986) и АЭС «Фукусима-1» (ФАЭС; Япония, 2011) наглядно продемонстрировали, насколько тяжелыми для природы и человека могут быть последствия подобных техногенных катастроф [1]. Анализ мирового опыта показывает, что воздействие ионизирующей радиации, оказываемое на население и окружающую среду после крупных ядерных аварий, зачастую не ограничивается пределами региона или одной страны. Поэтому оценка медико-биологических, в том числе канцерогенных, последствий аварии на ФАЭС, представленная в данной главе, имеет чрезвычайно важное научно-практическое значение для прогноза и профилактики радиогенной патологии. Особую остроту этой проблеме придает наличие 437 действующих АЭС, треть из которых размещены в густонаселенных районах мира.

11 марта 2011 г. в результате сильнейшего в истории Японии землетрясения у восточного побережья острова Хонсю и последовавшего за ним цунами произошла серия аварий на ФАЭС, находящейся в поселке Окума префектуры Фукусима. В результате из шести энергоблоков станции (на момент аварии действующими были блоки 1–3; блоки 4–6 находились в состоянии плановой остановки) неповрежденными остались лишь два (5-й и 6-й). Так впервые в мировом опыте эксплуатации АЭС имело место развитие аварийной ситуации одновременно на нескольких энергоблоках одной станции. Согласно Международной шкале ядерных событий (International Nuclear Event Scale), последствия аварии на ФАЭС для здоровья населения и окружающей среды были класси-

фицированы по 7-му (максимальному) уровню, то есть как сильный выброс с радиологическим эквивалентом в несколько десятков тысяч терабеккерелей $^{131}$I. Авария на ФАЭС и ее последствия стали предметом многочисленных научных исследований. В базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed по состоянию на конец февраля 2016 г. нам удалось найти 1033 научных статьи, содержащих ключевые слова «Fukushima nuclear accident». Особое внимание вызывают медицинские аспекты указанной проблемы. В докладе, опубликованном в августе 2015 г., Генеральный директор Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) г-н Юкия Амано отметил, что «ни у работников станции, ни у населения не было выявлено каких-либо ранних радиационно-индуцированных последствий для здоровья, которые можно было бы отнести на счет аварии» [2]. Однако известно, что даже незначительное превышение уровня облучения по сравнению с естественным фоном может сказываться на состоянии здоровья. Возможность развития заболеваний опухолевой природы рассматривается в качестве одного из основных неблагоприятных эффектов ионизирующей радиации. С учетом длительности латентного периода (который существенно отличается при опухолях различной локализации и гистогенеза), пять лет явно недостаточно для объективной оценки развития онкологических заболеваний как отдаленных стохастических последствий аварии на ФАЭС. Однако риск развития новообразований различных органов и систем (как, впрочем, и неонкологических заболеваний) у облученных людей либо их потомков, несомненно, существует. Оценка канцерогенного риска у участников ликвидации аварии на ФАЭС, эвакуированного населения и жителей загрязненных радионуклидами территорий представляется актуальной, поскольку может служить основанием для разработки соответствующих мер по защите здоровья перечисленных контингентов населения.

### Особенности радиационной обстановки после аварии на АЭС «Фукусима-1»

*Характер развития аварии.* На ФАЭС в результате экстремальных природных явлений вышла из строя система электроснабжения, что привело к утрате функции охлаждения на трех работающих реакторах и последующему перегреву активной зоны реакторов энергоблоков 1–3. Ядерное топливо расплавилось, и целостность трех защитных оболочек была нарушена. Из реакторных корпусов высокого давления произошли выбросы водорода, которые привели к взрывам внутри реакторных зданий блоков 1, 3 и 4. В результате были разрушены конструкции и оборудование станции [2].

*Объем и состав выброса радиоактивного материала.* В результате серии аварий на станции произошел выброс (как в атмосферу, так и в

океан) не менее 73 радионуклидов [3]. Согласно данным, приведенным Агентством по ядерной и индустриальной безопасности Японии (NISA), на ФАЭС выброс $^{131}I$ составил $1{,}3 \cdot 10^{17}$ Бк, $^{137}Cs$ — $6{,}1 \cdot 10^{15}$ Бк, $^{137}Cs$ — $2{,}4 \cdot 10^{17}$ Бк; суммарный выброс — $3{,}7 \cdot 10^{17}$ Бк. В отличие от чернобыльской катастрофы, авария на ФАЭС привела лишь к незначительному выбросу таких радионуклидов как $^{90}Sr$ и $^{239}Pu$ [4]. Благодаря изменениям направления ветра лишь относительно небольшая часть атмосферных выбросов осела на суше, тогда как большая доля рассеялась и осела в северной части Тихого океана. Следует отметить, что, помимо поступления радионуклидов со станции в атмосферу, произошли жидкие выбросы и сбросы с площадки ФАЭС в море. В результате воды Тихого океана подверглись интенсивному радиоактивному загрязнению. По разным оценкам в океан в первый год после аварии было сброшено $3{,}5–41 \cdot 10^{15}$ Бк $^{137}Cs$ и примерно такое же количество $^{134}Cs$; вклад $^{90}Sr$ в загрязнение воды не превышает 3% [5]. В истории атомной энергетики не было примеров столь масштабного сброса радиоактивных изотопов в воды Мирового океана. Поступление долгоживущих радионуклидов в океан способствовало длительному загрязнению рыбы и морепродуктов. Кроме того, $^{131}I$, $^{134}Cs$ и $^{137}Cs$ были выявлены в питьевой воде, пищевых продуктах (включая грибы, лесные ягоды, мясо диких кабанов) и непродовольственных товарах [2, 4].

*Радиоактивное загрязнение территорий.* После аварии на ФАЭС были определены две категории радиоактивно загрязненных территорий: так называемый особый район дезактивации — в радиусе 20 км от площадки АЭС, а также районы, в которых дополнительные годовые дозы в результате загрязнения местности в первый год после аварии должны превысить 20 мЗв; так называемые территории интенсивного контроля загрязнения — в пределах которых дополнительные годовые дозы могут превышать 1 мЗв, но должны оставаться ниже 20 мЗв [2]. В наиболее загрязненных районах плотность радиоактивного загрязнения достигла порядка $1 \cdot 10^7$ Бк/м$^2$, тогда как в других районах составила примерно $1 \cdot 10^6$ Бк/м$^2$. Распределение радиоактивных осадков по загрязненной территории префектуры Фукусима было неоднородным, и их уровень непосредственно за пределами наиболее загрязненных территорий в этой префектуре составлял примерно $1 \cdot 10^4$ Бк/м$^2$. В некоторых других регионах Японии зафиксирован повышенный уровень радиоактивных осадков, однако этот показатель, связанный с аварией, по Японии в целом оказался $< 1 \cdot 10^3$ Бк/м$^2$. Максимальный уровень осаждения $^{131}I$ превысил $3 \cdot 10^6$ Бк/м$^2$ сразу после аварии, однако вскоре содержание этого радионуклида существенно снизилось [2].

*Факторы облучения населения.* Всего в аварийно-спасательных работах на ФАЭС было задействовано 29 332 человека из числа персонала станции, представителей сил самообороны Японии и пожарных [1]. Из

них дозу облучения до 50 мЗв получили 27 812 лиц (19 198 — < 10 мЗв), 50–100 мЗв — 1347 (4,59%) человек, 100–150 мЗв — 138 (0,47%) и > 150 мЗв — 35 (0,12%) участников. Максимальная доза составила 678,8 мЗв (внешнее облучение — 88,8 мЗв и внутреннее — 590 мЗв).

В первый год после аварии на ФАЭС общая эффективная доза, полученная жителями в двух зонах относительно высокого облучения в префектуре Фукусима, была в пределах 10–50 мЗв. В этих наиболее пострадавших зонах основным фактором эффективной дозы было внешнее облучение. Живущие в городе Фукусима взрослые люди в течение первого года после катастрофы получили в среднем эффективную дозу порядка 4 мЗв; эффективная доза для детей в возрасте до 1 года была в два раза выше. В остальной части префектуры Фукусима значения эффективной дозы находились в пределах 1–10 мЗв. В большей части территории Японии эффективная доза составляла 0,1–1 мЗв. Что касается внутреннего облучения, то проведенный после аварии мониторинг более чем 200 тыс. жителей в различных районах префектуры Фукусима показал, что в целом уровень радиации был меньше пределов выявления при радиометрии всего тела, что свидетельствовало о незначительном попадании радионуклидов в организм. Следует отметить, что при радиометрии всего тела большинство измерений проводились спустя несколько месяцев после аварии и поэтому касались только $^{134}$Cs и $^{137}$Cs. Однако сотрудникам Университета Нагасаки удалось выявить $^{131}$I у эвакуированных и кратковременно проживавших в префектуре Фукусима [6]. Согласно имеющимся оценкам, наивысшая поглощенная щитовидной железой доза составляла 20 мГр (то есть эквивалентная дозе 20 мЗв на щитовидную железу) при соответствующей эффективной дозе 1 мЗв. Следует отметить, что радиоактивный йод был также обнаружен в грудном молоке кормящих женщин, которые проживали в пределах 250 км от ФАЭС (в период от 24 апреля по 31 мая 2011 г.) [7]. Оценка облучения щитовидной железы у детей (возрастная группа 1–15 лет) показала, что поглощенные щитовидной железой дозы у этой группы населения были в 100–1000 раз меньше таковых у детей после аварии на ЧАЭС [8].

