



**Медицинские последствия  
Чернобыльской аварии и  
специальные программы здравоохранения**

Доклад экспертной группы «Здоровье»  
Чернобыльского форума ООН

*Редакторы английского издания:*

Б. Беннетт  
М. Репачоли  
Ж. Карр

*Редактор русского издания:*  
М. Балонов

**Женева**

2006

Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes.

1.Chernobyl nuclear accident. 2.Thyroid neoplasms - epidemiology. 3.Leukemia, Radiation-induced - epidemiology. 4.Neoplasms, Radiation-induced - epidemiology. 5.Radiation dosage. 6.Radiation injuries - mortality. 7.National health programs. 8.Belarus. 9.Ukraine. 10.Russian Federation. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 459417 9

(NLM classification: WN 620)

© Всемирная организация здравоохранения, 2009 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; эл. почта: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Отпечатано в Швейцарии.

## Предисловие

Двадцать лет минуло со дня самой тяжелой в истории человечества аварии ядерного реактора, случившейся на Чернобыльской атомной электростанции на Украине. В результате взрыва, разрушившего корпус реактора, и последующего за ним пожара, продолжавшегося в течение нескольких дней, произошло радиоактивное загрязнение значительных территорий Беларуси и Российской Федерации с наибольшим выпадением радиоактивных осадков на территории Беларуси. Несмотря на ограниченность официальной информации от центральных и местных властей о масштабах аварии в первоначальный период, предпринятые контрмеры, как распределение таблеток йодида калия, пищевые ограничения и массовая эвакуация из местности с наибольшим загрязнением, несомненно снизили действие облучения на здоровье людей и спасли много жзней.

Авария привела к тяжелым социальным и экономическим нарушениям и имела серьезные экологические и медицинские последствия. Эта ситуация усугублялась политическими и экономическими изменениями, происходившими в трех республиках в период развала Советского Союза. После аварии международное научное и медицинское сообщество тесно сотрудничало с национальными экспертами, имевшими дело с медицинскими последствиями аварии для населения пострадавших стран.

Проводится множество международных научных исследований, в результате которых могут быть получены новые радиологические данные. Тем не менее, сохраняются спекулятивные и дезинформирующие сведения о возможных медицинских последствиях аварии для миллионов пострадавших людей. Это предопределило создание Организацией Объединенных Наций в 2003 году Чернобыльского форума с целью изучения и понимания медицинских, экологических и социально-экономических последствий аварии. Секретариат форума, возглавляемый Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Программой развития Организации Объединенных Наций (ПРООН) и несколькими другими международными организациями, сотрудничал с правительствами пострадавших стран. Задачей Чернобыльского форума являлся обзор последствий аварии, выпуск технических отчетов и разработка на их основе рекомендаций для правительств Беларуси, Российской Федерации и Украины. Дополнительной целью форума является обеспечение пострадавшего населения информацией в простых для понимания терминах на соответствующих языках (русском и английском).

Под эгидой форума в рамках Программы ВОЗ по защите здоровья человека от радиационных и экологических факторов, в Женеве была проведена серия совещаний международных научных экспертов. В совещаниях приняли участие ученые с высокой международной репутацией, проводящие исследования по чернобыльской проблеме. Этот документ является результатом участия ВОЗ в Чернобыльском форуме.

Основой для создания этого документа послужили научные данные о медицинских последствиях аварии на Чернобыльской АЭС, опубликованные в 2000 году Научным комитетом по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН), а также более новая информация.

Авария на Чернобыльской АЭС преподала много уроков для мирового сообщества, один из которых связан с необходимостью создания системы быстрого реагирования и смягчения последствий аварий. В связи с этим была создана международная система реагирования на ядерные и радиационные аварии, включая сеть сотрудничающих центров ВОЗ по медицинской готовности и реагированию в случае радиационных аварий (Radiation Emergency Medical Preparedness and Response Network).

В течение 20 лет со дня аварии жители трех пострадавших стран прошли долгий путь преодоления ее последствий. Дальнейшим приоритетным направлением должно быть достоверное информирование населения и ведущих специалистов о медицинских и экологических последствиях катастрофы. Этот документ является результатом надежного научного оценивания имеющихся данных о медицинских последствиях аварии и формирует устойчивую основу для дальнейшего развития.

### **Выражение благодарности**

ВОЗ выражает искреннюю благодарность д-ру Geoffrey Howe (университет шт. Колумбия, Нью-Йорк, США) и д-ру Fred Mettler (Федеральный региональный медицинский центр шт. Нью Мексико, Альбукерке, США) за составление этого документа на основе отчетов рабочих групп. Редактирование окончательной версии документа выполнено д-ром Burton Bennett (экс-президент исследовательского центра радиационных эффектов [Япония] и председатель Чернобыльского форума ООН) при поддержке д-ра Zhanat Sag и д-ра Mike Repacholi (ВОЗ, Женева, Швейцария). Перевод на русский язык осуществлен Натальей Шагиной (Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия). Редакция русского текста выполнена Михаилом Балоновым (Институт радиационной гигиены, Санкт Петербург, Россия).

Художественное оформление обложки: рисунки Наташи Карасевой, 16 лет (*Голубь мира*), Полины Кузьминой, 11 лет (*Японка*) и Романа Стриги, 16 лет (*Бабочка*). Работы выполнены воспитанниками юношеской народной художественной студии под управлением Р. Мэй (Минск, Беларусь).

## Содержание

<b>ГЛАВА 1. ОБЩИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ .....</b>	<b>1</b>
<b>Введение.....</b>	<b>1</b>
<b>Основы для оценки .....</b>	<b>2</b>
<b>Методологические вопросы эпидемиологических исследований.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 2. ДОЗИМЕТРИЯ.....</b>	<b>7</b>
<b>Дозиметрия щитовидной железы.....</b>	<b>7</b>
Методология .....	7
Экспертная оценка .....	10
Выводы.....	16
Рекомендации .....	17
<b>Оценка доз облучения всего тела и других органов .....</b>	<b>18</b>
Дозы облучения ликвидаторов последствий аварии .....	18
Дозы облучения населения .....	22
Экспертная оценка .....	24
Выводы.....	25
Рекомендации .....	25
<b>ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....</b>	<b>27</b>
<b>Эпидемиология.....</b>	<b>27</b>
Современные данные.....	27
Экспертная оценка (эпидемиология) .....	35
Выводы (эпидемиология).....	42
Рекомендации (эпидемиология) .....	43
<b>Биологические аспекты.....</b>	<b>45</b>
Патология .....	45
Молекулярная биология .....	47
Чернобыльский банк опухолевых тканей.....	49
Экспертная оценка (биологические аспекты) .....	50
Выводы (биологические аспекты).....	51
Рекомендации (биологические аспекты) .....	52
<b>Клинические аспекты .....</b>	<b>53</b>
Онкология: новые данные по лечению, выживаемости, рецидивам и отдаленным медицинским последствиям.....	53
Побочные эффекты лечения радиойодтерапией.....	57
Прогноз .....	59
Нераковые заболевания щитовидной железы .....	61
Экспертная оценка (клинические аспекты).....	63
Выводы (клинические аспекты) .....	64
Рекомендации (клинические аспекты).....	64

<b>ГЛАВА 4. ЛЕЙКОЗ.....</b>	<b>66</b>
<b>Внутриутробное облучение .....</b>	<b>66</b>
Современные данные .....	66
Экспертная оценка .....	67
Рекомендации .....	68
<b>Облучение в детском возрасте.....</b>	<b>68</b>
Современные данные .....	68
Экспертная оценка .....	69
Рекомендации .....	70
<b>Облучение взрослых.....</b>	<b>70</b>
Исследования ликвидаторов .....	70
Исследования пострадавшего населения .....	71
Исследования, проводимые в настоящее время .....	72
Экспертная оценка .....	72
Рекомендации .....	73
<b>ГЛАВА 5. СОЛИДНЫЕ РАКИ ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....</b>	<b>74</b>
<b>Общая информация.....</b>	<b>74</b>
<b>Современные данные .....</b>	<b>75</b>
Все солидные раки .....	75
Рак молочной железы .....	76
Другие типы солидных раков .....	77
Экспертная оценка .....	77
Выводы.....	79
Рекомендации .....	81
<b>ГЛАВА 6. МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С РАКОМ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>82</b>
<b>Глаз и возникновение катаракты.....</b>	<b>84</b>
Общая информация.....	84
Современные данные .....	84
Экспертная оценка .....	85
Выводы.....	86
Рекомендации .....	87
<b>Сердечно-сосудистые заболевания .....</b>	<b>87</b>
Общая информация.....	87
Современные исследования.....	89
Экспертная оценка .....	90
Выводы.....	91
Рекомендации .....	91
<b>Цитогенетические маркеры: Применимость и значимость.....</b>	<b>92</b>

Общие сведения .....	92
Современн ые данные .....	93
Экспертная оценка .....	95
Выводы.....	95
Рекомендации .....	96
<b>Иммунологические эффекты.....</b>	<b>96</b>
Основные сведения.....	96
Современн ые данные .....	97
Экспертная оценка .....	99
Выводы.....	99
Рекомендации .....	100
<b>Репродуктивные эффекты и состояние здоровья детей.....</b>	<b>100</b>
Основные сведения .....	100
Современн ые данные .....	102
Экспертная оценка .....	109
Выводы.....	110
Рекомендации .....	111
<b>Умственное развитие, психологические эффекты и состояние центральной нервной системы.....</b>	<b>112</b>
Основные сведения.....	112
Современн ые данные .....	113
Экспертная оценка .....	114
Выводы.....	115
Рекомендации .....	116
<b>ГЛАВА 7. СМЕРТНОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС .....</b>	<b>117</b>
<b>Основные сведения.....</b>	<b>117</b>
<b>Современное состояние проблемы .....</b>	<b>118</b>
Острая и подострая смертность.....	118
Исследования ликвидаторов последствий аварии .....	118
Исследования населения, проживающего на загрязненных территориях .....	122
Экспертная оценка .....	125
Выводы.....	126
Рекомендации .....	127
<b>ГЛАВА 8. СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ЧЕРНОБЫЛЬСКОМ РЕГИОНЕ, .....</b>	<b>129</b>
<b>Основная информация о системе здравоохранения и о медицинского мониторинга .....</b>	<b>129</b>
Основные сведения.....	129
Оказание клинической помощи пациентам с острой лучевой болезнью .....	130
Медицинский мониторинг или скрининг .....	130
Эпидемиологические исследования.....	135

<b>Современное состояние медицинского обслуживания</b>	
<b>пострадавших .....</b>	<b>137</b>
Специальные программы для различных групп населения.....	137
Масштабы существующих программ по регулярному медицинскому осмотру .....	139
Экспертная оценка .....	141
Рекомендации .....	142
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>144</b>
Приложение 1. Участники экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума.....	177
Приложение 2. Совещания экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума.....	179



## Глава 1

# ОБЩИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

### **Введение**

В результате аварии на Чернобыльской АЭС, расположенной в северной части Украины, 26 апреля 1986 года произошел выброс значительного количества радиоактивных веществ в окружающую среду, что привело к значительному радиоактивному загрязнению территорий, прилегающих непосредственно к станции, и к небольшому загрязнению территорий Восточной и Западной Европы. В результате выброса и последующей миграции радионуклидов, в основном радиоактивных изотопов цезия и йода, в окружающей среде и по пищевым цепочкам произошло облучение людей, участвовавших в ликвидации последствий аварии; населения, эвакуированного из наиболее загрязненных близлежащих населенных пунктов; и населения, постоянно проживающего на загрязненных территориях.

В этом документе представлен современный обзор и оценка медицинских последствий аварии, в отношении которых может быть установлена связь с радиационным воздействием вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, у ликвидаторов последствий аварии и населения наиболее загрязненных территорий бывшего Советского Союза, которые являются территориями современны Беларуси, Российской Федерации и Украины.

Основой и отправной точкой настоящей работы послужил обзор, опубликованный в 2000 году в отчете НКДАР ООН, в котором была представлена оценка медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Эта оценка медицинских последствий аварии была наиболее современной и всеобъемлющей. Однако поскольку многие исследования продолжаются либо только начинаются и новые данные постоянно появляются, необходим новый обзор всех опубликованных результатов.

Наличие или отсутствие различных медицинских последствий может быть доказано эпидемиологическими исследованиями. Тем не менее, необходимо тщательно анализировать методологические особенности и ограниченность эпидемиологических исследований с целью правильной интерпретации полученных результатов. Основы для оценки медицинских последствий кратко обсуждаются в главе 1.

Допущения и методы, используемые для дозиметрической оценки радиационного воздействия, являются определяющими при изучении связи между радиационным воздействием и наблюдаемыми эффектами. Особенности дозиметрических исследований кратко рассматриваются в главе 2.

В главах 3-6 приводятся отдельные результаты эпидемиологических исследований: заболеваний щитовидной железы, лейкозов, других солидных раков, а также нераковых заболеваний и психологических расстройств. Особое значение уделяется отдаленным медицинским последствиям радиационного воздействия в Беларуси, Российской Федерации и Украины. В настоящее время считается, что основным отдаленным стохастическим эффектом воздействия ионизирующего излучения является возникновение рака (UNSCEAR, 2000), однако, в документе рассматриваются и другие, нераковые, заболевания.

Для создания этого документа был разработан особый подход. В качестве отправной точки проводился анализ имеющихся данных по каждому рассматриваемому эффекту с акцентом на новые данные, полученные после публикации отчета НКДАР ООН в 2000 году. За этим следует оценка, сделанная группами научных экспертов, созданных для создания документа. По каждой оценке и каждому разделу, например, по эпидемиологии, биологии и др., выделяются вопросы, по которым достигнуто согласие экспертов (консенсус), т.е. выводы, наиболее приемлемые на современном этапе научных знаний. Выводы сопровождаются обсуждением имеющихся пробелов в знаниях, которые не позволили полностью интерпретировать данные или прийти к окончательному пониманию проблемы. В конце каждого раздела приводятся рекомендации к дальнейшим научным исследованиям по каждой теме.