*Защита населения.* После аварии на ФАЭС около 97% населения, проживающего на территориях в радиусе 20 км от площадки станции, было эвакуировано в течение 4 сут. Жителям районов в радиусе 20–30 км было рекомендовано оставаться внутри помещений, а затем предложена добровольная эвакуация. Общее число отселенных лиц составило примерно 170 тыс. Среди эвакуированного населения была проведена йодная профилактика и объявлено о запрете приема в пищу молока, молочных продуктов и листовой зелени, об ограничении потребления водопроводной и питьевой воды. В 2011 г. начались работы по выводу ФАЭС из эксплуатации и по восстановлению районов, пострадавших в

результате аварии, включая реабилитационные мероприятия, а также возрождение общин и восстановление инфраструктуры. В ходе аварийной ситуации для информирования общественности и реагирования на вопросы, вызывающие обеспокоенность у населения, использовались различные средства, включая телевидение, радио, интернет и «горячие» телефонные линии [2].

*Последствия для здоровья населения.* В июне 2011 г. Управлением здравоохранения префектуры Фукусима было принято решение о широкомасштабном обследовании состояния здоровья местного населения. Такое обследование началось в октябре 2011 г. и будет продолжаться в течение 30 лет, охватывая 2,05 млн. человек, проживающих в префектуре Фукусима на момент аварии на ФАЭС [9]. Обследование включает ультразвуковой скрининг щитовидной железы около 360 тыс. детей в возрасте до 18 лет на момент аварии, с использованием современных высокочувствительных методов ультрасонографии.

Согласно заявлению Генерального директора МАГАТЭ, после аварии на ФАЭС каких-либо радиационно-индуцированных последствий для здоровья у работников станции (примерно 6 тыс. человек) или у населения не наблюдалось (по состоянию на август 2015 г.) [2]. Вместе с тем появляются данные, не согласующиеся с таким выводом. Например, при количественном анализе заболеваний, диагностированных в клинике Медицинского университета префектуры Фукусима, установлены следующие тенденции: в 2012 г. по сравнению с 2010 г. количество пациентов с катарактой возросло на 127%, стенокардией — на 57%, инсультами — на 200%, число недоношенных детей — на 66% [10]. К сожалению, в цитируемой работе не приведены данные о повышении заболеваемости в менее загрязненных префектурах Японии и в среднем по стране, поэтому уверенно говорить о причинно-следственной связи затруднительно. Кроме того, сообщается об увеличении среди детей и подростков (возраст на момент аварии) префектуры Фукусима случаев заболеваний, связанных с патологией щитовидной железы (цит. по [10]). Среди лиц, отселенных после катастрофы на ФАЭС, повысилась (по сравнению с неперемещенным населением) заболеваемость сахарным диабетом (3,6 в сравнении с 2,6%) [11]. Однако возможной причиной этого может быть скорее не радиационное влияние последствий аварии, а кардинальные изменения психологического состояния, социального самочувствия, дестабилизация поведения и сознания у пострадавших.

### Оценка онкологических рисков, ассоциированых с аварией на ФАЭС

Возможность развития заболеваний опухолевой природы рассматривается в качестве одного из основных неблагоприятных эф-

фектов радиационного воздействия. Результаты эпидемиологических исследований и исследований с использованием экспериментальных моделей онкогенеза свидетельствуют о том, что ионизирующая радиация в умеренных и высоких дозах является установленной причиной развития злокачественных новообразований [12, 13]. Влияние малых доз облучения на организм до сих пор изучено недостаточно. Вместе с тем, в последнее время появляется все больше подтверждений того, что отдаленные последствия воздействия на людей ионизирующей радиации в малых дозах выражаются в виде стохастических эффектов, включая возникновение радиационно-обусловленных заболеваний опухолевой природы. Согласно выводам экспертов Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН), наиболее информативной сводкой данных о воздействии всех видов радиации являются обследования лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии в 1945 г. [13]. В 50-х годах прошлого столетия был создан и до сих пор функционирует регистр лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки [14, 15]. Первоначально он состоял примерно из 94 тыс. человек, которые находились в радиусе 10 км от эпицентров взрывов, и еще 26 тыс. человек, которые во время бомбардировок были за пределами Хиросимы или Нагасаки (контрольная группа). Доза внешнего облучения была оценена для 86 572 лиц обоего пола и всех возрастов (так называемая LSS-когорта), из которых 2,8% получили дозу 1 Гр и более, тогда как 79% — менее 100 мГр. Около 40% лиц, включенных в LSS-когорту, живы по сей день.

Случаи локальных лучевых поражений или острой лучевой болезни среди участников ликвидации последствий аварии на ФАЭС зарегистрированы не были. Однако следует ожидать повышения заболеваемости злокачественными новообразованиями среди ликвидаторов, подвергшихся облучению в дозе > 100 мЗв [16]. Современные знания, основанные, в первую очередь, на многолетних исследованиях LSS-когорты, и имеющиеся математические модели позволяют спрогнозировать долгосрочный риск онкологических заболеваний среди пострадавшего населения с учетом локализации опухоли, пола, возраста на момент облучения, достигнутого возраста и времени, прошедшего после аварии [17]. Оценка канцерогенного риска у участников ликвидации аварии на ФАЭС, эвакуированного населения и жителей загрязненных радионуклидами территорий представляется актуальной, поскольку может служить основанием для разработки соответствующих мер по оказанию адресной медицинской помощи.

172 участника аварийно-спасательных работ на ФАЭС, которые получили эффективные дозы более 100 мЗв, составляют группу риска и будут находиться под постоянным контролем, включая проведение ежегодных обследований щитовидной железы, желудка, толстого ки-

шечника и легких [9]. В наиболее пострадавших районах префектуры Фукусима, где дозы облучения за первый год составили 12–25 мЗв, предполагаются такие пожизненные риски увеличения по сравнению с базовой заболеваемостью: для лейкозов — до 6% у женщин, которые подверглись облучению в младенческом возрасте (до 1 года), и 7% у мужчин; для рака щитовидной железы — около 70% у женщин, которые подверглись радиационному воздействию в младенческом возрасте, и примерно 60% у мужчин*; для рака грудной железы — до 6% у женщин, которые подверглись облучению в младенческом возрасте. Прижизненные риски превышения базовой заболеваемости всеми формами солидных опухолей различной локализации могут составить около 4% у женщин, которые получили дозу радиации в младенческом возрасте, и до 3% у мужчин. Для населения других, менее пострадавших районов префектуры Фукусима, где дозы облучения составили 3–5 мЗв, пожизненные риски повышения заболеваемости злокачественными новообразованиями составляют от $^1/_4$ до $^1/_3$ тех значений, которые прогнозируются для наиболее загрязненных территорий [17]. Следует отметить, что указанный прогноз представляет собой верхнюю границу риска, поскольку экспертами была выбрана методология подсчета, позволяющая избежать недооценки существующих рисков.

Что касается риска развития рака щитовидной железы, то после аварии на ФАЭС (с октября 2011 г.) была начата программа ультразвукового скрининга щитовидной железы у детей и подростков, возраст которых на момент аварии составлял 0–18 лет. Общее количество случаев РЩЖ в этой популяции оказалось достаточно большим — 84 на 296 253 человек на октябрь 2014 г. [18]. Следует отметить, что генетический профиль (мутации определенных генов) клеток рака щитовидной железы у детей префектуры Фукусима отличался от такового у детского населения территорий, пострадавших от аварии на ЧАЭС. Согласно результатам другого широкомасштабного ультразвукового скрининга щитовидной железы [19], распространенность рака щитовидной железы среди жителей префектура Фукусима в возрасте до 18 лет (на момент аварии на ФАЭС) составила 605 человек на миллион обследуемых. Выявленное авторами примерно 30-кратное увеличение числа случаев рака щитовидной железы у детей и подростков через 4 года после аварии на ФАЭС, нельзя объяснить ошибками в постановке диагноза, поскольку в 99% случаев он был подтвержден результатами тонкоигольной аспирационной цитологии.

*Высокие значения риска обусловлены низким уровнем спонтанной заболеваемости раком щитовидной железы среди японского населения.

**Заключение**

Правомерно ли считать аварию на ФАЭС новым Чернобылем? С точки зрения изменений состояния здоровья и качества жизни лиц, пострадавших в результате аварий на ЧАЭС и ФАЭС, однозначно нет. Известны 134 случая острой лучевой болезни у пожарных и работников ЧАЭС, находившихся на месте аварии в первые сутки после взрыва. Из этой группы 28 человек погибли вскоре после аварии, еще 22 умерли от разных причин к концу 2010 г. [20]. Иная ситуация зафиксирована при ликвидации последствий аварии на ФАЭС: случаев развития острой лучевой болезни, локальных лучевых поражений и связанных с ними смертельных исходов не отмечено. Причины этого могли быть следующими. Объем радиоактивного выброса при аварии на ФАЭС был примерно на порядок ниже, чем на ЧАЭС. Оперативные действия японских властей по эвакуации местного населения, а также своевременное и эффективное принятие контрмер на ранних стадиях аварии на ФАЭС по снижению поступления радиоактивных изотопов йода в организм пероральным путем позволило существенно снизить фактические дозы облучения щитовидной железы. Максимальные дозы облучения щитовидной железы у жителей Японии оказались в 100–1000 раз ниже, чем у жителей Беларуси, России и Украины после аварии на ЧАЭС. Немаловажным следует считать наличие более объективной и достоверной информации о дозах облучения для лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате катастрофы на ФАЭС. В то же время при аварии на ЧАЭС в первый и наиболее острый послеаварийный период, когда выброс радионуклидов из разрушенного реактора еще продолжался, население не было проинформировано об истинных масштабах катастрофы и не были приняты меры по предотвращению облучения щитовидной железы (прежде всего у детей и подростков). Указанные отличия дают основание полагать, что негативное воздействие последствий аварии на ФАЭС на здоровье населения Японии будет менее выраженным по сравнению с пострадавшими вследствие аварии на ЧАЭС. Опыт Чернобыльской катастрофы, а также последние достижения в области радиационной эпидемиологии и радиобиологии позволяют более точно прогнозировать отдаленные медицинские последствия для диапазона малых доз ионизирующей радиации, в том числе риски онкологической заболеваемости.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. **Hasegawa A, Tanigawa K, Ohtsuru A et al.** Health effects of radiation and other health problems in the aftermath of nuclear accidents, with an emphasis on Fukushima. Lancet 2015; **386** (9992): 479-488.
2. Доклад Генерального директора МАГАТЭ. Авария на АЭС «Фукусима-дайити». МАГАТЭ, Вена, 2015. 264 с. Доступно по ссылке: https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC59/GC59Documents/Russian/gc59-14_rus.pdf

3. Fukushima, one year later. Initial Analyses of the Accident and Its Consequences. Institut de Radioprotection et de Surete Nucleaire, 2012. 188 p. Доступно по ссылке: http://www.irsn.fr/EN/publications/technical-publications/Documents/IRSN_Fukushima-1-year-later_2012-003.pdf.
4. The Fukushima Dai-ichi accident 2015. Technical Volume 4/5. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 2015. 250 p. Доступно по ссылке: http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/AdditionalVolumes/P1710/Pub1710-TV4-Web.pdf.
5. **Онищенко ГГ, Репин ВС, Романович ИК.** Оценка радиационных рисков вследствие потребления дальневосточной промысловой рыбы после аварии на АЭС «Фукусима-1». Радиац гигиена 2015; **8** (1): 5-15.
6. **Matsuda N, Kumagai A, Ohtsuru A et al.** Assessment of internal exposure doses in Fukushima by a whole body counter within one month after the nuclear power plant accident. Radiat Res 2013; **179** (6): 663-668.
7. **Unno N, Minakami H, Kubo T et al.** Effect of the Fukushima nuclear power plant accident on radioiodine ($^{131}$I) content in human breast milk. J Obstet Gynaecol Res 2012; **38** (5): 772-779.
8. **Kim E, Kurihara O, Suzuki T et al.** Screening survey on thyroid exposure for children after the Fukushima Daiichi nuclear power station accident. In: Proceedings of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose. National Institute of Radiological Sciences, Chiba, 2012: 59-66.
9. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami, Volume 1, Annex A. UNSCEAR report. United Nations, New York, 2014. 319 p. Доступно по ссылке: http://www.unscear.org/docs/reports/2013/13-85418_Report_2013_Annex_A.pdf.
10. **Ochiai E.** The human consequences of the Fukushima Dai-ichi nuclear power plant accidents. The Asia-Pacific J 2015; **13** (38): No 2.
11. **Satoh H, Ohira T, Hosoya M et al.** Evacuation after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident is a cause of diabetes: results from the Fukushima Health Management Survey. J Diabetes Res 2015; 2015: 627390.
12. Radiation: a review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100D. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012.
13. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006. New York: United Nations; 2008.
14. **Francis T, Jablon S, Moore FE.** Report of ad hoc committee for appraisal of ABCC program. Hiroshima and Nagasaki: Atomic Bomb Casualty Commission, 1955: Technical report 33-59.
15. **Ishida M, Beebe GW.** Research plan for joint NIH-ABCC study of life-span of A-bomb survivors. Hiroshima and Nagasaki: Atomic Bomb Casualty Commission, 1959: Technical report 4-59.
16. **Etherington G, Zhang W, Harrison J, Walsh L.** Worker doses and potential health effects resulting from the accident at the Fukushima nuclear power plant in 2011. Int J Radiat Biol 2014; **90** (11): 1088-1094.
17. Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami, based on a preliminary dose estimation. World Health Organization,

Geneva, Switzerland, 2013. 172 p. Доступно по ссылке: www.who.int/iris/bitstream/10665/78218/1/9789241505130_eng.pdf

18. **Mitsutake N, Fukushima T, Matsuse M et al.** BRAFV600E mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl. Sci Rep 2015; **5**: 16976.
19. **Tsuda T, Tokinobu A, Yamamoto E, Suzuki E.** Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. Epidemiology. 2015 Oct 5 [Epub ahead of print].
20. Российский национальный доклад «25 лет Чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986-2011». МЧС, Москва, 2011. 160 с. Доступно по ссылке: http://www.atomic-energy.ru/files/books/chernobyl_25.pdf

# МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

ICD-10 2016 (Current version)
http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/

**Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных тканей (C81-C96)**

Исключены: вторичные и неуточненные новообразования лимфатических узлов (C77.-)
C81 Лимфома Ходжкина
C81.0 Лимфома Ходжкина нодулярная, лимфоидное преобладание
C81.1 Лимфома Ходжкина (классическая), нодулярный склероз
C81.2 Лимфома Ходжкина (классическая), смешанноклеточный вариант
C81.3 Лимфома Ходжкина (классическая), лимфоидное истощение
C81.4 Лимфома Ходжкина (классическая), богатый лимфоцитами вариант
C81.7 Лимфома Ходжкина (классическая), тип не установлен
C81.9 Лимфома Ходжкина неуточненная
C82 Фолликулярная лимфома
Включена: фолликулярная лимфома с или без диффузных областей
Исключена: лимфома из зрелых Т/ЕК- клеток (C84.-)
C82.0 Фолликулярная лимфома степени I
C82.1 Фолликулярная лимфома степени II
C82.2 Фолликулярная лимфома степени III, неуточненная
C82.3 Фолликулярная лимфома степени IIIa
C82.4 Фолликулярная лимфома степени IIIb
C82.5 Диффузная лимфома из клеток центров фолликулов
C82.6 Лимфома кожи из клеток центров фолликулов
C82.7 Другие типы фолликулярной лимфомы
C82.9 Фолликулярная лимфома, неуточненная
Нодулярная лимфома, неспецифицированная иным образом (НИО)
C83 Нефолликулярная лимфома
C83.0 В-клеточная лимфома из малых клеток
Лимфоплазмоцитарная лимфома
Нодулярная лимфома маргинальной зоны
Нелейкемический вариант В-ХЛЛ
Лимфома маргинальной зоны селезенки

Исключены: Хронический лимфолейкоз (С91.1)
Макроглобулинемия Вальденстрема(С88.0)
Лимфомы из зрелых Т/ЕК-клеток (С84.-)
С83.1 Лимфома из клеток мантии
Центроцитарная лимфома
Злокачественный лимфоматоидный полипоз
С83.3 Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Анапластическая
CD30-положительная
Цетробластная
Плазмобластная
Иммунобластная
Подтип неуточнен
Богатая Т-клетками
Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Исключены: В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса) (С85.2)
Лимфомы из зрелых Т/ЕК-клеток (С84.-)
С83.5 Лимфобластная (диффузная) лимфома
Лимфома из В-клеток-предшественников
Лимфобластная В-клеточная лимфома
Лимфобластная лимфома, НИО
Лимфобластная Т-клеточная лимфома
Лимфома из Т-клеток-предшественников
С83.7 Лимфома Беркитта
Атипическая лимфома Беркитта
«Берките подобная» лимфома
Исключен: лейкоз из зрелых В-клеток типа Беркитта (С91.8)
С83.8 Другие нефолликулярные лимфомы
Первичная В-клеточная лимфома экссудатов
Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
Лимфоидный гранулематоз
Исключены:
В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса) (С85.2)
В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками (С83.3)
С83.9 Нефолликулярная (диффузная) лимфома, неуточненная
С84 Лимфома из зрелых Т/ЕК-клеток
С84.0 Грибовидный микоз
С84.1 Сидром Сезари
С84.4 Периферическая Т-клеточная лимфома, неклассифицированная каким-либо образом
Лимфома Леннерта
Лимфоэпителиоидная лимфома
С84.5 Другие лимфомы из Т/ЕК-клеток