В связи с тем, что интерес общества вызывают масштабы аварии, в главе 7 представлен прогноз числа смертей прогнозируемых в течение срока жизни облученных людей. Необходимо отметить, что эти оценки характеризуются значительной неопределенностью, связанной с погрешностями оценок доз радиационного воздействия и применением коэффициентов риска, не соответствующих условиям хронического воздействия в диапазоне малых доз, характерных для чернобыльской ситуации, и для людей различного возраста с другой продолжительностью и стилем жизни. Не касаясь вопросов корректировки коэффициентов риска или возможности их применения для целей, не связанных с планированием радиационной защиты, оценки прогнозируемого числа смертей должны рассматриваться как оценки порядка величины. Согласно прогнозу, в течение следующих 70 лет ожидается несколько тысяч смертей в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Это количество не может быть различимо на фоне общей смертности в большой популяции. Эти оценки не подтверждают первоначальных утверждений о десятках и даже сотнях тысяч смертей в результате радиационного воздействия после аварии на Чернобыльской АЭС.

В главе 8 приводится описание различных систем обеспечения медицинской помощи в Беларуси, Российской Федерации и Украине. В главе 8 также приводятся рекомендации по этому вопросу, которые, по мнению экспертов, являются наиболее подходящими.

Целями настоящего документа являются: 1) предоставить научной и широкой общественности оценку современных данных о медицинских последствиях аварии на Чернобыльской АЭС и 2) предоставить соответствующим органам и учреждениям подробные рекомендации к дальнейшим научным исследованиям и оказанию медицинской помощи в трех странах, в наибольшей степени пострадавших от крупнейшей в мире ядерной аварии.

### ***Основы для оценки***

Авария на Чернобыльской АЭС привела к смерти 30 работников станции и пожарных (включая 28 смертельных исходов в результате радиационного воздействия) в первые несколько дней (недель). Помимо участников ранних аварийных работ, в 1986 и 1987 годах около 240 тыс. человек (также называемых «ликвидаторами») были привлечены к работам по ликвидации последствий аварии вблизи реактора и в 30-км зоне вокруг реактора. Работы по ликвидации последствий аварии проводились в относительно широких масштабах до 1990 года. В целом, около 600 тыс. человек (гражданских и военных) в соответствии с законодательством Беларуси, Российской Федерации и

Украины получили удостоверения, подтверждающие статус ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (UNSCEAR, 2000).

Наряду с этим массивный выброс радионуклидов в атмосферу привел к эвакуации в 1986 году около 116 тыс. человек, проживавших вблизи реактора. Кроме того, после 1986 года были дополнительно переселены около 220 тыс. человек, проживавших на территории трех республик бывшего Советского Союза — современных Беларуси, Российской Федерации и Украины. Обширные территории трех стран характеризовались высокими уровнями радиоактивного загрязнения. Численность населения, постоянно проживающего на территориях, с которых не требовалось проведения эвакуации, составляет около 5 млн. человек.

В следующих параграфах представлен обзор наиболее важных фактов и наблюдений НКДАР ООН, опубликованных в отчете 2000 года, в котором представлен наиболее современный и полный обзор накопленной информации о медицинских последствиях аварии на Чернобыльской АЭС.

Большинство исследований медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проведенных к настоящему времени, носило характер географических корреляций (также называемых экологическими исследованиями), в которых производилось сравнение средних уровней облучения населения со средними показателями медицинских эффектов или сопоставление уровней онкологической заболеваемости до и после аварии. Однако, надежные оценки эффектов радиационного воздействия на здоровье человека не могут быть получены без знания индивидуальных уровней облучения. Из этого следует, что при проведении дальнейших исследований медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС необходимо уделять особое внимание реконструкции индивидуальных доз облучения.

Наблюдаемое число случаев рака щитовидной железы у людей, подвергшихся облучению в детском возрасте, особенно на наиболее загрязненных территориях трех стран бывшего Советского Союза, существенно выше ожидаемого числа случаев рака, оцененного на основе предыдущего опыта. Высокий уровень заболеваемости и короткий латентный период возникновения рака щитовидной железы никогда ранее не наблюдались в облученных популяциях, и вдобавок к ионизирующему излучению другие факторы почти наверняка влияют на риск. Другие факторы включают возраст на момент радиационного воздействия, уровень поступления йода в организм человека и особенности его метаболизма, уровни заболеваемости эндемическим зобом, эффект повышенного скрининга рака щитовидной железы на радиоактивно загрязненных территориях, воздействие других короткоживущих изотопов йода (не  $^{131}\text{I}$ ), завышенные оценки доз облучения и, возможно, генетическая предрасположенность. В период с 1990 по 2002 годы у детей и подростков было зарегистрировано более 4000 случаев рака щитовидной железы в Беларуси, Российской Федерации и Украине. Из этого следует, что одним из основных факторов, модифицирующих риск, является возраст на момент облучения. Эффект повышенного скрининга сложно поддается оценке. Считается, что в результате проведения скрининга было диагностировано порядка 40% случаев рака щитовидной железы, при этом неизвестно, какой процент раков мог быть не обнаружен при отсутствии скрининга. Однако, с учетом того, что на момент постановки диагноза рак щитовидной железы был в прогрессирующей форме, можно сделать заключение, что большинство случаев онкологической заболеваемости, вероятно, было бы зарегистрировано раньше или позже.

Результаты нескольких последних исследований показали, что большинство пост-чернобыльских случаев детского рака щитовидной железы характеризуется перестройками RET протоонкогена (RET/PTC1 и RET/PTC3). Однако, в дальнейших исследованиях необходимо проанализировать влияние возраста на момент облучения, времени, прошедшего с момента радиационного воздействия, и других факторов на уровень перестроек RET онкогена.

Результаты эпидемиологических исследований убедительно показали, что радиационное воздействие связано с повышенным риском лейкоза. Однако, после аварии на Чернобыльской АЭС пока не установлен повышенный риск лейкоза у детей, ликвидаторов и населения бывшего Советского Союза и других территорий с измеримыми уровнями радиоактивного загрязнения.

Сообщалось об увеличении числа нераковых заболеваний и других неспецифических для радиационного воздействия эффектов среди ликвидаторов и населения радиоактивно загрязненных территорий. Интерпретировать эти результаты достаточно сложно без знания спонтанных уровней заболеваемости в популяции. Поскольку статистические данные по заболеваемости и смертности, предоставляемые Государственными статистическими управлениями, обычно собираются пассивно и не всегда являются полными, сопоставление этих данных с данными для облученной популяции, которая, как правило, проходит более интенсивное медицинское обследование, не корректно.

Временная потеря трудоспособности у людей, проживающих на загрязненных территориях, интерпретировалась некоторыми исследователями как увеличение общей заболеваемости. Сообщалось о повышенном уровне хронических заболеваний пищеварительного тракта, нервной системы, костно-мышечной системы и системы кровообращения. Однако, большинство исследователей связывают такие наблюдения с изменениями возрастной структуры популяции, ухудшением качества жизни и введением поставарийных контрмер, таких как, переселение.

В последнее десятилетие было опубликовано много работ об иммунологических последствиях радиационного воздействия в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Однако полученные результаты представляют сложность для интерпретации в связи с тем, что в исследованиях, возможно, не были учтены такие влияющие факторы, как наличие инфекций и состав рациона.

### ***Методологические основы эпидемиологических исследований***

Для оценки отдаленных медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС могут быть рассмотрены два основных методологических подхода. Первый подход базируется на использовании значений коэффициентов риска, полученных для других радиационных ситуаций, например, для людей, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки. В этом случае, коэффициенты риска применяют к диапазону доз облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС и оценивают риск возникновения отдаленных последствий в рассматриваемых группах облученных лиц. Второй подход базируется на проведении эмпирических исследований непосредственно в группах облученных лиц. Оба подхода характеризуются своими преимуществами и недостатками. Первый подход, который называют методом проекции риска, в связи с тем, что производят экстраполяцию оценок из одной ситуации в другую, обычно базируется на исследованиях групп

населения, облученных в более высоких дозах, чем в чернобыльской ситуации. Этот подход обладает большей статистической силой обнаружения риска и характеризуется меньшей погрешностью его оценки. Основным недостатком этого подхода является необходимость экстраполяции от одной облученной популяции к другой, которая может отличаться уровнями и мощностью доз облучения, генетическим составом населения или другими факторами. С другой стороны, второй подход (эмпирический) обычно обладает меньшей статистической силой обнаружения риска в связи с низкими уровнями облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС (за исключением облучения щитовидной железы), однако, преимущество этого подхода состоит в отсутствии экстраполяции оценок риска.

В этом документе основное внимание уделяется эмпирическим исследованиям, т.е. непосредственно проведенным на группах лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Однако, в некоторых оправданных случаях приводятся оценки риска, полученные на основе данных из других облученных популяций. Эмпирические исследования проводились в Беларуси, Российской Федерации и Украине и предоставляют прямые и наиболее убедительные данные об отдаленных медицинских последствиях для облученных людей. Однако, необходимо подчеркнуть, что вклад в эпидемиологию таких дисциплин, как дозиметрия, клиническая медицина, генетика и патология является существенным для проведения исследований и правильной интерпретации полученных результатов. Другие исследования, например, исследования на лабораторных животных, позволяют понять некоторые явления, наблюдаемые в эпидемиологических исследованиях. Эти исследования рассматриваются дополнительно, в случаях, если это необходимо.

Эпидемиологические исследования можно классифицировать в соответствие с методологией их проведения. Различают экологические, «случай-контроль» и когортные исследования (Rothman and Greenland, 1998a; 1998b). Результаты любого из этих исследований могут дать информацию, необходимую для понимания риска возникновения различных заболеваний в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Важно, чтобы методология этих исследований имела адекватную статистическую мощность для обнаружения исследуемой связи.

В экологических исследованиях, которые также называют корреляционными или групповыми, единицей исследования являются группы людей. Экологические исследования обладают несколькими преимуществами, т.к. они относительно несложные, быстрые и не требуют больших затрат. Эти исследования позволяют оценить динамику возникновения заболевания во времени, обычно включают значительное число случаев и дают рекомендации для последующих аналитических исследований. Так, например, многие исследования рака щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС по своим методам являлись экологическими (Goulko et al., 1998; Jacob et al., 1999; 2000; Likhtarev et al., 1995; Shakhtarin et al., 2003; Sobolev et al., 1997; Stsjazhko et al., 1995). Наиболее информативные экологические исследования должны характеризоваться отсутствием или адекватным контролем влияния основных мешающих факторов, включением в анализ территорий, на которых проводились широкомасштабные дозиметрические исследования, невысокой дисперсией в оценках доз в пределах одной географической территории по сравнению с дисперсией между ними и наличием однородных данных медицинских обследований высокого качества на всех рассматриваемых географических территориях. Более того, группы населения должны быть достаточно демографически-устойчивыми, в этом случае показатели заболеваемости

будут в целом отражать степень радиационного воздействия на население в результате проживания на соответствующей географической территории.

В чернобыльской ситуации в дополнение к экологическим исследованиям в настоящее время проводятся когортные исследования и исследования по методу «случай-контроль». Основным преимуществом этих исследований является использование информации, полученной для конкретного человека, что позволяет надежно оценить риск. Кроме того, в анализе риска могут быть учтены потенциальные мешающие факторы. Из двух типов аналитических исследований, исследования по методу «случай-контроль» обычно могут быть завершены в течение более короткого периода времени. Однако, в этом случае необходимо учитывать возможные смещения (систематическую погрешность) в оценках риска, которые связаны с ретроспективным характером исследований. Важными характеристиками исследований по методу «случай-контроль» являются тщательное определение «случаев» и подбор соответствующего «контроля», высокая степень участия людей из группы «случаев» и «контроля», учет и контроль возможных смещений в результате различной степени медицинского обследования группы «случаев» и «контроля», надежная ретроспективная оценка доз облучения для обеих групп, на которую не должен влиять статус участника (случай или контроль).

Когортные исследования по своей сути являются проспективными по своей природе; в них наблюдения за всеми членами когорты проводятся в течение длительного периода времени. По этой причине, когортные исследования менее подвержены смещениям из-за плохого и различного отклика обследуемых. В когортных исследованиях можно проанализировать возникновение нескольких заболеваний во времени. Однако, в связи с тем, что когортные исследования обычно проводятся в многочисленной группе облученных людей в течение длительного периода времени, они требуют значительных финансовых вложений. Наиболее важными элементами хорошего когортного исследования являются низкий процент потери в когорте в течение всего периода наблюдений, однородность методов исследования в течение всего периода наблюдения и во всем дозовом диапазоне, надежная дозиметрическая поддержка и полное выполнение всех задач исследования.

## Глава 2

# ДОЗИМЕТРИЯ

### *Дозиметрия щитовидной железы*

Доза в щитовидной железе в результате аварии на Чернобыльской АЭС состоит из 4-х компонентов:

- 1) внутреннего облучения в результате поступления  $^{131}\text{I}$  в организм человека;
- 2) внутреннего облучения в результате поступления в организм человека других короткоживущих изотопов йода ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$  и  $^{135}\text{I}$ ) и короткоживущих изотопов теллура ( $^{131}\text{Te}$  и  $^{132}\text{Te}$ );
- 3) внешнего облучения в результате радиоактивного загрязнения почвы и объектов окружающей среды; и
- 4) внутреннего облучения в результате поступления в организм человека долгоживущих радионуклидов, таких как  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ .

Для большей части населения, внутреннее облучение щитовидной железы в результате поступления в организм  $^{131}\text{I}$  являлось наиболее значимым и по этой причине получило наибольшее внимание. Основное поступление  $^{131}\text{I}$  в организм человека произошло со свежим коровьим молоком. При этом средние дозы внутреннего облучения щитовидной железы детей были выше доз облучения взрослых из-за меньших размеров щитовидной железы у детей и потребления детьми коровьего молока в количествах, близких к потреблению взрослыми.

Для проведения эпидемиологических исследований и оценки риска необходимо знать дозы облучения щитовидной железы, которые должны быть оценены с достаточной степенью надежности и, по возможности, сопровождаться оценкой их погрешности. Преимущества и недостатки дозиметрических исследований обсуждаются далее.

### **Методология**

В этом разделе последовательно обсуждаются методологические подходы к оценке четырех составляющих дозы облучения щитовидной железы, указанных ранее.