Исключены: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (С86.5)
бластная ЕК-клеточная лимфома (С86.4)
Т-клеточная лимфома энтеропатического типа (С86.2)
экстранодальная ЕК-клеточная лимфома назального типа (С86.0)
гепатоспленическая Т-клеточная лимфома (С86.1)
первичные кожные CD30-положительные Т-клеточные пролиферации (С86.6)
подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (С86.3)
Т-клеточный лейкоз (С91.-)
С84.6 Анапластическая крупноклеточаня лимфома, ALK-положительная
Анапластическая крупноклеточная лимфома, CD30- положительная
С84.7 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
Исключены: первичные кожные CD30-положительные Т-клеточные пролиферации (С86.6)
С84.8 Кожная Т-клеточная лимфома, неуточненная
С84.9 Лимфома из зрелых Т/ЕК-клеток, неуточненная
ЕК/Т клеточная лимфома, НИО
Исключена: лимфома из зрелых Т-клеток, НИО (С84.4)
С85 Другие и неуточненные типы неходжкинских лимфом
С85. В-клеточная лимфома, неуточненная
С85.2 В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса)
С85.7 Другие специфические типы неходжкинских лимфом
С85.9 Неходжкинская лимфома, неуточненная
Лимфома НИО
Злокачественная лимфома НИО
Неходжкинская лимфома НИО
С86 Другие специфические типы Т/ЕК-клеточных лимфом
Исключены: анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная (С84.7)
анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная (С84.6)
С86.0 Экстранодальная ЕК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
С86.1 Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
Альфа-бета и гамма-дельта типы
С86.2 Т-клеточная лимфома энтеропатического (кишечного) типа
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
С86.3 Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
С86.4 Бластная ЕК-клеточная лимфома
С86.5 Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия с диспротеинемией [АИЛД]

C86.6 Первичные кожные CD30-положительные Т-клеточные пролиферации
Лимфоматоидный папулез
Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи
Первичная CD30-положительная Т-крупноклеточная лимфома кожи
C88 Злокачественные иммунопролиферативные заболевания
C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема
Лимфоплазмоцитарная лимфома с выработкой IgM
Макроглобулинемия (первичная)(идиопатическая)
Исключена: В-клеточная лимфома из малых клеток (C83.0)
C88.2 Другие заболевания тяжелых цепей
Болезнь Франклина
Болезнь тяжелых гамма-цепей
Болезнь тяжелых мю-цепей
C88.3 Иммунопролиферативная болезнь тонкого кишечника
Болезнь тяжелых альфа-цепей
Средиземноморская лимфома
C88.4 Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки [MALT-лимфома]
Лимфома из клеток лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT-лимфома)
Лимфома из клеток лимфоидной ткани, ассоциированной с бронхами (BALT-лимфома)
C88.7 Другие злокачественные иммунопролиферативные заболевания
C88.9 Злокачественное иммунопролиферативное заболевание, неуточненное
Иммунопролиферативное заболевание НИО
C90 Множественная миелома и злокачественные опухоли из плазматических клеток
C90.0 Множественная миелома
Болезнь Рустицкого-Калера
Медуллярная плазмоцитома
Миеломатоз
Плазмоклеточная миелома
Исключена: солитарная плазмацитома (C90.3)
C90.1 Плазмоклеточный лейкоз
Плазмоцитарный лейкоз
C90.2 Экстрамедуллярная плазмоцитома
C90.3 Солитарная плазмоцитома
Локализованная злокачественная плазмоклеточная опухоль НИО

Плазмоцитома НИО
Солитарная миелома
C91 Лимфоидные лейкозы
C91.0 Острый лимфобластный лейкоз [ОЛЛ]
*Примечание:* этот код должен использоваться только для лейкоза из Т- и В-клеток-предшественников
C91.1 Хронический лимфолейкоз В-клеточного типа
Лимфоплазмоцитарный лейкоз
Синдром Рихтера
Исключена: лимфоплазмоцитарная лимфома (C83.0)
C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз В-клеточного типа
C91.4 Волосатоклеточный лейкоз
Лейкемический ретикулоэндотелиоз
C91.5 Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ассоциированный с HTLV-1)
Острый
Хронический
Лимфоматоидный | варианты
Тлеющий
C91.6 Пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточного типа
C91.7 Другие лимфоидные лейкозы
Лимфоцитарный лейкоз из больших гранулосодержащих Т-клеток (ассоциированный с ревматоидный артритом)
C91.8 Лейкоз из зрелых В-клеток типа Беркитта
Исключена: Лимфома Беркитта с небольшой инфильтрацией костного мозга или при ее отсутствии (C83.7)
C91.9 Лимфоидный лейкоз, неуточненный
C92 Миелоидные лейкозы
Исключены: лейкозы
гранулоцитарный
миелогенный
C92.0 Острый миелобластный лейкоз [ОМЛ]
Острый миелобластный лейкоз с минимальными признаками дифференцировки
Острый миелобластный лейкоз (с признаками созревания)
ОМЛ 1/ЕТО
ОМЛ М0
ОМЛ М1
ОМЛ М2
ОМЛ с t(8;21)
ОМЛ (без ФАБ классификации), НИО
Рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации

Исключено: острое обострение хронического миелолейкоза (C92.1)
C92.1 Хронический миелолейкоз [ХМЛ], *BCR/ABL*-положительный
Хронический миелогенный лейкоз:
положительный при выявлении Филадельфийской хромосомы (Ph1)
t(9:22)(q34; q11)
Бластный криз
Исключены: атипический хронический миелолейкоз, *BCR/ABL*-отрицательный (C92.2)
хронический миеломоноцитарный лейкоз (C93.1)
неклассифицированное миелопролиферативное заболевание (D47.1)
C92.2 Атипический хронический миелолейкоз, *BCR/ABL*-отрицательный
C92.3 Миелосаркома
*Примечание:* опухоль из незрелых миелоидных клеток
Хлорома
Гранулоцитарная саркома
C92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз [ОПЛ]
ОМЛ М3
ОМЛ М3 с t(15; 17) и варианты
C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз
ОМЛ М4
ОМЛ М4 Эо с inv(16) или t(16;16)
C92.6 Острый миелоидный лейкоз с аномалией 11q23
Острый миелоидный лейкоз с вариантами транслокации гена MLL
C92.7 Другие миелоидные лейкозы
исключен: хронический эозинофильный лейкоз [гиперэозинофильный синдром] (D47.5)
C92.8 Острый миелоидный лейкоз с мультилинейной дисплазией
*Примечание*: ОМЛ и дисплазией сохранившегося гемопоэза и/или МДС в анамнезе
C92.9 Миелоидный лейкоз, неуточненный
C93 Моноцитарный лейкоз
включен: моноцитоидный лейкоз
C93.0 Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
ОМЛ М5а
ОМЛ М5в
ОМЛ М5
C93.1 Хронический миеломоноцитарный лейкоз
Хронический моноцитарный лейкоз
ХММЛ-1
ХММЛ-2
ХММЛ с эозинофилией
C93.3 Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
C93.7 Другие моноцитарные лейкозы

C93.9 Моноцитарный лейкоз неуточненный
C94 Другие лейкозы из специфического типа клеток
исключены: лейкемический ретикулоэндотелиоз (C91.4)
плазмоклеточный лейкоз (C90.1)
C94.0 Острый эритролейкоз
Острый миелоидный лейкоз M6 (a)(в)
Эритролейкоз
C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз
Острый миелоидный лейкоз, M7
Острый мегакариоцитарный лейкоз
C94.3 Лейкоз из тучных клеток
C94.4 Острый панмиелоз с миелофиброзом
Острый миелофиброз
C94.6 Миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания, неклассифицированные каким-либо образом
C94.7 Другие специфицированные лейкозы
Агрессивный ЕК-клеточный лейкоз
Острый базофильный лейкоз
C95 Лейкоз из клеток неспецифицированного типа
Острый билинейный лейкоз
Острый смешаннолинейный лейкоз
Бифенотипический острый лейкоз
Лейкоз из стволовых клеток неясной линии
исключено: острое обострение неуточненного хронического лейкоза (C95.1)
C95.1 Хронический лейкоз из неопределенного типа клеток
C95.7 Другие лейкозы из неопределенного типа клеток
C95.9 Лейкоз, неуточненный
C96 Другие и неуточненные злокачественные опухоли лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
C96.0 Мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса [болезнь Леттер-Зиве]
Гистиоцитоз X, мультисистемный
C96.2 Злокачественные опухоли из тучных клеток
Агрессивный системный мастоцитоз
Тучноклеточная саркома
исключены: вялотекущий мастоцитоз (D47.0)
тучноклеточный лейкоз (C94.3)
мастоцитоз (врожденный) (кожный) (Q82.2)
C96.4 Саркома из дендритных клеток (вспомогательных клеток)
Саркома из интердигитирующих дендритных клеток
Саркома из клеток Лангерганса
Саркома из фолликулярных дендритных клеток

C96.5 Мультифокальный и общесистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Болезнь Хэнд-Шюллер-Кристиана
Гистиоцитоз Х, мультифокальный
C96.6 Унифокальный гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Эозинофильная гранулема
Гистиоцитоз Х, унифокальный
Гистиоцитоз Х, НИО
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, НИО
C96.7 Другие специфицированные злокачественные опухоли лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
C96.8 Гистиоцитарная саркома
Злокачественный гистиоцитоз
C96.9 Злокачественные опухоли лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, неуточненные

**Новообразования неопределенного и неизвестного поведения (D37-48)**

D45 Истинная полицитемия
D46 Миелодиспластические синдромы
включены: миелодиспластический синдром, связанный с алкилирующими агентами
миелодиспластический синдром, связанный с эпиподофиллотоксином
миелодиспластический синдром, связанный с терапией, НИО
исключена: апластическая анемия, индуцированная лекарственными препаратами и наркотиками (D61.1)
D46.0 Рефрактерная анемия без кольцевых сидеробластов
*Примечание*: без сидеробластов, без избытка бластов
D46.1 Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
D46.2 Рефрактерная анемия с избытком бластов [РАИБ]
РАИБ I
РАИБ II
D46.4 Рефрактерная анемия, неуточненная
D46.5 Рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией
D46.6 Миелодиспластический синдром с изолированной делецией хромосомы 5 ($5q^-$ синдром)
5q-минус синдром
D46.7 Другие миелодиспластические синдромы
исключен: хронический миеломоноцитарный лейкоз (C93.1)
D46.9 Миелодиспластический синдром, неуточненный
Миелодисплазия НИО
Предлейкоз (синдром) НИО
D47 Другие опухоли неопределенного и неизвестного поведения лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

D47.0 Опухоли из гистиоцитов и тучных клеток неопределенного и неизвестного поведения лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

Вялотекущий системный мастоцитоз
Опухоль из тучных клеток НИО
Мастоцитома НИО
Системный мастоцитоз, ассоциированный с клональными заболеваниями крови не из тучных клеток

исключен: мастоцитоз (врожденный) (кожный) (Q82.2)

D47.1 Хронические миелопролиферативные заболевания
Хронический нейтрофильный лейкоз
Миелопролиферативное заболевание, неуточненное
исключены: атипический хронический миелолейкоз, BCR/ABL-отрицательный (C92.2)
хронический миелолейкоз [ХМЛ], *BCR/ABL*-положительный (C92.1)

D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ)

D47.3 Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия
Идиопатическая геморрагическая тромбоцитемия

D47.4 Остеомиелофиброз

Хронический идиопатический миелофиброз
Миелофиброз (идиопатический) (с миелоидной метаплазией)
Миелосклероз (мегакариоцитарный) с миелоидной метаплазией
Вторичный миелофиброз при миелопролиферативном заболевании

исключен: острый миелофиброз (C94.4)

D47.5 Хронический эозинофильный лейкоз [гиперэозинофильный лейкоз]

D47.7 Другие специфицированные опухоли неопределенного и неизвестного поведения лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
Гистиоцитарные опухоли неопределенного и неизвестного поведения

D47.9 Опухоли неопределенного и неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, неуточненные

# ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ

## (онкогематология, эпидемиология, радиобиология)

**Альфа излучение:** Корпускулярное излучение, поток альфа-частиц, которые представляют собой ядра атомов гелия $^4$He, состоящих из двух протонов и двух нейтронов, вылетающих из ядра при его радиоактивном распаде.

**Аналитическое исследование (analytical study):** Исследование с целью изучить взаимосвязи, обычно гипотетические причинные взаимоотношения. Задача аналитического исследования — выявить или измерить влияние факторов риска или же оценить влияние на здоровье определенных воздействий. Противоположность им — дескриптивные исследования. В аналитических исследованиях популяции, подвергшиеся воздействию какого-либо неблагоприятного фактора или характеризующиеся повышенной частотой исследуемого заболевания (исхода), сравниваются с популяциями, не подвергшимися действию этого фактора, или здоровым населением.

**Беккерель** (Бк, Bq): Единица активности нуклида в радиоактивном источнике (в системе СИ). Один беккерель соответствует одному распаду в секунду для любого радионуклида.

**Бета-излучение:** корпускулярное излучение — поток ускоренных электронов ($\beta$-частиц) или позитронов ($\beta^+$-частиц), испускаемых атомными ядрами радиоактивных изотопов в процессах бета-распада.

**Бэр, биологический эквивалент рентгена (rem, roentgen equivalent man):** Внесистемная единица эквивалентной дозы (1 бэр равен 0,01 Зв).

**Внутреннее облучение (internal radiation exposure):** Облучение в результате радиоактивного распада изотопов, находящихся внутри организма (при попадании с воздухом, водой, пищей, или через кожу). Особенностью внутреннего облучения является избирательное накопление радионуклидов в критических органах и тканях организма и воздействие высокоионизирующих альфа- и бета-излучений, влияние которых при внешнем облучении незначительно (ввиду их низкой проникающей способности). Определение поглощенной дозы внутреннего облучения требует сложных методов вычисления с использованием математических моделей, учитывающих кинетику радионуклидов в организме (единица измерения — грей).

**Волосатоклеточный лейкоз, ВКЛ (Hairy cell leukemia, HCL):** Редкая форма опухолевых заболеваний лимфоидной ткани. Характеризуется наличием спленомегалии, панцитопении, присутствием в периферической крови лейкемических клеток с волосистыми или ворсинчатыми отростками, иммунофенотипом В-клеток и наличием тартрат-резистентной кислой фосфатазы, выявляемой при цитохимическом исследовании.

**Гамма-излучение:** Поток гамма-квантов (или фотонов с высокой энергией), в отличие от альфа- и бета-излучения не содержит заряженных частиц, характеризуется большой проникающей способностью.

**Гемобластозы:** Новообразования кроветворной и лимфоидной тканей (острые и хронические лейкозы, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, множественная миелома, опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток).

**Гипотеза Гарднера:** Гипотеза о том, что лейкозы и неходжкинские лимфомы у детей могут быть вызваны воздействием ионизирующего излучения на отцов этих детей еще до зачатия. Гипотеза была сформулирована на основании результатов исследований случай-контроль избыточных случаев лейкозов, развившихся у детей, отцы которых работали на ядерном объекте Селлафилд (Англия).

**Грей (Гр, Gy):** Единица измерения поглощенной дозы в системе СИ. Представляет собой количество энергии ионизирующего излучения, поглощенной единицей массы какого-либо физического тела, например тканями организма (1 Гр = 1 Дж/кг).

**Дескриптивные (описательные) исследования (descriptive study):** Исследования, цель которых лишь описать распределение переменных (связь между тем или иным воздействием и частотой данного заболевания или состояния в целом, например на основе анализа канцер-регистра или по данным обследования состояния здоровья населения), но при этом не выдвигать причинные или другого рода гипотезы. Противоположность им — аналитические исследования. Дескриптивные исследования могут применяться для предварительной оценки степени риска, выдвижения гипотез и служат основой для аналитических эпидемиологических исследований.

**Доза (dose):** Мера энергии, которая передана веществу ионизирующим излучением (сокращенное наименование поглощенной, эффективной или эквивалентной дозы).

**Доза коллективная (collective dose):** Расчетная величина, которая вводится для характеристики эффектов или ущерба для здоровья от облучения группы людей, иначе говоря, мера коллективного риска возникновения стохастических эффектов облучения. Определяется как сумма индивидуальных эффективных доз, полученных группой людей за данный промежуток времени (единица измерения — человеко-зиверт, чел.-Зв).

Может быть рассчитана для группы людей, находящихся под воздействием излучения, населения определенного региона, государства и т.п.

**Доза ожидаемая (committed dose):** Ожидаемая эквивалентная доза или ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения, обусловленная поступлением радионуклидов в организм человека и сформированная за определенный период, например за период жизни от момента поступления до 70 лет.