#### *Внутреннее облучение щитовидной железы в результате поступления $^{131}\text{I}$*

Основой для оценки доз внутреннего облучения щитовидной железы в результате поступления  $^{131}\text{I}$  в организм человека служат результаты измерений внешнего гамма-излучения при расположении детекторов излучения у шеи. Такие измерения проводились в течение первых нескольких недель после аварии в количестве порядка 350 тыс. измерений (так называемых «прямых измерений щитовидной железы») в Беларуси, Российской Федерации и Украине (Gavrilin et al., 1999; Likhtarev et al., 1996; UNSCEAR, 2000; Zvonova and Balonov, 1993). Как правило, для каждого человека проводилось только одно измерение, которое характеризует мощность дозы в щитовидной железе на момент измерения. Для расчета накопленной дозы в щитовидной железе необходимо оценить изменение мощности дозы во времени. Это делается расчетным путем с учетом относительной скорости поступления  $^{131}\text{I}$  до и после измерения и

метаболизма радионуклида в организме человека, на который могла повлиять иодная блокада. Для большинства людей основным источником поступления  $^{131}\text{I}$  в организм являлось потребление молока и молочных продуктов, листовых овощей. Поступление радионуклида с вдыхаемым воздухом было значимым только при отсутствии поступления  $^{131}\text{I}$  в организм с загрязненными продуктами питания.

Для лиц без индивидуальных измерений, проживавших в населенных пунктах (территориях), где было измерено много жителей, для оценки дозы используются параметры статистического распределения доз облучения щитовидной железы для измеренных людей, скорректированные с учетом индивидуальной информации об особенностях питания. Наконец, для лиц, проживавших в населенных пунктах, где были проведены только единичные измерения или прямые измерения в течение первых недель после аварии полностью отсутствуют, оценки доз облучения щитовидной железы восстанавливаются с использованием соотношений, полученных на основе имеющихся данных по выпадениям  $^{131}\text{I}$  или  $^{137}\text{Cs}$ , мощностей экспозиционной дозы (МЭД) или концентрации  $^{131}\text{I}$  в молоке (UNSCEAR, 2000; Balonov et al., 2000; Likhtarev et al., 2003; Zvonova et al., 2000). В Беларуси для оценки доз внутреннего облучения щитовидной железы для людей, не имеющих индивидуальных измерений  $^{131}\text{I}$ , была разработана радиоэкологическая модель (Kruk, Prohl, and Kenigsberg, 2004). С использованием этой модели, в которой учитываются особенности загрязнения территории, были реконструированы дозы облучения щитовидной железы для населения Беларуси. Средние оценки доз облучения щитовидной железы были получены для более 9,5 млн. человек, сгруппированных согласно возрасту на момент облучения (18 групп с шагом в один год, которые включают 2.403.317 детей и подростков, и одна группа взрослых, которая включает 6.929.109 человек), проживавших в 23.325 населенных пунктах на территории Беларуси на момент аварии на Чернобыльской АЭС (Kenigsberg and Kruk, 2004b).

Некоторые люди подверглись облучению во время внутриутробного развития. В этом случае для оценки дозы облучения щитовидной железы необходимо оценить: 1) поступление  $^{131}\text{I}$  в организм матери во время беременности (или оценить активность  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе в случае наличия прямых измерений для матери) и 2) переход  $^{131}\text{I}$  от матери в плод (Zvonova, 1998).

В аналитических эпидемиологических исследованиях используются результаты индивидуальных опросов для учета истории проживания человека на рассматриваемых территориях, особенностей его рациона питания и возможного приема таблеток стабильного йода с целью препятствия поступления радиоактивного йода в щитовидную железу. В экологических исследованиях такая информация базируется на общих знаниях о рассматриваемой популяции.

### ***Внутреннее облучение щитовидной железы в результате поступления короткоживущих изотопов йода и теллура***

Для оценки доз облучения щитовидной железы в результате поступления в организм человека короткоживущих радионуклидов йода ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ , и  $^{135}\text{I}$ ) и теллура ( $^{131}\text{Te}$  и  $^{132}\text{Te}$ ) обычно используется информация о соотношениях содержания рассматриваемых радионуклидов к  $^{131}\text{I}$  в выбросах или в объектах окружающей среде и человеке. В упрощенном методологическом подходе для расчета доз используются оценки радионуклидного состава выброса относительно  $^{131}\text{I}$  с учетом времени распространения радиоактивного облака до территории рассматриваемого населенного пункта. Это позволяет рассчитать относительную концентрацию короткоживущих радионуклидов в



приземном воздухе, оценить выпадения радионуклидов на почву, их концентрацию в продуктах питания местного производства, поступление в организм человека и, в конечном итоге, дозу внутреннего облучения щитовидной железы. Были выполнены только единичные измерения активности короткоживущих радионуклидов в воздухе (Nedvekaite et al., 2004), почве (Makhonko, 1996) или в щитовидной железе человека (Balonov et al., 2003).

### ***Внешнее облучение в результате выпадения радионуклидов на почву и другие объекты окружающей человека среды***

Внешнее облучение населения в результате аварии на Чернобыльской АЭС в основном обусловлено выпадением гамма-излучающих радионуклидов, включая  $^{95}\text{Zr-Nb}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{Te-I}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ , и  $^{140}\text{Ba-La}$ . В связи с тем, что основные измерения были выполнены для долгоживущего  $^{137}\text{Cs}$ , плотности загрязнения территорий другими радионуклидами обычно относили к таковым для  $^{137}\text{Cs}$ . Для оценки мощностей доз внешнего облучения человека, находящегося вне помещений, обычно используют модели транспорта излучений на открытой целинной местности от выпадения на почву измеренной или оцененной смеси радионуклидов (Muck et al., 2002; Golikov, Balonov, and Jacob, 2002).

При расчете поглощенных доз внешнего облучения необходимо учитывать несколько факторов, влияющих на дозу: изотопный состав выпавшей активности, тип выпадений (сухие или влажные), плотность загрязнения почвы, скорость миграции радионуклидов в почве, а также информацию о местах проживания людей и типах их жилищ и населенных пунктов, типичных режимов поведения населения.

Как правило, мощности доз внешнего излучения на территории населенного пункта ниже, чем на открытой целинной местности. Чтобы учесть эти различия при оценке доз, вводится поправочный эмпирический коэффициент. Кроме того, дозы внешнего облучения населения снижаются благодаря экранированию домами и другими зданиями. Чтобы учесть изменения уровней внешнего облучения при нахождении людей внутри зданий и сезонных вариаций мощностей доз внешнего излучения, вводится безразмерный коэффициент экранирования.

### ***Внутреннее облучение щитовидной железы в результате поступления в организм человека долгоживущих радионуклидов***

Выпадение радионуклидов на пастбища и другую растительность привело к внутреннему облучению щитовидной железы. Облучение, обусловленное поступлением  $^{131}\text{I}$ , обсуждалось ранее. Среди других радионуклидов, только долгоживущие радиоизотопы цезия ( $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ) внесли существенный вклад в дозу облучения щитовидной железы. В первые несколько недель после аварии произошло поверхностное загрязнение съедобной растительности и листовых овощей, а также не прямое загрязнение молока и мяса (в результате употребления скотом загрязненного корма). Зависимость первоначального поступления радионуклидов с пищей от времени была связана с удержанием поверхностного радиоактивного загрязнения фуража с периодом полураспада порядка двух недель (Prohl et al., 2002).

В отдаленный период времени доза от поступления  $^{134}\text{Cs}$  снизилась в результате радиоактивного распада, а вклад  $^{137}\text{Cs}$  в суммарное поступление стал возрастать. Уровни поступления  $^{137}\text{Cs}$  и его содержание в организме жителей загрязненных территорий определялись сельскохозяйственными и радиэкологическими характеристиками региона,

процессами миграции и сорбции радионуклидов в почве и их миграции по пищевым цепочкам в пищевые продукты. У значительной части населения основное поступление радиоактивных изотопов цезия происходило с молоком местного производства (Minenko, Drozdovich, and Tretyakevich, 1996; Likhtarev et al., 2002; Travnikova et al., 2004). Миграция цезия характеризуется так называемым коэффициентом перехода «почва-молоко», который представляет собой отношение концентрации  $^{137}\text{Cs}$  в молоке местного производства ( $\text{Бк л}^{-1}$ ) к плотности загрязнения почвы этим радионуклидом ( $\text{кБк м}^{-2}$ ). Оценки коэффициента перехода, величина которого зависит от типа почвы и сельскохозяйственных мероприятий, были получены на основе результатов измерений  $^{137}\text{Cs}$  в почве и молоке.

Для расчета доз облучения щитовидной железы, обусловленных поступлением  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ , используются результаты многочисленных измерений этих изотопов в молоке и организме человека (Balonov et al., 1995; Minenko et al., 1996; 2004; Likhtarev et al., 2002).

## **Экспертная оценка**

### **Согласованное мнение экспертов**

*Преимущества и недостатки методов оценки дозы в щитовидной железе от  $^{131}\text{I}$ .* Оценка доз облучения щитовидной железы, обусловленного поступлением в организм человека  $^{131}\text{I}$ , является достаточно надежной, так как базируется на результатах большого количества прямых измерений в щитовидной железе, выполненных в загрязненных территориях Беларуси, России и Украины. Для расчета содержания  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе и его динамики до и после момента измерения необходимо привлечение моделей, описывающих поведение  $^{131}\text{I}$  в окружающей среде и в организме человека. Поэтому для конкретного человека надежность оценки дозы в щитовидной железе от  $^{131}\text{I}$  прежде всего определяется наличием результатов прямых измерений щитовидной железы, истории проживания на загрязненной территории и рационе питания в первые два месяца после аварии.

В эпидемиологических исследованиях могут быть выделены разные оценки дозы в щитовидной железе:

- дозы для конкретного человека (так называемые «индивидуальные» дозы), требуемые для проведения аналитических эпидемиологических исследований. Наиболее надежными оценками индивидуальных доз в щитовидной железе, несомненно, являются оценки, полученные по результатам прямых измерений лиц, включенных в исследование, и персональной информации об истории проживания и составе рациона питания, полученной путем опросов. Оценки доз в щитовидной железе были получены таким образом для примерно 25 тыс. человек из когорты, изучаемой в двух эпидемиологических исследованиях в Беларуси и Украине (Likhtarev et al., 2003). Распределение доз в щитовидной железе сходно в двух странах: медиана около 0,3 Гр, и существенная доля людей с дозами, превышающими 1 Гр (таблица 1);
- менее надежные оценки индивидуальной дозы в щитовидной железе, полученные в исследованиях по методу «случай-контроль». Для значительного числа людей, включенных в такие исследования, результаты прямых измерений щитовидной железы отсутствовали. Персональная информация об истории проживания и индивидуальном рационе, как правило, получена во время опросов населения спустя несколько лет после аварии и, по этой причине, подвержена ошибкам;

- В экологических исследованиях достаточно знать дозы облучения у группы людей, а не у конкретных индивидов (так называемые «среднегрупповые» дозы), которые представляют собой средние дозы облучения группы лиц определенного возраста, проживающих на определенной территории (село, район или часть области). К примеру, в Российской Федерации принят официальный метод реконструкции средней дозы облучения в населенном пункте (Balonov et al., 2000; Zvonova et al., 2000). С использованием этого метода рассчитываются средние значения доз внутреннего облучения щитовидной железы для шести возрастных групп для более 3500 населенных пунктов четырех наиболее загрязненных областей России: Брянской, Тульской, Орловской и Калужской. Эти значения опубликованы в справочнике средних доз облучения щитовидной железы (Балонов М.И. и Звонова И.А., ред., 2002) и используются в настоящее время для проведения экологических эпидемиологических исследований в России. Подобный справочник с оценками доз облучения щитовидной железы был создан для облученного населения Украины. Информация о среднегрупповых дозах облучения щитовидной железы для населения Беларуси, России и Украины представлена в отчете НКДАР ООН (UNSCEAR 2000).

***Погрешности оценок доз облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$ .*** Для расчета погрешностей индивидуальных и среднегрупповых оценок доз облучения щитовидной железы, используемых в эпидемиологических исследованиях, были предприняты значительные усилия. Например, для людей, включенных в когортные эпидемиологические исследования, проводимые в Беларуси и Украине совместно с Национальным институтом рака (США), погрешности оценок доз, выраженные в форме стандартного геометрического отклонения, варьируют у индивидуумов от 1,6 до более 5 (Likhtarev et al., 2003). Медианное значение стандартных геометрических отклонений составляло 1,7 для включенных в когорту жителей Украины и 2,1 для жителей Беларуси. Результаты анализа чувствительности показали, что основными параметрами, оказывающими наибольшее влияние на погрешность оценки дозы, являются масса щитовидной железы и параметры, связанные с оценкой содержания  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе на момент прямого измерения. Более высокое значение погрешности оценок доз для жителей Беларуси, чем Украины, связано с большей ошибкой прямых измерений щитовидной железы в Беларуси. В исследованиях по методу «случай-контроль» ожидаются более высокие значения погрешностей оценок доз по сравнению с когортными исследованиями, т.к. доля лиц с прямыми измерениями щитовидной железы в таких исследованиях крайне мала.

Таблица 1. Распределение жителей Украины и Беларуси, включенных в когортное исследование, согласно средним геометрическим значениям доз в щитовидной железе (Likhtarev et al., 2003).

Доза облучения щитовидной железы, Гр	Число лиц	
	Украина	Беларусь
0 – 0,3	7589	5039
0,31 - 1	3404	3438
> 1	2227	3273
Весь диапазон	13220	11750

**Влияние йодной недостаточности на дозу в щитовидной железе.** Некоторые регионы, загрязненные в результате аварии на Чернобыльской АЭС, являются регионами с легкой или средней степенью выраженности дефицита по йоду (Yamashita and Shibata, 1997; Shakhtarin et al., 2003). В рамках специальной государственной программы специалистами специальных диспансеров Гомельской и Могилевской областей в Беларуси и Брянской области в России проводилась профилактика йодного дефицита путем добавления стабильного йода в рацион питания населения. Однако, эта программа была прекращена за десять лет до аварии (Astakhova et al., 1998). Для более надежной оценки доз в щитовидной железе необходимо знать йодный статус населения на момент облучения, т.к. с уменьшением уровней стабильного йода в диете происходит увеличение массы щитовидной железы и поступления в нее радиоактивного  $^{131}\text{I}$ . Это означает, что при оценке доз на основе прямых измерений  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе необходимо скорректировать значение массы щитовидной железы в соответствии с уровнем поступления стабильного йода.

**Важность блокирования щитовидной железы.** Для эффективной защиты щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$ , необходимо проводить йодную блокаду (или профилактику) до или непосредственно после облучения  $^{131}\text{I}$  (Plyin et al., 1972). Хороший пример проведения йодной профилактики можно показать на примере Польши, где эффективное введение стабильного йода позволило существенно снизить дозы облучения щитовидной железы населения от  $^{131}\text{I}$  (Nauman, 1999; Krajewski, 1990). К сожалению, такие мероприятия не проводились на загрязненных территориях бывшего Советского Союза, где облучению подверглась значительная часть населения. Йодная профилактика в надлежащей мере проводилась у ликвидаторов последствий аварии, которым выдавались таблетки стабильного йода по прибытии на территорию Чернобыльской АЭС в течение первых нескольких недель после аварии (UNSCEAR, 2000). Йодная профилактика проводилась среди некоторых эвакуированных жителей, проживавших в 30-км зоне, в основном среди жителей г. Припять, которые были информированы о риске облучения йодом-131 (Goulko et al., 1996). Расчеты показали, что прием таблеток стабильного йода в течение 6–30 часов после аварии привел к снижению дозы в щитовидной железе для жителей г. Припять в среднем до 6 раз, а сочетание йодной профилактики и пребывания внутри помещений привело к снижению доз до 10 раз (Balonov et al., 2003).

**Оценка доз внутриутробного облучения от  $^{131}\text{I}$ .** Дозы облучения щитовидной железы плода существенно зависят от стадии внутриутробного развития, но, как правило, ниже доз облучения щитовидной железы новорожденных (Berkovski, 1999a; 1999b; ICRP, 2001; Johnson, 1982; Zvonova, 1998). Формирование щитовидной железы плода начинается на 12 неделе внутриутробного развития. В последующий период происходит рост и увеличение размеров щитовидной железы, продолжающееся до момента рождения ребенка. В этот период также растет переход  $^{131}\text{I}$  в щитовидную железу плода. Измерения перехода йода в щитовидную железу плода в течение последнего триместра беременности отсутствуют.

**Оценка доз облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$  у ликвидаторов.** Первый период после аварии характеризовался значительным поступлением  $^{131}\text{I}$  и других короткоживущих изотопов йода в окружающую среду, поэтому ликвидаторы последствий аварии могли получить значительные дозы внутреннего облучения, находясь на территории, прилегающей к реактору, в течение первых нескольких недель после аварии. В связи с тем, что большинство ликвидаторов проживали во временных лагерях и потребляли незагрязненные продукты питания, облучение щитовидной железы было обусловлено внешним облучением и/или вдыханием радиоактивных изотопов йода в течение нескольких дней после аварии. Однако многие белорусские ликвидаторы проживали дома, и поэтому дополнительное облучение  $^{131}\text{I}$  происходило в результате вдыхания воздуха в нерабочее время и потребления загрязненных продуктов питания дома. Мероприятия по ликвидации последствий аварии продолжались более 4 лет с быстрой сменой персонала. Поскольку облучение  $^{131}\text{I}$  происходило только в первые два месяца после аварии, только небольшое число ликвидаторов могли облучиться в высоких дозах от  $^{131}\text{I}$ .

**Дозы в щитовидной железе от короткоживущих изотопов йода.** Несмотря на то, что основное облучение щитовидной железы было связано с поступлением  $^{131}\text{I}$ , необходимо учесть облучение от короткоживущих изотопов йода и теллура в связи с возможностью более эффективной индукции рака щитовидной железы от короткоживущих радионуклидов, чем от  $^{131}\text{I}$  (NCRP, 1985). Среди населения наибольшая доля лиц, облученных короткоживущими изотопами и  $^{131}\text{I}$ , ожидается среди населения г. Припять, которое было эвакуировано в течение короткого периода времени после аварии и подверглось облучению радиоактивными изотопами йода и теллура только с вдыхаемым воздухом. На основе анализа прямых измерений щитовидной железы и легких, выполненных для 65 эвакуированных жителей г. Припять, был оценен вклад короткоживущих радионуклидов в суммарную дозу облучения щитовидной железы, который составил порядка 20% для людей, не принимавших таблетки со стабильным йодом для блокады щитовидной железы, и более 50% для людей, принимавших стабильный йод вскоре после аварии (Balonov et al., 2003). Тем не менее, суммарная доза облучения щитовидной железы для населения г. Припять невелика ввиду короткого периода облучения.

Для населения, не эвакуированного в течение нескольких дней после аварии, облучение от короткоживущих радионуклидов в целом было незначительным, т. к. основное облучение было связано с потреблением загрязненного молока и других пищевых продуктов. Для этой категории населения вклад короткоживущих изотопов йода и теллура составлял порядка 1% дозы облучения от  $^{131}\text{I}$  (Gavrilin et al., 2004).

**Дозы внешнего облучения щитовидной железы.** Внешнее облучение в результате аварии на Чернобыльской АЭС в основном было связано с выпадением гамма-излучающих радионуклидов  $^{132}\text{Te}$ ,  $^{131,132}\text{I}$ ,  $^{140}\text{Ba}$ ,  $^{140}\text{La}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{103,106}\text{Ru}$ ,  $^{141,144}\text{Ce}$ , и  $^{134,136,137}\text{Cs}$ . В

связи с тем, что практически на всей загрязненной территории проводились измерения долгоживущего  $^{137}\text{Cs}$ , плотности загрязнения почв другими радионуклидами обычно относят к плотности загрязнения почвы по  $^{137}\text{Cs}$ . Для детей на момент аварии доза внешнего облучения, накопленная за 15 лет, по оценкам составляет менее 10% дозы в щитовидной железе от поступления  $^{131}\text{I}$ , которая сформировалась в течение нескольких недель после аварии. Для взрослых людей на момент аварии вклад внешнего облучения в суммарную дозу облучения щитовидной железы был несколько выше.

***Дозы внутреннего облучения щитовидной железы от поступления долгоживущих радионуклидов.*** Через несколько недель после аварии, вследствие распада  $^{131}\text{I}$ , основным источником внутреннего облучения щитовидной железы стало поступление радиоактивного цезия с пищевыми продуктами. Дозы внутреннего облучения щитовидной железы в результате поступления  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в основном обусловлены потреблением корневых овощей, уровни загрязнения которых зависят от типа почв, на которых они производятся. Дозы облучения щитовидной железы, обусловленные поступлением долгоживущих радионуклидов, по оценкам составляют несколько процентов дозы внутреннего облучения щитовидной железы от поступившего в организм  $^{131}\text{I}$  (Звонова, 2003; Cardis et al., 2005; Minenko et al., 2004).

### **Пробелы в знаниях**

***Методы оценки доз в щитовидной железе от  $^{131}\text{I}$ .*** Методы для оценки доз облучения щитовидной железы основаны на сходных концепциях, но различны в Беларуси, России и Украине. Как правило, для расчета доз применяются два основных метода: 1) полуэмпирический метод и 2) метод, основанный на процессах миграции радионуклидов в окружающей среде. По этой причине объединение методов и разработка на их основе комбинированного метода оценки доз представляет значительные трудности. Однако, результаты ограниченного сопоставления оценок доз (Khrouch et al., 2004) показали, что методы, используемые в Беларуси, России и Украине, дают сопоставимые результаты за исключением расчетных оценок доз для территорий с низкими уровнями радиоактивного загрязнения.

Несмотря на многочисленные данные радиационных измерений, имеются территории, где измерения отсутствуют, поэтому оценка доз должна проводиться с использованием необходимых интерполяций.

***Погрешности оценок доз в щитовидной железе от  $^{131}\text{I}$ .*** К настоящему времени анализу возможных корреляционных отношений между параметрами, используемыми в моделях для оценки доз, уделялось мало внимания.

Оценка неопределенности значений основных параметров для расчета доз, таких как масса щитовидной железы, выполнена на основе данных, опубликованных в западной литературе, тогда как данные, полученные в бывшем Советском Союзе, не принимались во внимание.

Систематическое сопоставление значений параметров, используемых в математических моделях для расчета доз, а также их погрешностей, позволило бы выявить несогласованность или противоречия в значениях определенных параметров. Ограниченные исследования по этой проблеме были проведены в рамках эпидемиологических исследований Международного агентства по исследованию рака (МАИР) (Khrouch et al., 2004).

Оценка индивидуальных доз облучения щитовидной железы не учитывает надежность ответов, полученных при проведении индивидуальных опросов об истории проживания и особенностей питания человека.

**Влияние йодной недостаточности.** Опубликованные результаты (Zvonova, 1989) указывают на то, что расчетные оценки доз облучения щитовидной железы для взрослых практически не зависят от уровня поступления стабильного йода, т.к. вариация уровней поступления компенсируется вариацией массы щитовидной железы. По этой причине, в моделях для расчета доз облучения щитовидной железы используются референтные значения массы щитовидной железы, не зависящей от уровня поступления стабильного йода с рационом, рекомендуемые Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ). В любом случае, информация об уровнях поступления стабильного йода с рационом населению загрязненных территорий является фрагментарной и противоречивой.

Необходимо отметить, что имеющаяся информация о соотношениях между расчетными значениями доз облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$  и уровнями поступления стабильного йода с рационом имеется только для взрослых. Для детей подобная информация отсутствует.

**Роль йодной профилактики.** Все исследования поступления  $^{131}\text{I}$  в щитовидную железу в зависимости от поступления стабильного йода были выполнены для взрослых. Информация об уровнях поступления стабильного йода с рационом для детей отсутствует.

**Оценка доз внутриутробного облучения плода от  $^{131}\text{I}$ .** В большинстве исследований по Чернобылю дозы внутриутробного облучения щитовидной железы были оценены с использованием модели Джонсона, опубликованной в 1982 году (Johnson, 1982), которая была разработана с использованием ограниченных данных по человеку. В последнее время В.Берковским (Berkovski 1999a; 1999b) была опубликована модель, в которой используются данные по животным и человеку. Модель В.Берковского была принята в качестве стандартной модели МКРЗ (ICRP 2001). Расчетные значения доз облучения щитовидной железы плода в последние 2 месяца внутриутробного развития, полученные с использованием этой модели, существенно отличаются от значений доз, полученных по модели Джонсона. Динамика формирования дозы в щитовидной железе в последние месяцы беременности остается неопределенной.

Проблема оценивания погрешностей доз внутриутробного облучения не получила значительного внимания.

**Оценка доз в щитовидной железе ликвидаторов от  $^{131}\text{I}$ .** Информация об оценке доз облучения щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии ограничена и ненадежна (Khrouch et al., 1988; Krjutchkov et al., 1996).

**Дозы в щитовидной железе от короткоживущих изотопов йода.** В связи с тем, что имеются лишь единичные измерения, из которых может быть получена информация о дозах облучения щитовидной железы от короткоживущих изотопов йода и теллура, погрешности велики.

**Сопоставление методов.** Систематическое сопоставление методов и значений параметров, используемых в Беларуси, России и Украине для расчета доз внешнего

облучения населения загрязненных территорий, до настоящего времени не проводилось. Однако, в этом направлении начаты ограниченные исследования.

**Оценка доз облучения щитовидной железы от других радионуклидов и источников.** Систематическое сопоставление методов и значений параметров, используемых в Беларуси, России и Украине для расчета доз внутреннего облучения от  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$  для населения загрязненных территорий, до настоящего времени не проводилось. Однако, в этом направлении начаты ограниченные исследования.

## **Выводы**

**Методы оценки доз в щитовидной железе от  $^{131}\text{I}$ .** Для оценки доз облучения щитовидной железы, обусловленных поступлением  $^{131}\text{I}$ , используются результаты измерений исходящего из тела человека гамма-излучения, которое регистрируется детекторами излучения, расположенными у шеи. В течение первых недель после аварии на территории Беларуси, России и Украины было проведено порядка 350 тыс. таких измерений (так называемых «прямых измерений щитовидной железы»). Для надежной оценки доз облучения щитовидной железы были приложены значительные усилия специалистов. Методы реконструкции доз облучения, применяемые в трех странах, являются различными, хотя и основаны на одинаковых концепциях. По этой причине объединение методов и разработка на их основе комбинированного метода оценки доз представляют значительные трудности.

**Погрешности оценок доз облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$ .** Для оценки погрешностей расчетных значений индивидуальных и среднegrупповых доз облучения щитовидной железы, используемых в эпидемиологическом анализе, были предприняты значительные усилия. В этом направлении необходимо разрешить еще много вопросов, связанных с объективной и согласованной оценкой погрешности доз, выполняемой в трех странах.

**Влияние йодной недостаточности.** Некоторые загрязненные территории Беларуси, России и Украины являются также регионами с легкой и средней степенью выраженности дефицита по йоду. При снижении уровней стабильного йода в диете происходит увеличение массы щитовидной железы и поступления в нее радиоактивного  $^{131}\text{I}$ . При расчете доз облучения щитовидной железы на основе результатов прямых измерений необходимо вводить поправку на массу щитовидной железы в зависимости от уровней поступления в организм стабильного йода. В случаях, если дозы облучения щитовидной железы рассчитываются на основе данных по поступлению  $^{131}\text{I}$  в организм человека, обычно принимается, что значения доз не зависят от степени дефицита по йоду.

**Роль блокады щитовидной железы.** Для снижения уровней облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$  необходимо проводить блокаду щитовидной железы до или непосредственно после облучения. По оценкам, прием таблеток стабильного йода в течение 6–30 часов после аварии привело к снижению доз облучения щитовидной железы у жителей г. Припять, эвакуированных на следующий день после аварии, в среднем в 6 раз, а сочетание йодной профилактики и нахождения внутри помещений привело к снижению доз в 10 раз.

**Оценка доз внутриутробного облучения от  $^{131}\text{I}$ .** Дозы облучения щитовидной железы плода существенно зависят от стадии внутриутробного развития, но, в целом они ниже доз облучения щитовидной железы новорожденных. Имеющиеся модели для расчета доз



внутриутробного облучения щитовидной железы дают сопоставимые результаты для первых шести месяцев развития, однако, для последнего триместра внутриутробного развития наблюдаются расхождения. Проблема оценивания погрешностей расчетных доз внутриутробного облучения до настоящего времени не получила значительного внимания.

**Оценка доз облучения щитовидной железы от других радионуклидов и путей облучения.** Хотя основное облучение щитовидной железы было обусловлено поступлением  $^{131}\text{I}$ , однако, дополнительное облучение щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС было связано:

- 1) с внутренним облучением в результате поступления короткоживущих радионуклидов йода ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ , и  $^{135}\text{I}$ ) и теллура ( $^{131\text{m}}\text{Te}$  и  $^{132}\text{Te}$ );
- 2) с внешним облучением в результате выпадения радионуклидов и других радиоактивных материалов на почву и другие поверхности; и
- 3) с внутренним облучением в результате поступления долгоживущих радионуклидов, таких как  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ .

Дозы облучения щитовидной железы от других радионуклидов и путей облучения для большинства людей составляют лишь незначительную долю дозы внутреннего облучения от  $^{131}\text{I}$ .

## Рекомендации

**Методы оценки.** Рекомендуется организация и проведение работы по сопоставлению расчетных значений доз облучения населения, проживающего вблизи границ между государствами. Это позволит оценить согласованность расчетов доз в щитовидной железе, связанных с поступлением  $^{131}\text{I}$ . Требуется усилия для разработки единых методов оценки доз облучения пострадавшего населения Беларуси, России и Украины.

**Погрешности оценок доз.** Настойчиво рекомендуется проведение дальнейшей работы по оценке погрешности расчетных значений доз облучения щитовидной железы. Такая работа позволит выявить параметры, которые связаны с максимальной погрешностью, и провести исследования, направленные на снижение этих погрешностей. Сотрудничество и обмен дозиметрической информацией между специалистами Беларуси, России и Украины в этом направлении, несомненно, является желательным.

**Влияние йодной недостаточности.** Рекомендуется проведение исследований для оценки зависимости между массой щитовидной железы и уровнями поступления в нее радиоактивного йода от уровней поступления стабильного йода. Рекомендуется провести тщательный анализ имеющихся опубликованных и неопубликованных данных, особенно для детей, с целью определения влияния дефицита йода на величину доз щитовидной железе.

**Роль блокады щитовидной железы.** Основная рекомендация состоит в необходимости проведения образовательных программ среди медицинских работников по правильному применению йодида калия (KI) для снижения доз облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$  в случае радиационных аварий. Рекомендуется проведение исследований для оценки эффективности приема стабильного йода с целью блокады щитовидной железы детей.

**Оценка доз внутриутробного облучения от  $^{131}\text{I}$ .** Необходимо проведение исследований для тщательной оценки погрешностей расчетных значений доз внутриутробного облучения.

**Оценка доз облучения щитовидной железы от других радионуклидов и путей облучения.** Несмотря на незначительный вклад других радионуклидов и путей облучения в суммарную дозу облучения щитовидной железы для большинства облученных людей, полезно провести сопоставления методов и параметров, используемых для оценки доз от этих источников в Беларуси, России и Украине. Это позволит оценить вклад других радионуклидов и путей в суммарное облучение щитовидной железы.

### **Оценка доз облучения всего тела и других органов (кроме щитовидной железы)**

Интерес для оценки доз облучения представляют четыре группы облученных лиц: ликвидаторы последствий аварии; население, эвакуированное в 1986 году; население, эвакуированное после 1986 года, и население, проживающее на радиоактивно загрязненных территориях.

Ликвидаторы последствий аварии в основном подверглись внешнему облучению в результате загрязнения территории радиоактивными материалами. Облучение населения было обусловлено внешним и внутренним облучением, в результате поступления радионуклидов в организм. При этом основными дозообразующими радионуклидами в первый период времени после аварии являлись  $^{131}\text{I}$  и другие короткоживущие радионуклиды, а в более поздний период — радиоактивные изотопы цезия ( $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ). Дозы облучения ликвидаторов и населения подробно рассматриваются далее.

В этом разделе рассматривается оценка доз для тех органов, облучение которых может привести к возникновению лейкоза и солидных раков, за исключением рака щитовидной железы, т.е. рассматриваются дозы облучения всего тела, красного костного мозга и отдельных органов, за исключением щитовидной железы. Вопросы, связанные с дозиметрией щитовидной железы, подробно обсуждаются в предыдущем разделе.

### **Дозы облучения ликвидаторов последствий аварии**

**Современная методология.** Среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС могут быть выделены две группы: 1) аварийный рабочие, которые принимали участие в тушении пожара и других аварийных работах в зоне поврежденного реактора в течение первого дня аварии (26 апреля 1986 года), и 2) участники восстановительных работ, которые принимали участие в мероприятиях на территории атомной станции и в прилегающей зоне в период 1986-1990 гг., связанных с дезактивацией территории, строительством объекта «Укрытие», другими восстановительными мероприятиями и работой на других блоках АЭС.

В этом докладе не рассматриваются аварийные рабочие, подвергшиеся высоким уровням облучения, вследствие которого у некоторых из них была диагностирована острая лучевая болезнь. Для оценки доз облучения аварийных рабочих использовались методы клинической дозиметрии, т.е. по составу крови и/или цитогенетическим параметрам лимфоцитов периферической крови (UNSCEAR, 2000). Эти методы имеют ограниченное применение и не используются в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях.

Дозы внешнего гамма-облучения ликвидаторов последствий аварии могли быть получены непосредственно в период облучения, либо ретроспективно спустя некоторое время после облучения.

Для оценки доз в период облучения были использованы следующие методы:

- 1) индивидуальная дозиметрия для работников атомной станции и небольшого числа военных после июня 1986 года;
- 2) групповая дозиметрия (индивидуальный дозиметр выдавался одному из членов группы, которая выполняла определенную работу, и затем группе приписывалась одинаковая доза в соответствии с данными дозиметра); и
- 3) групповая расчетная дозиметрия (дозы для всей группы ликвидаторов предварительно оценивались дозиметристами с учетом мощности дозы на территории проведения работ и продолжительности их выполнения).

Методы ретроспективной дозиметрии включают следующие:

- 4) анализ передвижения по времени (оценка индивидуальной дозы на основе результатов измерений мощности дозы гамма-излучения в местах проведения работ с учетом маршрута передвижения и режима работы конкретного ликвидатора), и
- 5) биологическая дозиметрия (измерения дозы в эмали зубов методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) или измерения числа хромосомных транслокаций методом FISH в лимфоцитах крови).

Второй и третий методы или их сочетание были в основном использованы для оценки доз облучения военных в течение всего периода проведения восстановительных работ. Методы биологической дозиметрии до настоящего времени использовались с целью верификации расчетных оценок доз для небольшого числа ликвидаторов.

Основными источниками погрешностей различных оценок доз являются следующие:

- индивидуальная дозиметрия (метод 1): неправильное использование индивидуальных дозиметров (неумышленные или умышленные действия, приводившие к недооблучению или переоблучению дозиметров);
- групповая дозиметрия (методы 2 и 3): высокий градиент мощности дозы гамма-излучения в местах проведения восстановительных работ;
- анализ передвижения по времени (метод 4): ограниченность данных по маршрутам и режиму проведения работ на загрязненной территории, погрешности оценок мощностей доз гамма-излучения (первоначальные оценки доз, полученные с использованием этого метода, являлись весьма консервативными);
- биологическая дозиметрия (метод 5): относительно высокий уровень фона, вследствие которого низкие уровни доз не могут быть оценены надежно, и отсутствие данных о других источниках радиационного воздействия.

Погрешности оценки доз облучения ликвидаторов, полученных различными методами, составляют до 50% для метода 1 (в случае правильного использования индивидуального дозиметра), до коэффициента 3 для метода 2 и до коэффициента 5 для методов 3 и 4 (Pitkevich et al., 1997). Погрешности оценок доз, полученных ЭПР-методом (метод 5), могут быть получены с использованием следующей модели: абсолютная ошибка для диапазона низких доз (ниже 250 мГр) составляет 25 мГр (одно стандартное отклонение), а относительная ошибка для диапазона высоких доз (выше 250 мГр) – порядка 10% (Chumak et al., 2005).

Помимо внешнего гамма-облучения всего тела, ликвидаторы подверглись внешнему бета-облучению кожи и хрусталика глаза, а также внутреннему облучению щитовидной железы и всего тела. По оценкам, доза бета-облучения незащищенных участков кожи в несколько раз превышала дозы гамма-облучения. Отношение мощностей доз суммарного излучения (бета+гамма) и гамма-излучения, измеренных на уровне лица, составляло от 2,5 до 11 (со средним значением около 5) при общей дезактивации, и от 7 до 50 (в среднем 28) в случае дезактивации в центральном зале 3-го блока реактора (Osanov, Krjutchkov, and Shaks, 1993). Следует отметить, что значительная площадь поверхности кожи была защищена одеждой, поэтому уровни бета-облучения защищенной кожи были намного ниже уровней бета-облучения незащищенной кожи. Проблема оценки дозы бета-облучения хрусталика глаза изучалась в рамках украино-американского исследования по изучению офтальмологических заболеваний в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В этой работе изучали катаракты в когорте 8607 украинских ликвидаторов. Для оценки доз бета-облучения были использованы данные по гамма-облучению. Коэффициенты перехода от дозы гамма-облучения к дозе бета-облучения были рассчитаны с использованием метода Монте-Карло для различных спектров бета-излучений и условий облучения. Предварительные результаты показали, что распределение индивидуальных значений отношения доз бета-к-гамма облучению характеризуется широким диапазоном (Chumak, 2005).

Оценки доз внутреннего облучения в результате поступления в организм  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  и других радионуклидов были получены для порядка 300 ликвидаторов, проходивших через систему дозиметрического мониторинга с июня по сентябрь 1986 года. Большинство из них работали в штате Чернобыльской АЭС и приняли участие в восстановительных работах через 3-4 дня после аварии. Эти работники были включены в исследование в связи с высокими дозами внешнего облучения. Для оценки доз внутреннего облучения были использованы результаты измерений содержания радионуклидов в организме и концентрации в экскретах. Среднее значение эффективной дозы в результате поступления радионуклидов было оценено с использованием моделей МКРЗ из публикации 30 и составило 85 мЗв (ICRP, 1979).

Данные Государственных дозиметрических регистров Беларуси, Российской Федерации и Украины представлены в таблице 2. Как следует из таблицы 2, число ликвидаторов, принимавших участие в восстановительных работах, и уровни внешнего облучения снижались со временем. Среднее значение дозы внешнего облучения в 1986 году составляло порядка 130 мГр. Снижение в значениях доз во времени отражает снижение пределов облучения, которые для большинства работников составляли 250 мГр в 1986 году, 100 мГр в 1987 году, и 50 мГр в 1988 и последующих годах. Процентное распределение ликвидаторов с зарегистрированными дозами отражает обратную тенденцию: в 1986 и 1987 гг., когда уровни облучения были относительно высокими, оценки доз имеются для незначительного числа ликвидаторов, напротив, в 1988-1989 гг., когда уровни облучения были ниже, оценки доз имеются для большего числа ликвидаторов. Хотя дозы, представленные в табл. 2 дают представление об уровне облучения, их значения не следует считать надежными без дальнейшего анализа в связи с погрешностью дозиметрических оценок, полученных некоторыми методами, и фальсификацией данных, которая могла иметь место для небольшого числа ликвидаторов (Chumak et al., 2000).

Таблица 2. Распределение доз внешнего облучения ликвидаторов по данным Государственных дозиметрических регистров Беларуси, Российской Федерации и Украины (Kenigsberg and Kruk, 2004a; Ministry of Health of Ukraine, 1999; Cardis and Okeanov, 1996).

Страна и период	Число ликвидаторов	Процент людей, для которых известна доза	Доза внешнего облучения <sup>a</sup> (мГр)			
			Среднее	Медиана	75-ая процентиль	95-ая процентиль
<b>Беларусь</b>						
1986	68000	8	60	53	93	138
1987	17000	12	28	19	29	54
1988	4000	20	20	11	31	93
1989	2000	16	20	15	30	42
1986-1989	91000	9	46	25	70	125
<b>Российская Федерация</b>						
1986	69000	51	169	194	220	250
1987	53000	71	92	92	100	208
1988	20500	83	34	26	45	94
1989	6000	73	32	30	48	52
1986-1989	148000	63	107	92	180	240
<b>Украина</b>						
1986	98000	41	185	190	237	326
1987	43000	72	112	105	142	236
1988	18000	79	47	33	50	134
1989	11000	86	35	28	42	107
1986-1989	170000	56	126	112	192	293

<sup>a</sup> Дозы внешнего облучения для удобства читателей приведены в мГр. Во многих случаях измерялась экспозиционная, а не поглощенная доза.

Дозиметрическая информация, необходимая для проведения аналитических эпидемиологических исследований, представляет собой оценки поглощенных доз в органах, облучение которых может привести к индукции заболеваний (например, доза в красном костном мозге для заболеваний крови, доза в молочной железе для рака молочной железы и т.д.), для всех людей, включенных в исследование, и оценки погрешностей поглощенных доз. С этой целью официальные данные регистров должны быть дополнены или заменены необходимой информацией, включая результаты персональных опросов. В настоящее время выполняются эпидемиологические исследования, в которых оценка доз проводится с использованием анализа передвижения по времени RADRUE (Krjuchkov et al., 2004). В этом методе для оценки индивидуальных доз внешнего облучения используются корректные оценки радиационных полей в месте проведения работ и режимы работы каждого ликвидатора, информация о которых получена в индивидуальном опросе. Для калибровки и верификации дозиметрических оценок, содержащихся в дозиметрических регистрах или полученных методом RADRUE, могут быть использованы методы биологической дозиметрии. Однако, в настоящее время

точность и надежность биодозиметрических методов ограничивает их применение в области низких доз. Начиная с 1997 года, на Украине проводится уникальная программа по сбору зубов; к настоящему времени собрано порядка 6000 образцов зубов для целей ЭПР-дозиметрии. Эта система сбора служит инструментом для верификации дозиметрической информации, в которой ЭПР-дозиметрия используется в качестве реперного метода (Chumak et al., 2005).

## **Дозы облучения населения**

**Современная методология.** Облучение населения было связано с выбросом радионуклидов из разрушенного реактора и их выпадением на значительных территориях. Основное облучение населения было обусловлено внутренним облучением щитовидной железы в результате поступления в организм  $^{131}\text{I}$  в ранний период после аварии, а также внутренним и внешним облучением всего тела с низкой мощностью дозы от долгоживущего  $^{137}\text{Cs}$  в течение всего периода времени после аварии, которое продолжится в течение нескольких десятилетий.

В первые несколько недель после аварии более 100 тыс. человек были эвакуированы с наиболее загрязненных территорий Украины и Беларуси. Дозы облучения щитовидной железы у эвакуированных жителей зависели от возраста, мест проживания и даты эвакуации. Например, для населения г. Припять, эвакуированного в течение первых 48 часов после аварии, средневзвешенное значение дозы облучения щитовидной железы составило 0,17 Гр, в диапазоне от 0,07 Гр для взрослых до 2 Гр для новорожденных. Для всего эвакуированного населения средневзвешенное значение дозы облучения щитовидной железы составило 0,47 Гр. Дозы облучения других органов были существенно ниже (таблица 3).