**Доза ожидаемая эквивалентная (committed dose equivalent):** Результат суммации эквивалентных доз облучения, которые получает человек за определенный период жизни. Эта величина является интегралом времени от мощности эквивалентной дозы. Если интервал времени не указан, его принимают равным 50 лет для взрослых и 70 лет для детей (единица измерения — зиверт).

**Доза ожидаемая эффективная (committed effective dose):** Результат интеграции мощности эффективной дозы во времени с теми же временными интервалами, что и в случае вычисления эквивалентной дозы (единица измерения — зиверт).

**Доза поглощенная (absorbed dose):** Основная дозиметрическая величина, отображающая количество энергии ионизирующего излучения, переданное веществу в элементарном объеме (единица измерения — грей).

**Доза эквивалентная (dose equivalent):** Поглощенная доза, рассчитанная для биологических объектов (человек, орган, ткань), с учетом соответствующего взвешивающего коэффициента для данного вида излучения, отражающего способность этого излучения повреждать ткани организма. Взвешивающий коэффициент гамма-излучения, рентгеновского излучения и бета-частиц для биологической ткани принимается равным единице (единица измерения — зиверт, Зв; внесистемная единица — бэр). Эквивалентная доза не учитывает различную биологическую чувствительность органов и тканей к облучению. Учет этого фактора реализуется в концепции эффективной дозы.

**Доза эффективная (effective dose):** Величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных (стохастических) последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Она представляет сумму произведений эквивалентной дозы в органах и тканях на соответствующие взвешивающие коэффициенты для этих органов и тканей (единица измерения — зиверт, Зв).

**Дозиметрия:** Измерение или оценка дозы.

**Заболеваемость или инцидентность (incidence):** Число новых случаев заболевания, возникших в течение определенного времени в определенной популяции на определенной территории. Чаще всего рассчитывается за год на 100 тыс. населения.

**Зависимость доза-ответ (dose-response relationship):** Корреляция между дозой воздействия какого-либо фактора (например, концентрацией химического вещества, дозой ионизирующего излучения и т.п.) и вероятностью наблюдаемого исхода (реакции) (процентным соотношением индивидуумов, у которых наблюдается данный эффект).

**Зиверт (Зв, Sv):** Единица эквивалентной дозы в системе СИ. Представляет собой единицу поглощенной дозы, умноженную на коэффициент, учитывающий неодинаковые биологические эффекты и неодинаковую радиационную опасность для организма разных видов ионизирующего излучения. Один зиверт соответствует поглощенной дозе в 1 Дж/кг (для рентгеновского, альфа- и бета-излучений).

**Излучение с высокой линейной передачей энергии, ЛПЭ (high linear energy transfer radiation):** Плотноионизирующие излучения с ЛПЭ > > 10 кэВ/мкм. Например, альфа-излучение, нейтронное излучение. Они обладают более высокой биологической эффективностью воздействия на ткани организма.

**Ионизирующее излучение (ionizing radiation):** Всякое излучение (электромагнитное, гамма-, рентгеновское и т.д. или излучение элементарных частиц), приводящее к ионизации облучаемого материала.

**Исследование случай-контроль (case control study)** (иначе говоря, исследование сходных случаев, ретроспективное исследование): Аналитическое эпидемиологическое исследование лиц с определенным заболеванием (или иным изучаемым исходом) и лиц соответствующей контрольной группы, у которых данная болезнь (или исход) отсутствует. После формирования группы «случай» и «контроль» собирают ретроспективную информацию (например, по выпискам из историй болезни, иным документам или путем опроса) о возможном воздействии на них в прошлом неблагоприятного фактора, приводящего к развитию определенного заболевания (исхода). Такие исследования представляют собой эффективное средство для оценки относительного риска определенного заболевания (исхода) при воздействии того или иного неблагоприятного фактора.

**Истинная полицитемия (polycythemia vera):** Хроническое миелопролиферативное новообразование, характеризующееся избыточным образованием эритроцитов, независящим от механизмов, регулирующих эритропоэз в норме.

**Когорта (cohort):** Группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком (например: здоровые лица или больные на определенной стадии заболевания, или лица, подвергшиеся какому-либо воздействию и т.д.) и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем.

**Когортное исследование (cohort study)** (иначе говоря, проспективное исследование выделенной группы лиц): Эпидемиологическое анали-

тическое исследование, в котором выделяют подгруппы определенной популяции, которые были или могли быть подвержены в прошлом или будущем в той или иной степени воздействию фактора (факторов), предположительно влияющего на развитие того или иного заболевания (или другого исхода). Основная особенность когортного исследования — наблюдение за большим количеством лиц в течение длительного времени (часто многих лет).

**Комиссия по изучению последствий атомных взрывов (или Комиссия по жертвам атомной бомбардировки) (Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC):** Была создана в 1946 г. при Национальной академии наук США с целью изучения отдаленных последствий среди жертв атомной бомбардировки. Первоначально финансировалась за счет Комиссии по атомной энергии США, а впоследствии к финансированию подключились министерство здравоохранения США, Национальный институт рака и Национальный институт болезней сердца и легких. В 1948 г. к работе комиссии подключилась японская сторона под эгидой Национального института здоровья Японии. В 1975 году Комиссия была распущена, её функции были переданы вновь созданному Институту по изучению эффектов воздействия радиации (RERF).

**Комитет «Биологические эффекты ионизирующей радиации» (Committee on the Biological Effects of lonizing Radiation — BEIR):** Был создан при Национальном совете по исследованиям США для анализа риска последствий облучения и разработки стандартов безопасности. Деятельность BEIR началась в 1972 г. Большое внимание в деятельности BEIR уделено анализу влияния на человека малых доз ионизирующего излучения. Данные научных исследований в этой области обобщаются в научных отчетах BEIR. Последний отчет комитета BEIR VII, датированный 2006 г., озаглавлен «Риски для здоровья от воздействия малых доз ионизирующего излучения», в котором высказана поддержка беспороговой модели риска возникновения опухолей.

**Коэффициент (показатель) общий (или валовой) (crude rate):** Общее число случаев (например, определенного заболевания), выраженное в процентах (или в пересчете на 1000 человек и т.д.) за определенный промежуток времени по отношению к численности населения за тот же промежуток времени (чаще всего за год) в целом без учета возрастной структуры или иных подгрупп населения. Поскольку такие факторы, как возраст или пол населения, могут сильно повлиять на общие коэффициенты смертности или заболеваемости, необходимо сравнивать отдельные половозрастные коэффициенты в определенных половозрастных группах. Более сложные расчеты требуют введения стандартизированных коэффициентов (смотри **Стандартизованные показатели**), учитывающих

половозрастной состав конкретной популяции, конкретной группы больных и т.п.

**Коэффициент эффективности дозы и мощности дозы (КЭДМД) (dose and dose rate effectiveness factor (DDREF):** Отношение между риском (эффектом) на единицу эффективной дозы в случае высоких мощностей дозы и в случае низких мощностей дозы. Используется при оценке коэффициентов риска в случае низких доз и мощностей дозы на основании наблюдений и выводов эпидемиологических исследований в случае высоких доз и мощностей дозы. Учитывается тот факт, что по мере снижения мощности дозы эффективность снижается за счёт восстановительных процессов. Этот коэффициент введен НКДАР ООН для переноса оценок риска опухоли, установленных для высоких доз и мощностей доз, на риски, которые соответствуют малым дозам и малым мощностям дозы.

**Критический орган (critical organ):** Ткань, орган или часть тела, облучение которого в данных условиях может нанести наибольший ущерб здоровью данного лица или его потомству.

**Кюри (Ки, Ci):** Внесистемная единица активности нуклидов, 1 Ки = $= 3{,}7 \cdot 10^{10}$ Бк.

**Латентный период (latency):** Интервал времени между воздействием определенного фактора (экспозицией) и реакцией на него (например, возникновением проявлений заболевания).

**Лейкоз, или лейкемия (leukemia):** Основным признаком является системная обычно диффузная инфильтрация костного мозга и других органов злокачественно трансформированными кроветворными и лимфоидными клетками и появление их в периферической крови. Выделение отдельных форм лейкозов проводится на основе клинических, цитоморфологических, цитохимических признаков, данных иммунофенотипирования, генетического и молекулярно-генетического анализа.

**Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) (Hodgkin lymphoma):** Особая форма опухолей лимфоидной ткани с наличием в очаге поражения гигантских многоядерных клеток Березовского-Штернберга, возникающих из зрелых В-клеток на стадии их дифференцировки в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов.

**Линейная беспороговая модель (linear-no-threshold model):** Модель, согласно которой риск стохастических эффектов существует для всех уровней дозы и мощности дозы. В отчете BEIR VII указано, что именно с этой моделью согласуется большинство данных по дозовой зависимости между воздействием ионизирующего излучения и возникновением злокачественных опухолей у человека.