Дозы облучения были также оценены для порядка 6 млн. жителей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях (под загрязненной территорией подразумевается территория с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  выше  $37 \text{ кБк м}^{-2}$ ), которые не были эвакуированы. После первых нескольких недель после аварии, когда основной вклад в облучение вносил  $^{131}\text{I}$ , дозы облучения от других радионуклидов с большим периодом радиоактивного полураспада накапливались с более низкой мощностью дозы. Начиная с 1987 года, облучение населения загрязненных территорий было обусловлено внешним облучением от выпавших на поверхность  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ , и внутренним облучением в результате потребления пищевых продуктов, загрязненных  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ . Дополнительный, как правило, малый вклад в долговременное облучение населения, связан с потреблением пищевых продуктов, загрязненных  $^{90}\text{Sr}$ , и вдыханием аэрозолей, содержащих  $^{239}\text{Pu}$ . В целом, внешнее и внутреннее облучение от  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$  характеризуется равномерным распределением доз в органах и тканях тела.

В Беларуси, России и Украине были разработаны и применяются методологии оценки доз облучения населения, проживающего на загрязненных территориях. В трех республиках были созданы справочники средних значений доз облучения для всех населенных пунктов. Среднее значение эффективной дозы облучения от  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ , накопленной за первые десять лет после аварии, для населения загрязненных территорий составляет порядка 10 мЗв (таблица 4). Однако, это значение может изменяться для различных возрастных групп.

Таблица 3. Обобщенные оценки доз облучения щитовидной железы и эффективных доз у населения, эвакуированного в 1986 году (Bennett et al., 2000).

Страна	Расчетные средние значения доз		
	Щитовидная железа (Гр)	Эффективная доза внешнего облучения (за исключением ЩЖ) (Зв)	Эффективная доза внутреннего облучения (за исключением ЩЖ) (Зв)
Беларусь	1,0	0,03	0,006
Украина	0,3	0,02	0,010

Таблица 4. Обобщенные значения расчетных эффективных доз облучения (за исключением дозы в щитовидной железе) для населения территорий, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС (1986-1995 гг.) (Bennett et al., 2000)

Страна	Расчетная среднеарифметическая эффективная доза (мЗв)		
	Внешнее облучение	Внутреннее облучение	Суммарное облучение
Беларусь	5	3	8
Россия	4	2,5	6,5
Украина	5	6	11

Дозиметрическая информация, необходимая для проведения аналитических эпидемиологических исследований, представляет собой оценки поглощенных доз и их погрешностей в изучаемых тканях для всех людей, включенных в исследование. В настоящее время индивидуальные дозы облучения рассчитываются на основе средних значений доз, опубликованных в справочниках, с учетом информации, полученной в индивидуальных опросах. Для оценки доз внешнего облучения необходимой информацией являются история проживания человека на загрязненной территории и данные о типе помещений, в которых человек проживал и работал. Для оценки доз внутреннего облучения необходимой информацией являются данные о продуктах питания (тип, происхождение, объемы потребления). Для оценки или снижения погрешностей индивидуальных доз было проведено несколько сравнительных исследований (Chumak, Likhtarev, and Pavlenko, 1999; Golikov et al., 2002) с использованием персональных дозиметров для анализа доз внешнего облучения и содержания радионуклидов во всем теле или их концентрации в отдельных продуктах питания (обычно в молоке) для анализа доз внутреннего облучения (Balonov et al., 2000).

## Экспертная оценка

### **Согласованное мнение экспертов**

*Дозы облучения ликвидаторов последствий аварии.* В Государственных регистрах Беларуси, России и Украины содержатся оценки доз для порядка 200 тыс. ликвидаторов. При проведении аналитических эпидемиологических исследований для каждого человека должна быть рассчитана его персональная доза облучения, независимо от наличия или отсутствия оценки дозы в дозиметрическом регистре. В современных эпидемиологических исследованиях для оценки доз облучения применяется метод RADRUE, в котором используются данные по режиму и маршруту работы ликвидатора (Ktjuchkov et al., 2004). Дополнительно, для целей верификации доз у ограниченного числа ликвидаторов, используются оценки доз, полученные методами биологической дозиметрии.

*Дозы облучения населения.* В Беларуси, России и Украине были разработаны и применены методики оценки доз облучения населения любого населенного пункта, расположенного на загрязненной территории. Созданы справочники эффективных доз, которые содержат информацию о годовых и накопленных к 1995, 2001 или 2002 гг. дозах облучения населения. Проведена верификация доз внутреннего и внешнего облучения.

### **Пробелы в знаниях**

*Дозы облучения ликвидаторов последствий аварии.* Информация, содержащаяся в дозиметрических регистрах, в настоящее время является неполной. «Официальные» оценки доз облучения имеются менее, чем для половины всего числа лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии. Кроме того, в дозиметрические регистры не включена персональная информация о ведомственной принадлежности ликвидаторов и видах выполнявшихся ими работ.

Оценки доз облучения ликвидаторов, содержащиеся в Государственных чернобыльских дозиметрических регистрах Беларуси, России и Украины, не всегда надежны. По этой причине их использование в аналитических эпидемиологических исследованиях, где требуются индивидуальные дозы, неизбежно связано с дополнительными погрешностями. Считается, что для примерно 10% военных дозиметрические данные Государственных регистров фальсифицированы и, соответственно, не могут считаться надежными (Chumak and Ktjuchkov, 1998). Для остальных 90% ликвидаторов оценки доз систематически завышены до двух раз (Ильин и др., 1995). Для уточнения оценок доз облучения необходимо привлечение дополнительной информации и верификация с использованием других дозиметрических методов.

Значения поглощенных доз в органах или тканях, необходимые для проведения эпидемиологического анализа, как правило, в литературе не приводятся. Их приходится оценивать на основе ограниченной информации о радиоактивном загрязнении территорий, на которых проводились работы, в различное время с момента аварии.

Ожидается, что уровни доз внутреннего облучения ликвидаторов являются незначительными по сравнению с внешним облучением, К сожалению, оценке доз внутреннего облучения не уделялось значительного внимания. Кроме того, ограничена информация о дозах бета-облучения кожи и хрусталика глаза.



Оценки доз облучения, полученные с использованием различных методов, характеризуются высокой погрешностью. К сожалению, в настоящее время сложно судить о возможности существенного снижения погрешностей доз. В частности, изучение погрешности, связанной с результатами персональных опросов (например, неточности воспоминаний), подробно не проводилось.

Методы биологической дозиметрии (ЭПР и FISH) применялись для оценки доз облучения ограниченного числа работников, но применение этих методов ретроспективной дозиметрии ограничено областью относительно высоких доз (выше 50 мГр для ЭПР и выше 300 мГр для FISH).

**Дозы облучения населения.** В оценивании доз облучения населения имеется ряд слабостей или неточностей. Среди них следующие : 1) недостаточно данных по сопоставлению оценок доз облучения населения, полученных различными методами; однако, исследования в этом направлении проводятся в настоящее время; 2) прогностические оценки доз довольно приблизительны; 3) не оценена надежность результатов индивидуальных опросов, оказывающих влияние на оценку дозы; 4) оценке доз внутреннего облучения в результате поступления в организм  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{239}\text{Pu}$  уделено незначительное внимание; 5) методы для оценки доз облучения во время внутриутробного развития требуют доработки в отношении методик и их надежности; 6) требуется описать методику оценивания поглощенных доз в органах и тканях, например, в красном костном мозге, по величине эффективной дозы.

## **Выводы**

**Дозы облучения ликвидаторов.** Оценки доз, содержащиеся в Государственных дозиметрических регистрах, должны использоваться с осторожностью. Для уточнения оценок доз необходимо привлечение дополнительной информации и верификация с использованием других дозиметрических методов.

Наилучшим методом оценки доз внешнего облучения ликвидаторов на настоящий момент является метод анализа передвижения по времени RADRUE, в котором используются данные о режиме работы и маршруте ликвидаторов. Одним из преимуществ этого метода является его применимость для оценки дозы внешнего облучения любого ликвидатора.

**Дозы облучения населения.** Методики оценки эффективных доз облучения от  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$  разработаны и использованы для жителей всех населенных пунктов, расположенных на загрязненных территориях Беларуси, России и Украины. Эти методы могут быть легко использованы для оценки индивидуальных доз и их погрешностей при проведении аналитических эпидемиологических исследований.

## **Рекомендации**

**Дозы облучения ликвидаторов.** Необходимо продолжить верификацию расчетных оценок доз, полученных методом RADRUE, которые в настоящее время используются в эпидемиологических исследованиях, с надежными оценками доз, полученных другими дозиметрическими методами. Необходимо приложить усилия к определению и снижению погрешностей расчетных оценок доз, полученных методом RADRUE.

Для верификации оценок доз, содержащихся в Государственных дозиметрических регистрах или полученных методом RADRUE, следует использовать методы биологической дозиметрии. Однако, необходимо приложить усилия к тому, чтобы оценки доз, полученные методами биодозиметрии, могли быть надежно использованы для всех ликвидаторов, облучившихся выше определенного дозового уровня.

**Дозы облучения населения.** Дальнейшую работу следует направить на:

1) сопоставление методов для оценки доз; 2) оценку надежности индивидуальных опросов; 3) оценку доз *внутриутробного* облучения; 4) оценку поглощенных доз на основе эффективных доз, содержащихся в справочниках, и 5) оценку доз внутреннего облучения в результате поступления  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{239}\text{Pu}$ .

## Глава 3

# ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одним из основных радионуклидов радиоактивных выпадений в результате аварии на Чернобыльской АЭС являлся йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Выпадение радиоизотопов йода привело к значительному облучению местного населения в результате их поступления в организм с вдыхаемым воздухом и пищей. Частью нормального метаболизма йода в организме человека является его избирательное поступление из крови в щитовидную железу. Известно, что щитовидная железа является одним из наиболее чувствительных органов к индукции рака при внешнем рентгеновском и гамма-облучении (Ron et al., 1995). Обнаружено, что дети являются наиболее уязвимой частью населения, и действительно, после аварии на Чернобыльской АЭС наблюдалось значительное повышение рака щитовидной железы у лиц, облученных в детском возрасте. Индукция рака щитовидной железы при внутреннем облучении радиоактивными изотопами йода менее изучена (Shore, 1992), и в результате аварии на Чернобыльской АЭС появилась уникальная возможность изучения этого вопроса. В этой главе преимущественно освещаются вопросы по раку щитовидной железы, но и другим патологии, такие как аутоиммунный тиреоидит, также обсуждаются.

### Эпидемиология

#### Современные данные

Суммарное число случаев рака щитовидной железы, диагностированного в Беларуси, Украине и четырех наиболее загрязненных областях России в период с 1986 по 2002 гг. среди лиц детского и подросткового возраста (0–17 лет) на момент аварии, представлено в таблице 5. Опубликованные данные по количеству случаев несколько различаются между собой в зависимости от источников данных, однако согласовано, что суммарное число раков щитовидной железы, наблюдаемых в трех странах, составило более 4000.

Таблица 5. Число случаев рака щитовидной железы, диагностированного в период с 1986 по 2002 гг. по странам в различных возрастных группах на момент облучения

Возраст на момент облучения (лет)	Число случаев			
	Беларусь <sup>1</sup>	Россия <sup>2</sup>	Украина <sup>3</sup>	Всего
0-14	1711	349	1762	3822
15-17	299	134	582	1015
Весь диапазон 0-17	2010	483	2344	4837

<sup>1</sup> Раковый регистр Беларуси, 2006

<sup>2</sup> Раковый субрегистр Российского государственного медико-дозиметрического регистра, 2006 (для четырех наиболее загрязненных областей)

<sup>3</sup> Раковый регистр Украины, 2006

Эпидемиологические исследования отдаленных медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС в основном были направлены на изучение рака щитовидной железы у детей, однако проводились также исследования среди ликвидаторов и взрослого населения, проживающего на загрязненных территориях (Kesminiene et al., 2002; Moysich,

Menezes, Michalek, 2002). К настоящему времени результаты эпидемиологических исследований, полученных после 2000 г., подтверждают выводы отчета НКДАР ООН 2000 г.. Результаты наиболее информативных описательных эпидемиологических исследований представлены в таблице 6; далее по тексту приводится описание современных аналитических исследований.

В описательном исследовании, проведенном Heidenreich et al. (2000) среди детей Украины, авторы обнаружили повышение избыточного абсолютного риска (EAR) рака щитовидной железы со временем, прошедшим с момента облучения. В работе Jacob et al. (2000) представлены результаты белорусско-германского исследования закономерностей в возникновении рака щитовидной железы в период 1991-1996 гг. Значение EAR для чернобыльской когорты детей, рожденных в 1971-1986 гг., было сопоставлено со значением EAR, полученным в совместном анализе нескольких когорт лиц, подвергшихся внешнему облучению (Ron et al., 1995). Точечная оценка EAR на единицу дозы облучения щитовидной железы для чернобыльской когорты составила  $\frac{1}{2}$  оценки риска, полученной в совместном анализе данных для внешнего облучения (Ron et al. 1995). Тем не менее, различия в оценках EAR статистически не значимы. В работе также был сделан прогноз избытка случаев в предположении постоянства значения EAR. Показано, что в течение следующих 50 лет, начиная с 1997 года, ожидаемое число случаев рака щитовидной железы в Беларуси составит 15000 (диапазон 5000–45000). Эта оценка на 80% превышает спонтанные уровни при отсутствии радиационного воздействия, но с учетом эффекта скрининга.

В скрининговом исследовании щитовидной железы, проведенном Shibata и др. (2001), была получена оценка отношения шансов (OR) для рака щитовидной железы путем сопоставления данных для детей, рожденных до 26 апреля 1986 года, в течение 1986 года и после 1986 года, причем последняя группа служила в качестве репера. Значение OR для детей, рожденных до апреля 1986 года составило 121 (95% ДИ 9–31000), а для детей, рожденных после аварии и до конца 1986 года, значение OR составило 11 (3–176). Такой подход был использован для снижения погрешностей, связанных с оценкой доз, однако остаются другие погрешности, например, отношение доз облучения щитовидной железы у матери и новорожденного, дозы облучения в результате кормления грудным молоком и источник/количество материнского молока в период грудного вскармливания.

В работе Ivanov et al. (2002) опубликованы результаты анализа случаев рака щитовидной железы в когорте ликвидаторов (99024 человека), проживающих в 6 регионах России: Северо-Западном, Волго-Вятском, Центрально-Черноземном, Поволжском, Северо-Кавказском и Уральском. В период с 1986 по 1998 гг. в этой когорте было диагностировано 58 случаев рака щитовидной железы. В результате анализа обнаружено статистически значимое повышение частоты заболеваемости раком щитовидной железы по сравнению со спонтанным уровнем (мужским населением России) (SIR=4,33; 95% ДИ=3,29 – 5,60), однако, зависимость риска от дозы внешнего облучения не наблюдалась (ERR/Гр=-2,23; 95% ДИ=-4,67 – 0,22). Эти наблюдения могут быть объяснены следующими факторами: влияние эффекта скрининга, отсутствие оценок индивидуальных доз внутреннего облучения щитовидной железы, для которых неизвестны корреляционные соотношения с дозами внешнего облучения, и погрешности оценок доз внешнего облучения.

В работе Ivanov et al. (2003a) опубликованы результаты исследования заболеваемости раком щитовидной железы у взрослого населения Брянской области

(Российская Федерация). В исследование включены 1051 случай рака, диагностированного в период с 1986 по 1998 гг., включая 769 случаев, диагностированных после предполагаемого 5-летнего латентного периода после облучения (1991-1998). Значения стандартизованного отношения показателей заболеваемости раком щитовидной железы (SIR) были повышенными в пред- и в постлатентном периодах для женщин и мужчин. Однако, в исследовании не обнаружено увеличения значения ERR на единицу дозы (Гр). В период с 1991 по 1998 гг. в Брянской области было диагностировано 106 случаев рака щитовидной железы у детей (на момент аварии). В этой популяции в тот же период наблюдалось значительное повышение заболеваемости над спонтанным уровнем. Значение SIR для жителей Брянской области составило 5,37 (95% ДИ=4,40 – 6,49) при сравнении с данными государственной статистики по спонтанной заболеваемости в России.

Shakhtarin и соавторы исследовали соотношение между дефицитом йода, дозами облучения щитовидной железы и риском рака щитовидной железы среди молодого населения Брянской области (Shakhtarin et al., 2002; 2003). В исследованиях обнаружена значимая положительная зависимость значения избыточного относительного риска (ERR) от дозы облучения щитовидной железы и отрицательная зависимость ERR от уровня выведения йода с мочой. Комбинированный эффект дозы и йодной недостаточности проявился в том, что значение ERR для территорий с тяжелой степенью выраженности дефицита по йоду было примерно в два раза выше, чем для территорий с нормальным уровнем поступления йода населению. Эти результаты указывают, что дефицит йода может увеличивать риск рака щитовидной железы в результате радиационного воздействия.

В работе Tronko et al. (2002) опубликованы данные по 1876 случаям рака щитовидной железы, диагностированным в период с 1986 по 2000 гг. у детей Украины в возрасте 0–18 лет на момент облучения. Среди них 70,3% детей были младше 15 лет, а наибольшая частота возникновения рака наблюдалась в группе 0–4 года. Начиная с 1990 года, в группе детей младшего возраста наблюдалось устойчивое повышение частоты возникновения рака щитовидной железы.

В работе Tronko et al. (2003) опубликованы результаты описательного анализа частоты хирургического лечения рака щитовидной железы украинских детей. В период с 1986 по 2000 гг. хирургическое лечение рака было проведено для 472 детей в возрасте 4–14 лет на момент операции. Большинство из них родились до аварии на Чернобыльской АЭС. Наибольшая частота возникновения рака наблюдалась в 1996 году (0,57 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет) в шести наиболее загрязненных областях Украины (Киевской, Черниговской, Житомирской, Ровенской, Черкасской и в г. Киеве), которая в 11,4 раза превышала средние дочернобыльские спонтанные уровни (0,05) для этой возрастной группы. Частота возникновения рака в этих регионах была связана с более высокими дозами облучения щитовидной железы, с наиболее выраженным эффектом при значениях доз, превышающих 0,5 Гр. Результаты патологического анализа показали, что 92% случаев представляли собой твердо-фолликулярный подтип папиллярной карциномы, которая в 62% случаев затронула регионарные лимфатические узлы.

Таблица 6. Избранные результаты современных эпидемиологических исследований рака щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС по данным, доступным в *Pub Med* (статус: 1 октября 2003).

Исследование (ссылка на источник)	Тип исследования и население	Оценка доз облучения	Оценка	Результат
Рак ЩЖ у детей – риск и временные зависимости (Heidenreich et al., 2000)	Украина, дети		EAR	Значение EAR увеличивалось со временем с момента облучения
Популяционное исследование заболеваемости раком ЩЖ в Беларуси (Jacob et al., 2000)	Беларусь, дети, рожденные на момент аварии (1986 г.р.)	Средние значения доз для возрастных групп в населенном пункте	EAR	Точечная оценка EAR на единицу дозы составила ½ оценки риска, полученной в совместном анализе данных по внешнему облучению
Обзор 15-летних исследований рака ЩЖ у детей Украины после аварии на Чернобыльской АЭС (Tronko et al., 2002)	Украина, дети в возрасте <15 лет на момент хирургического вмешательства	Средние значения дозы облучения ЩЖ согласно информации о местах проживания	Грубая оценка частоты случаев	Более высокая частота случаев наблюдалась на наиболее загрязненных территориях, обнаружена корреляция со средней по населенному пункту дозой облучения ЩЖ
Рак ЩЖ среди детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС (15-летние исследования) (Tronko et al., 2002)	Украина, дети и подростки на момент аварии	Средние значения дозы облучения ЩЖ согласно информации о местах проживания	Грубая оценка частоты случаев	Более высокая частота для всех возрастных групп на наиболее загрязненных территориях, обнаружена корреляция со средней по населенному пункту дозой облучения ЩЖ
Рак ЩЖ у ликвидаторов РФ (Ivanov et al., 2002)	Россия, ликвидаторы, 99024 человек	Дозы внешнего облучения	SIR ERR/Гр	Повышенная заболеваемость раком ЩЖ, не связанная с дозой внешнего облучения
Рак ЩЖ у подростков и взрослого населения Брянской области (Ivanov et al., 2003a)	Население Брянской области в возрасте 15-69 лет, порядка 1 млн.чел.	Средняя по НП доза облучения ЩЖ, рассчитанная по официальной модели	SIR ERR	Повышенное значение SIR, не связанное с дозами внешнего облучения
Исследование рака ЩЖ на базе школ Гомельской области Беларуси (Shibata et al., 2001)	21601 школьников Гомельской области Беларуси		OR	OR = 121 (95%ДИ 9-31000) для детей, рожденных до аварии на Чернобыльской АЭС
Популяционное исследование рака ЩЖ среди детей Брянской области РФ (Shakhtarin et al., 2003)	2590 детей (6-18 лет) и 480 взрослых жителей Брянской области		ERR	Значение ERR увеличивалось с дозой облучения ЩЖ и снижалось с уровнем экскреции стабильного йода с мочой

Дополнительно к исследованиям, рассмотренным ранее, которые в целом носят описательный характер, современные аналитические исследования убедительно свидетельствуют о взаимосвязи дозы облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС и риском рака щитовидной железы у детей. Описание законченных и продолжающихся в настоящее время исследований представлено в таблице 7.

Совместное белорусско-российско-МАИР-SMNF\* исследование рака щитовидной железы у детей и подростков по методу «случай-контроль» проводится среди населения наиболее загрязненных областей Беларуси (Гомельская и Могилевская) и России (Брянская, Калужская, Орловская и Тульская) (Cardis et al., 2002; 2005). Исследуемая группа населения охватывает всех жителей этих областей в возрасте 0–14 лет на момент аварии для жителей Беларуси и в возрасте 0–18 лет для жителей России. Были отобраны случаи рака щитовидной железы, диагностированного в рассматриваемой популяции с 1992 по 1998 гг.. В исследование включено 276 случаев и 1300 сопоставимых по остальным признакам контролей в возрасте младше 15 лет на момент аварии. Исследование проводится с целью оценки риска рака щитовидной железы, связанного с облучением  $^{131}\text{I}$  в детском и подростковом возрасте, и с целью оценки роли различных факторов окружающей среды и личных факторов, которые могут модифицировать риск радиационно-индуцированного рака щитовидной железы. Эти факторы включают возраст на момент облучения, поступление стабильного йода, генетический фон и репродуктивную историю. Сбор данных и их верификация завершены. Диагнозы рака щитовидной железы проанализированы группой патологов. Разработаны и верифицированы методы для оценки индивидуальных доз облучения щитовидной железы от  $^{131}\text{I}$  и короткоживущих радионуклидов (и погрешностей оценок доз). Погрешности, связанные с применением моделей и результатами персональных опросов, анализируются и оцениваются в настоящее время. Оценки уровней дефицита йода на момент аварии и после аварии получены на основе расчетных средне-взвешенных значений содержания йода в почве на территории населенного пункта, где проживали исследуемые лица.

В этом исследовании получена очень сильная дозовая зависимость радиационного риска. В целом, оценка риска немного ниже, но близка к OR при дозе 1 Гр, равному 8.7 (95% CI 3.1–9.7), наблюдавшемуся при исследовании детей, подвергшихся внешнему облучению (Ron et al., 1995). При дозе облучения 1 Гр оценки относительного риска рака щитовидной железы изменялись от 5,5 (95% ДИ 3,1–9,5) до 8,4 (95% ДИ 4,1– 17,3) в зависимости от используемой модели риска. Наилучшим образом наблюдаемое увеличение риска описывается с использованием следующих моделей: линейная модель избыточного относительного риска (ERR) в диапазоне до 1 Гр и до 2 Гр и линейно-квадратичная ERR модель во всем дозовом диапазоне (рис. 1). Однако, применение линейно-квадратичной модели характеризуется занижением риска в дозовом диапазоне до 2 Гр. Отношения шансов (OR) на 1 Гр для суммарной дозы облучения щитовидной железы, для дозы от  $^{131}\text{I}$  и для дозы от  $^{131}\text{I}$  и коротко-живущих изотопов йода и теллура были близкими, что указывает на основной вклад облучения от  $^{131}\text{I}$  в риск рака щитовидной железы. Учет облучения от долгоживущих изотопов и внешнего облучения практически не повлиял на оценку риска.

---

\*Мемориальный фонд здравоохранения Сасакава

Таблица 7. Современные исследования заболевания щитовидной железы среди населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской АЭС (статус: декабрь 2003)

Исследование	Организация, основной исполнитель	Сотрудничающие организации	Исследуемое население	Выполнимость
Совместное белорусско-российско-МАИР-Фонд Сасакава исследование рака ЩЖ среди молодых людей по методу «случай-контроль»	WHO/IARC, E. Cardis, A. Kesminiene и В. Дроздович	БелЦМТ, Минск; Научно-исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии, Минск, Беларусь Белорусский центр исследования рака, Минск, Беларусь Гомельский спецдиспансер, Гомель, Беларусь Могилевский диагностический центр, Могилев, Беларусь Институт биофизики, Москва; МРНЦ РАМН, Обнинск, РФ Институт радиационной гигиены, Санкт-Петербург, РФ Брянский диагностический центр, Брянск, РФ Региональные центры РГМДР в Брянске, Калуге, Орле и Туле Университет г.Пизы, Италия; Кембриджский университет, СК Университет г.Нагасаки, Япония Национальный институт рака США, Роквилль, NCI	Беларусь, Россия	Исследование закончено, первая статья принята к публикации, дополнительный анализ будет проведен в 2005 г.
Исследование рака ЩЖ среди ликвидаторов по методу «случай-контроль»	WHO/IARC, E. Cardis и A. Kesminiene	БелЦМТ, Минск; Научно-исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии, Минск, Беларусь Институт биофизики, Москва; МРНЦ РАМН, Обнинск, РФ Центр радиационной медицины, Киев; ЧАЭС, Чернобыль Институт экспериментальной и клинической медицины, Таллинн, Эстония Латвийский раковый регистр, Рига, Литовский раковый регистр, Вильнюс Институт радиологической защиты, Франция, IRSN Национальный институт рака США, Роквилль, NCI	Беларусь, Россия, Латвия, Литва, Эстония	Завершается работа по реконструкции доз. Анализ начнется в январе 2004 г., первая публикация ожидается в 2005 г.
Исследование рака ЩЖ среди молодого населения по методу «случай-контроль»	Фонд Сасакава, Y. Shibata	Университет г.Нагасаки, Япония МАИР, Лион, Франция, IARC МРНЦ РАМН, Обнинск, РФ Гомельский спецдиспансер, Гомель, Беларусь Могилевский диагностический центр, Могилев, Беларусь	Беларусь, Россия	Анализ проводится, готовится публикация
Украино-белорусско-американское исследование детского рака ЩЖ	Национальный Институт Рака, M. Hatch, G. Howe	Институт эндокринологии и метаболизма, Киев, Украина Республиканский центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь	Беларусь, Украина, возраст <18 лет в 1986 г.	Скрининг начат в 1998 г. Первые результаты опубликованы в 2003-2004 г.
Исследование «случай-контроль» в Брянской области	Центр раковых исследований Фреда Хатчинсона, S. Davis	Sloan Kettering центр рака МРНЦ РАМН, Обнинск, РФ Брянский диагностический центр, Брянск, РФ	РФ, Брянская область	Исследование закончено, результаты опубликованы в декабре 2004 года