**Линейная модель:** Выражает линейную зависимость эффекта от дозы облучения. Отражает суть беспороговой концепции действия ионизирующих излучений на биологические объекты.

**Линейная передача энергии ЛПЭ (linear energy transfer):** Величина, характеризующая количество переданной энергии ионизирующего излучения атомам и молекулам вещества при взаимодействии на единицу длины трека излучения. Мера передачи энергии излучения облучаемому веществу как функция расстояния.

**Линейно-квадратичная модель:** Выражает зависимость эффекта (например. мутации или риска новообразования) от дозы облучения уравнением, в которое входит как доза, так и квадрат дозы. Линейный член уравнения отражает вклад при малых дозах, тогда как квадратичный член уравнения — при более высоких дозах.

**Международная комиссия по радиологической защите, МКРЗ (ICRP):** Независимая международная организация, созданная в 1950 г., которая анализирует и обобщает достижения в области защиты от ионизирующих излучений и периодически разрабатывает соответствующие международные рекомендации по защите человека и окружающей среды от ионизирующих излучений и стандарты радиационной безопасности.

**Международное агентство по атомной энергии, МАГАТЭ (International Atomic Energy Agency, IAEA):** Международная межправительственная организация в системе ООН для развития сотрудничества в области мирного использования атомной энергии, основанная в 1957 году. В 2014 г. участниками МАГАТЭ были 162 государства. Важнейшее направление деятельности МАГАТЭ — обеспечение нераспространения ядерного оружия. Государства-участники соглашения о гарантиях с МАГАТЭ предоставляют инспекторам МАГАТЭ доступ к своим ядерным программам, включая атомные электростанции. Большое внимание в деятельности МАГАТЭ уделяется вопросам обеспечения безопасности ядерной энергетики. В 1988 г. МАГАТЭ была разработана международная шкала ядерных событий для единообразной оценки чрезвычайных ситуаций, связанных с радиационными авариями. Шкала включает в себя 8 уровней (от 0 до 7). За всю историю атомной энергетики две аварии (на ЧАЭС и АЭС в Фукусиме) были оценены по максимальному 7-му уровню.

**Миелодиспластические синдромы, МДС (myelodysplastic syndromes, MDS):** Гетерогенная группа клональных заболеваний, в основе возникновения которых лежит поражение гемопоэтической стволовой клетки, сопровождающееся неэффективным гемопоэзом (цитопенией в крови при гиперклеточном костном мозге), диспластическими изменениями, затрагивающими клетки одной или нескольких линий гемопоэза, повышенным риском развития острых миелоидных лейкозов.

**Множественная миелома, ММ (multiple myeloma, MM):** Характеризуется мультифокусной инфильтрацией костного мозга неопластическими плазматическими клетками, что сопровождается деструкцией костной ткани и секрецией моноклонального парапротеина.

**Научно-исследовательская организация по изучению радиационных воздействий (Radiation Effects Research Foundation, RERF):** Двусторонняя японо-американская исследовательская организация (фактически научно-исследовательский институт по изучению эффектов воздействия радиации), созданная для изучения медицинских последствий облучения у переживших атомную бомбардировку в Японии. RERF была создана в 1975 г. на базе Комиссии по жертвам атомной бомбардировки (Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC), работавшей в Хиросиме и Нагасаки под эгидой Национальной Академии наук США с 1947 г.

**Научный комитет ООН по действию атомной радиации, НКДАР (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR):** Учрежден в соответствии с резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН в 1955 г. с целью организации сбора и оценки информации о действии радиоактивного излучения на организм человека и окружающую среду. В задачи НКДАР входит проведение оценки и подготовка научных докладов об уровне и последствиях воздействия радиации на здоровье человека и окружающую среду.

**Национальная Комиссия по радиационной защите (США) (National Council on Radiation Protection, NCRP):** Создана в 1964 г. для сбора, анализа и распространения информации и рекомендаций в области радиационной защиты и измерений на основе обобщения научных достижений в этой области.

**Национальная Комиссия по радиационной защите населения Украины:** Создана в 1991 г. для разработки норм и принципов радиационной защиты населения в повседневных условиях, в случае радиационной аварии и в случаях загрязнения окружающей среды радиоактивными веществам, установления критериев по определению зон с неблагоприятной радиационной ситуацией, обоснования необходимости и очередности осуществления радиационно-защитных мероприятий, разработки программ защиты населения на разных этапах после радиационной аварии и ограничения дозовых радиационных нагрузок населения, установления научно обоснованных допустимых уровней содержания радиоактивных веществ в пищевых продуктах, воде, воздухе, почве, а также уровней ограничения действия естественного, промышленного, медицинского и бытового облучения, распространения знаний в области радиационной безопасности, полного и исчерпывающего информирования по этому кругу вопросов государственных органов и всего народа.

**Неходжкинские лимфомы (Non-Hodgkin's lymphomas):** Гетерогенная группа опухолей, возникающих из различного типа клеток лимфоидной ткани, характеризующаяся гиперплазией лимфатических узлов или наличием экстранодальных очагов поражения.

**Облучение (irradiation):** Воздействие ионизирующего излучения на биологические объекты. Различают внутренне и внешнее облучение.

**Обратный эффект мощности дозы (inverse exposure rate effect):** Эффект, заключающийся в том, что в определенном диапазоне доз (мощностей доз) малые дозы радиации при длительном воздействии опаснее по последствиям, чем большие дозы краткосрочного (острого) облучения. Эффект впервые обнаружил А.Петко (A. Petkau) в 1972 г. на уровне клеточной мембраны.

**Ожидаемая (полная) коллективная эффективная доза (committed collective effective dose):** Популяционная эффективная доза, которую получат многие поколения людей от какого-либо радиоактивного источника за все время его дальнейшего существования.

**Острые лимфобластные лейкозы, ОЛЛ (acute lymphoblastic leukemias, ALL):** Опухоли из клеток-предшественников (лимфобластов), коммитированных в направлении В- или Т-клеточной линии лимфопоэза.

**Острые миелоидные лейкозы, ОМЛ (Acute myeloid leukemias, AML):** Характеризуются клональной экспансией бластных клеток миелоидного происхождения, определяющихся в крови, костном мозге и других органах и тканях.

**Первичный миелофиброз (primary myelofibrosis, chronic idiopathic myelofibrosis):** Клональное миелопролиферативное новообразование, в основе возникновения которого лежит трансформация стволовых клеток кроветворных клеток костного мозга. Характерные признаки — преимущественная пролиферация клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда в костном мозге, сопровождающаяся развитием фиброза и остеосклероза, спленомегалией, появлением очагов экстрамедуллярного гемопоэза, анемии, изменениями в лейкоцитарной формуле крови.

**Пожизненное эпидемиологическое исследование в когорте жителей Японии, переживших атомные бомбардировки (Life Span Study, LSS):** Продолжающаяся эпидемиологическая исследовательская программа, проводимая RERF для изучения неблагоприятного влияния на здоровье в течение всей жизни людей, выживших при атомной бомбардировке. Главная задача программы — проанализировать зависимость между воздействием радиации и заболеваемостью и смертностью от опухолей и лейкозов. Когорта LSS включает около 94 тыс. человек с оценками индивидуальной дозы и 27 тыс. человек, не подвергшихся действию радиации.

**Популяционный добавочный (атрибутивный) риск (population attributable risk):** Рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции. Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, связанную с фактором риска, причем во всей популяции, среди которой имеются представители группы риска.

**Порог (threshold):** Минимальная доза, которая вызывает эффект.

**Рад (рад, rad):** Внесистемная единица измерения поглощенной дозы излучения (1 рад = 0,01 Гр).

**Радиоактивность (radioactivity):** Способность нестабильных ядер элементов к распаду с выделением энергии в виде фотонов (гамма-излучение) или частиц (альфа- бета- и др.), единица измерения — беккерель.

**Радиоактивные осадки (radioactive fall-out):** Осаждающиеся из атмосферы на поверхность земли твердые или жидкие частицы (часто сопряженные с атмосферными осадками), содержащие радиоактивные вещества. Являются следствиями радиоактивных аварий или испытаний ядерного оружия.

**Радиоактивный материал:** Любой материал, который содержит радиоактивные атомы.

**Радиоактивный полураспад (radioactive half-life):** Период времени, за который происходит распад половины атомов данного радиоактивного изотопа.

**Распространенность (prevalence):** Количество всех случаев данного заболевания (как вновь зарегистрированных, так и возникших ранее) в данный момент времени (или за год) в расчете на определенное количество населения (чаще всего на 100 тыс. человек).

**Регистр (register, registry):** Коллекция данных обо всех случаях определенной болезни (состояния) в популяции. Позволяет точнее, чем медицинские статистические данные, установить показатели заболеваемости (инцидентности) и при продолжении наблюдения — исходы. Регистр требует организации долговременного учета с включением идентификационных данных. Примеры регистров: канцер-регистр (регистр онкологических заболеваний), регистр подвергшихся облучению при аварии.

**Рентген (P, R):** Внесистемная единица экспозиционной дозы облучения рентгеновским или гамма излучением, определяемая по их ионизирующему действию на сухой атмосферный воздух, равен экспозиционной дозе излучения, при которой в 1 $см^3$ воздуха, находящегося при нормальном атмосферном давлении и 0 °С, образуются ионы, несущие заряд, равный 1 электростатической единице заряда каждого знака. Единица в системе СИ — 1 Кл/кг, 1 Р = $2{,}58 \cdot 10^{-4}$ Кл/кг.

**Риск (risk):** Величина, выражающая опасность или возможность возникновения вредных последствий в результате облучения.

**Риск абсолютный избыточный (excess absolute risk, EAR):** Избыточное количество случаев определенного заболевания или иного исхода сверх спонтанного количества случаев определенного заболевания или иного исхода. В оценке последствий радиационного облучения обычно

выражается в количестве случаев в год на 10 тыс. человек, подвергшихся облучению в дозе 1 Гр.

**Риск добавочный или атрибутивный риск (attributable risk, AR):** Определяется как заболеваемость для лиц, подвергавшихся воздействию данного фактора риска, минус заболеваемость для лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Иначе говоря, это дополнительные случаи развития заболевания, обусловленные именно воздействием изучаемого фактора риска, даже если исходная заболеваемость связана с другими причинами. При этом предполагается, что другие причины, помимо изучаемых, одинаково влияют на группу подвергающихся и не подвергающихся воздействию. Атрибутивный риск можно вычислить по отношению к группе риска или всей популяции и выразить как в абсолютных числах, так и в процентах.

**Риск избыточный относительный (relative excess risk):** Отношение избыточного риска конкретного эффекта к вероятности появления того же самого эффекта у населения, не подвергшегося воздействию данного фактора, иначе говоря, относительный риск минус единица.

**Риск относительный или отношение рисков (relative risk):** Отношение риска заболевания или иного исхода у лиц, подвергавшихся данному воздействию, к риску у лиц, не подвергавшихся воздействию.

**Риск пожизненный (lifetime risk):** Вероятность того, что конкретное воздействие облучения на здоровье проявится в некоторый момент в будущем у отдельного лица. Так, например, по оценкам BEIR, пожизненный риск возникновения всех форм опухолей у человека составляет 4–6 % на 1 Зв.

**Стандартное население (reference population):** Условно выделяемое население, с помощью которого производится стандартизация показателей заболеваемости, смертности и т.п.). В качестве стандарта населения может использоваться структура населения данной страны. Однако для целей сравнения пользуются условными построенными международным или европейским стандартами структуры населения.

**Стандартизованные показатели (standardized rates, adjusted rates):** Показатели, пригодные для сравнения в двух популяциях, неоднородных по своему составу (распределению по полу и возрасту). Это условные (гипотетические) показатели, которые могли бы быть при условии одинакового состава населения, группы больных и т.п. К ним, в частности, относятся стандартизованное отношение заболеваемости и стандартизованное отношение смертности. Оба этих стандартизованных показателя позволяют сравнить, соответственно, заболеваемость и смертность в исследуемой популяции с таковыми в стандартной популяции, для которой известны частоты заболеваемости и смертности по полу и возрастным группам. Используя стандартизованные коэффициенты,

надо помнить, что они не имеют самостоятельного значения, поскольку зависят от выбранного стандарта. Поэтому сфера их применения ограничивается лишь сравнением различных популяций друг с другом при условии, что стандартизация проведена одним и тем же методом и с использованием одного и того же стандарта. Иначе говоря, стандартизованные коэффициенты имеют значение только в сравнительном анализе, так как величина коэффициента не является реальной мерой заболеваемости или смертности в конкретной популяции.

**Стандартизованное отношение заболеваемости (инцидентности) (standardized incidence ratio, SIR):** Отношение наблюдаемого числа случаев в исследуемой популяции к ожидаемому числу. Ожидаемое число случаев рассчитывается как сумма произведений частоты заболеваемости для каждой из возрастных групп в стандартной популяции (например, населении всей страны, региона и т.д.) на численность каждой из этих возрастных групп в исследуемой популяции. Это отношение выражается в процентах.

**Стандартизованное отношение смертности (standardized mortality ratio, SMR):** Отношение наблюдаемого числа смертей в исследуемой популяции к ожидаемому числу. Ожидаемое число случаев рассчитывается аналогично таковому для стандартизованного отношения заболеваемости и также выражается в процентах.

**Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых, ТКЛЛВ (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL):** Лимфопролиферативное эндемическое заболевание, вызываемое Т-лимфотропным вирусом типа I (HTLV-I).

**Транслокация (translocation):** Тип хромосомной перестройки, заключающейся в переносе участка хромосомы в новое положение на той же или на другой хромосоме, или в переносе целой хромосомы на другую, или во взаимном обмене участками двух хромосом

**Факторы риска (risk factors):** Внешние воздействия или особенности организма, приводящие к увеличению вероятности возникновения заболевания. Фактор риска не всегда служит причиной заболевания, он может оказаться косвенным маркером исхода благодаря связи с одним или несколькими причинными факторами.

**Хромосомные аберрации:** Весь комплекс нарушений генома на уровне отдельных хромосом (их количества, структуры).

**Хронический лимфолейкоз, ХЛЛ (chronic lymphocytic leukemia, CLL):** Опухолевый процесс, характеризующийся гиперплазией лимфатических узлов, спленомегалией, инфильтрацией костного мозга трансформированными В-лимфоцитами и наличием в периферической крови малых лимфоцитов (более $5\times10^9$/л).

**Хронический миелолейкоз, ХМЛ (chronic myelogenous leukemia, CML):** Миелопролиферативное новообразование с характерной цито-

генетической аномалией t(9;22)(q34;q11). Возникает в результате трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки (ПГСК). В периферической крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение количества базофилов. С учетом клинико-гематологических признаков выделяют три фазы развития заболевания (хроническую, акселерации и бластного криза).

**Хронический миеломоноцитарный лейкоз, ХММЛ (chronic myelomonocytic leukemia, CMML):** Относится к категории миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований. Отличительным признаком является устойчивый моноцитоз в периферической крови (более $1\times10^9$/л).

**Цитогенетика.** Наука на стыке генетики и цитологии, изучающая генетические закономерности на клеточном (главным образом, на хромосомном) уровне. Термин предложил У.Саттон в 1902 г.

**Экстраполяция (extrapolation):** Распространение выводов, полученных из наблюдения над одной частью явления, на другую его часть. (В радиобиологических исследованиях: из эффектов больших доз — на диапазон малых, или из наблюдений над одним видом животных — на другой вид, или человека).

В статистике — распространение установленных в прошлом тенденций на будущий период (экстраполяция во времени), распространение выборочных данных на другую часть совокупности, не подвергшуюся наблюдению (экстраполяция в пространстве).

**Эпидемиология:** Наука о распространении относящихся к здоровью (человека) состояний или событий в определенных популяциях и их детерминант, а также применение этих исследований в практике здравоохранения.

**Эссенциальная тромбоцитемия (essential thrombocythemia):** Клональное миелопролиферативное новообразование, характеризующееся преимущественным поражением клеток мегакариоцитарного ряда и увеличением количества тромбоцитов в периферической крови (более $450\times10^9$/л).

**Эффект свидетеля (bystander effect):** Способность клеток, поврежденных при действии определенного агента, вызывать биологические эффекты в соседних клетках, которые непосредственно не подвергались действию этого фактора. Применительно к действию ионизирующего излучения — реакция клеток, которые непосредственно не подвергались воздействию излучения, однако контактировали тем или иным образом с облучаемыми клетками.

**Эффекты излучения стохастические:** вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующим излучением, не имеющие дозового порога возникновения, вероятность возникновения которых пропорциональна дозе и для которых тяжесть проявления не зависит от дозы.

Наукове видання

# ІОНІЗУЮЧА РАДІАЦІЯ ТА ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Монографія**

**За редакцією**
**академіка НАН України В.Ф. Чехуна**
**д-ра мед. наук професора Д.Ф. Глузмана**

Авторы:
В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман, Л.Н. Гуслицер, Л.М. Скляренко, М.П. Завелевич,
Т.С. Иванивская, С.В. Коваль, Л.Ю. Полудненко, Н.К. Родионова,
Н.И. Украинская, А.А. Фильченков

Здано до набору 03.02.2016. Підписано до друку 29.03.2016.
Формат 70×100/16. Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 22,9. Наклад 150 прим.
Зам. ІЄПОР-М-2016.

Комп'ютерна верстка та друк ТОВ «ДІА»:
вул. Васильківська, 45, Київ, 03022
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до державного реєстру видавців серія ДК № 1149 від 12.12.2002 р.