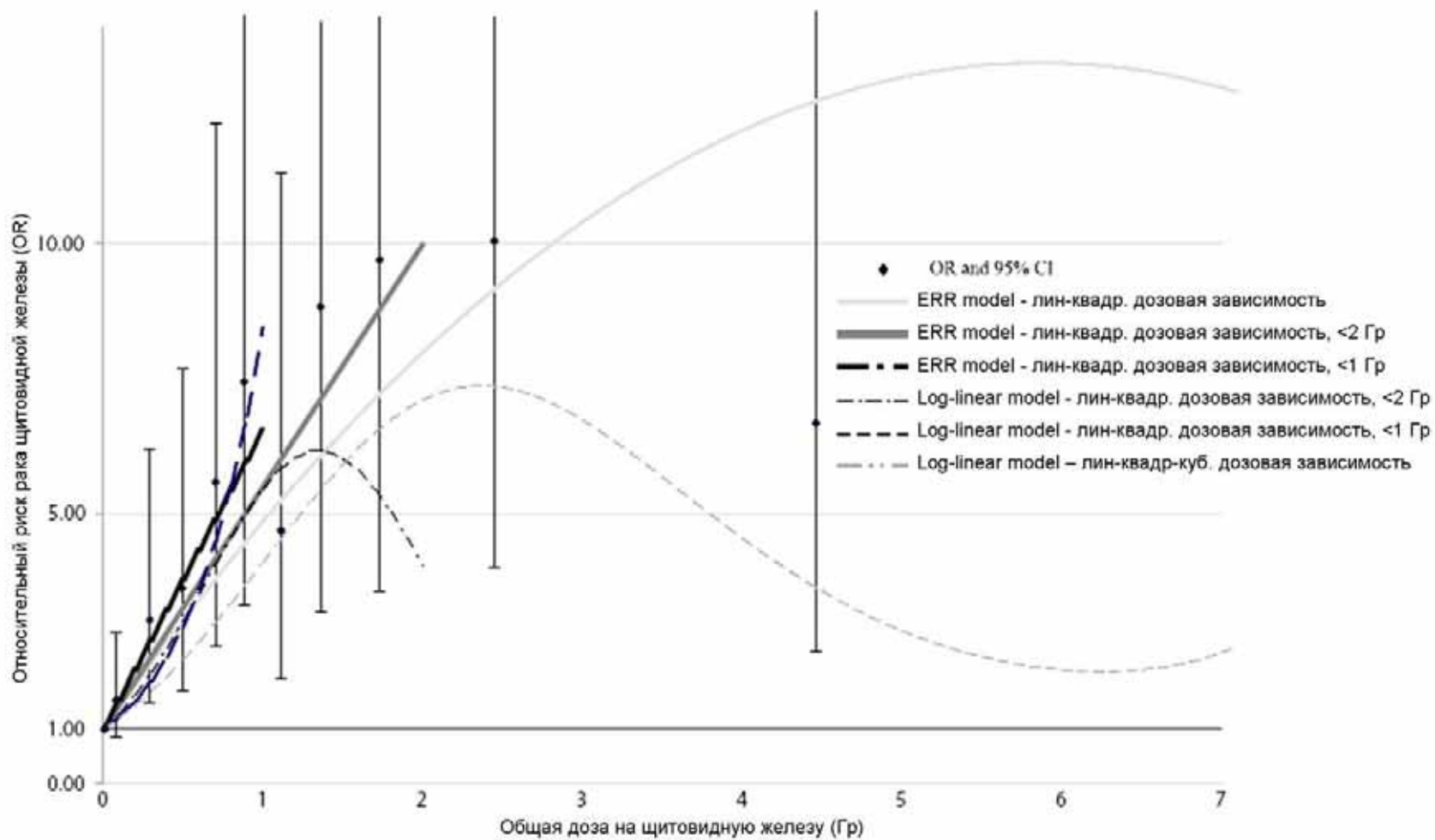


Рис. 1. Сопоставление оценок относительного риска, полученных с использованием различных моделей (модель ERR и лог-линейная модель для всего дозового диапазона и для ограниченных дозовых диапазонов) с оценками риска, полученными для 11 дозовых групп (из Cardis *et al*, 2005)

В этом исследовании не наблюдалось различий в оценке риска среди лиц мужского и женского пола (OR на 1 Гр: 5,3 (95% ДИ 2,8–10,1) для девочек и 5,7 (95% ДИ 2,8–11,8) для мальчиков) или для стран (OR на 1 Гр: 5,1 (95% ДИ 2,9–8,9) в Беларуси и 31,5 (95% ДИ 1,3–761) в Российской Федерации). Результаты анализа влияния дефицита йода и йодных пищевых добавок на оценки риска обсуждаются далее. Анализ влияния других модифицирующих факторов (включая возраст на момент облучения, репродуктивные факторы (для девочек и женщин), особенности питания, наличие доброкачественных опухолей щитовидной железы, генетическая предрасположенность) проводится в настоящее время.

В настоящее время продолжается когортное эпидемиологическое исследование, проводимое белорусскими, украинскими и американскими учеными. В исследование включено 25161 человек в возрасте младше 18 лет на 1986 год, которые каждые два года проходят медицинское обследование щитовидной железы. Индивидуальные дозы облучения щитовидной железы оцениваются для всех людей, включенных в когорту, на основе результатов прямых измерений щитовидной железы, выполненных в 1986 году, в сочетании с радиозкологической моделью и данными опросов. В первом цикле обследований в этой группе лиц были обнаружены более 100 гистологически подтвержденных случаев рака щитовидной железы. Эти данные будут использованы для подгонки соответствующих моделей «доза-эффект». Предполагается продолжить наблюдение за когортой минимум в течение трех циклов обследований с целью более надежной оценки риска. В ближайшее время ожидается публикация первых результатов исследования (Stezhko et al., 2004).

Два популяционных исследования рака щитовидной железы по методу «случай-контроль» проведены в Брянской области (Российская Федерация) Международным консорциумом по исследованию медицинских эффектов облучения. Первое исследование было нацелено на детей и подростков в возрасте 0–19 лет на момент аварии, проживающих в наиболее загрязненных районах Брянской области. В исследование включены случаи рака щитовидной железы, диагностированные до 1 октября 1997 года (26 человек); для каждого случая из Российского государственного медико-дозиметрического регистра выбрано два контроля того же пола, года рождения, района проживания на 26 апреля 1986 года и типа населенного пункта (город, поселок городского типа, село) (52 человека). Индивидуальные дозы облучения щитовидной железы оценены с использованием полумпирической модели и результатов опросов, в основном матерей облученных детей. С использованием лог-линейной модели оценки риска, в которой оцененная доза рассматривается как непрерывная переменная, было получено статистически значимое увеличение риска с дозой облучения. Результаты этого исследования были опубликованы недавно (Davis et al., 2004). Оценки риска, полученные в этой когорте, близки к оценкам, полученным в более многочисленном исследовании рака щитовидной железы по методу «случай-контроль», проводимом в Беларуси и России (Cardis et al., 2005). Второе исследование было расширено до масштабов всей Брянской области, а период диагностирования был продлен до августа 1998 года. Результаты этого исследования, базирующегося на 66 случаях рака щитовидной железы и 132 контролях, близки к результатам первого исследования и выявили значимый эффект с увеличением дозы облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Как обсуждалось ранее, участники восстановительных работ подверглись радиационному воздействию. Несмотря на то, что для большинства ликвидаторов основное облучение было обусловлено гамма-облучением, те, кто работал в первые дни и недели после аварии, могли получить высокие уровни облучения щитовидной железы от радиоактивных изотопов йода. Были изучены когорты ликвидаторов в Эстонии и России, однако, связи между радиационным воздействием и раком щитовидной железы

обнаружено не было (Inskip et al., 1997; Ivanov, 2002). Тем не менее, в эти исследования была включена только незначительная часть облученных ликвидаторов, и было выдвинуто предположение о возможном риске среди участников первого периода работ (Ivanov, 1997), которое требует дальнейшего доказательства.

При координации МАИР среди ликвидаторов Беларуси, России и стран Балтийского региона проведено гнездовое исследование рака щитовидной железы по методу «случай-контроль» (Kesminiene et al., 2002). В исследование включены около 10 тыс. ликвидаторов из стран Балтийского региона, 40 тыс. ликвидаторов из Беларуси и 51 тыс. ликвидаторов из 5 крупных регионов России, которые работали в 30-км зоне в период с 26 апреля 1986 года по 31 декабря 1987 года. Информация о ликвидаторах включена в чернобыльские регистры этих стран. В рамках исследования проведен индивидуальный опрос среди 115 случаев с раком щитовидной железы и соответствующего им контроля. Для аналитической реконструкции доз облучения (и их погрешностей) разработан метод, базирующийся на информации, полученной во время опросов и результатов дозиметрических измерений на местности (RADRUE). Метод RADRUE был тщательно верифицирован и применен для оценки доз и их погрешностей для всех людей, включенных в исследование. Работа по реконструкции доз завершена, а анализ и оценка погрешностей оценок доз проводится в настоящее время.

## **Экспертная оценка (эпидемиология)**

### ***Согласованное мнение экспертов***

***Наличие причинной связи.*** Существование причинно-следственной связи между радиационным воздействием радиоактивных изотопов йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС и повышенным риском рака щитовидной железы у людей, облученных в детском и подростковом возрасте, не подвергается сомнению.

***Дозовая зависимость.*** Оценки зависимости «доза-эффект», т.е. оценки избыточного риска в зависимости от дозы облучения щитовидной железы, не надежны в связи с ограниченным числом опубликованных аналитических исследований, особенно тех, в которых для оценивания риска используются индивидуальные оценки доз облучения и их погрешности. Риск рака щитовидной железы, по-видимому, несколько меньше, но близок по величине к риску рака в результате внешнего облучения в детском возрасте.

***Факторы, модифицирующие величину риска (возраст, время, пол и возраст на момент облучения).*** Результаты эпидемиологических исследований когорты лиц, переживших атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки, и других когорт, подвергшихся внешнему облучению, показали, что облучение в детском возрасте связано с наиболее высоким риском рака щитовидной железы (Ron et al., 1995; Thompson et al., 1994). Опубликованные результаты экологических исследований эффектов облучения щитовидной железы радиоактивными изотопами йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС, проведенные для территорий с хорошей дозиметрической поддержкой, в целом согласуются с этими наблюдениями (Jacob et al., 1999). Современное описательное исследование подтвердило наличие возрастного тренда, т.е. высокой частоты заболеваемости в возрастной группе облученных 0–4 года, для которых также характерны максимальные дозы облучения (Tronko et al., 2002). В дальнейших исследованиях именно в подгруппе высокого риска будут наблюдаться случаи рака щитовидной железы в период взросления облученных, и в течение следующих нескольких лет необходимо проводить исследования преимущественно в этой подгруппе.

Совместный анализ когорт, подвергшихся внешнему облучению в детском и подростковом возрасте, показал, что риск рака щитовидной железы остается повышенным и в отдаленный период после облучения, спустя 45 лет (Ron et al., 1995). Максимальное значение относительного риска наблюдалось через 15-30 лет после облучения, и динамика относительного риска в более поздний период времени остается неопределенной. После аварии на Чернобыльской АЭС прошло более 15 лет, и заболеваемость раком щитовидной железы остается на высоком уровне (Tronko et al., 2002; Kenigsberg et al., 2002). Несмотря на то, что отдаленные, т.е. для всей продолжительности жизни, результаты наблюдений за чернобыльской когортой облученных к настоящему времени еще не получены, наилучшие оценки для когорт, подвергшихся внешнему облучению, свидетельствуют о том, что относительное увеличенное риска рака щитовидной железы может продолжаться еще в течение 10 лет; в последующий период риск рака может снизиться, однако этот факт остается неопределенным (Ron et al., 1995).

Повышение частоты радиационно-индуцированного рака щитовидной железы характерно для людей обоего пола. Результаты некоторых чернобыльских исследований свидетельствовали о близких оценках относительного риска на единицу дозы облучения для мужчин и женщин (Jacob et al., 1999; Cardis et al., 2005; Davis et al., 2004); однако, в одном из исследований были получены более высокие значения относительного риска для мужчин, по сравнению с женщинами (Jacob et al., 1999). В связи с тем, что спонтанные уровни заболеваемости раком щитовидной железы в несколько раз выше у женщин, чем у мужчин, результаты исследования указывают на большее число радиационно-индуцированных раков у женщин, по сравнению с мужчинами.

***Модифицирующий эффект йодного статуса.*** Экспериментальные исследования показали, что йодная недостаточность может оказывать существенное влияние на величину риска радиационно-индуцированного рака щитовидной железы (Thomas, Williams, and Williams, 1991; Kanno et al., 1992; Ohshima and Ward, 1986). Дефицит йода оказывает влияние не только на величину поглощенной дозы в щитовидной железе на момент аварии, но и на функцию щитовидной железы в период после облучения (Baverstock and Cardis, 1996; Gembicki et al., 1997; Yamashita and Shibata, 1997).

Несмотря на то, что информация о размерах щитовидной железы, ее заболеваниях и уровнях стабильного йода в моче, полученная при обследовании населения, имеется для доаварийного и поставарийного периодов, она не является достаточной и непротиворечивой. По этой причине, эта информация не может быть использована в эпидемиологических исследованиях для оценки индивидуального йодного статуса человека. Измерения йода в окружающей среде могут быть более информативными и использованы для характеристики населения, проживающего в сельской местности (т.к. сельское население употребляет в пищу в основном продукты местного производства). Исследования состава рациона в сельской местности в бывшем СССР показали, что основное поступление йода происходит с овощами и молоком/мясом (порядка 58% и 33% соответственно), а поступление йода с воздухом и водой составляет порядка 4% (Виноградов, 1946). Классификация почв по содержанию в них йода на основе информации о типах почв наиболее часто применялась в бывшем СССР в 1960-1970-х годах для создания карт доступности стабильного йода, особенно в Беларуси (Лозовский 1971) и Калужской области РФ (Тюрюканов, 1964).

Формальное аналитическое исследование взаимосвязи между дозой облучения и дефицитом йода и влияния на риск рака щитовидной железы было проведено на наиболее радиоактивно загрязненных территориях Беларуси и России (Cardis et al., 2005) в рамках совместного белорусско-российско-МАИР-Фонда Сасакава исследования по методу

«случай-контроль». Для каждого человека, включенного в исследование, содержание стабильного йода в почвах населенного пункта, в котором человек проживал на момент аварии на Чернобыльской АЭС, принималось как суррогат йодного статуса. Эта оценка была получена на основе расчетных значений среднего содержания йода в типах почв, доминирующих в ареале населенного пункта и используемых для сельскохозяйственных нужд. Среднее содержание йода в различных типах почв было получено с использованием соотношения между типом почв и уровнем в них стабильного йода из работы Лозовского Л.Н. (1971). В исследовании обнаружена статистически значимая связь между дозой облучения, уровнем йода в почве и величиной риска рака щитовидной железы. Отношение шансов (OR) на 1 Гр для людей, проживающих в населенных пунктах с низким уровнем йода в почве, в 3,2 раза (95% ДИ 1,9–5,5) превышало OR на 1 Гр для людей, проживающих в населенных пунктах с более высоким уровнем содержания йода в почве. В другом исследовании (Shakhtarin et al., 2003), проведенном в Брянской области, также анализировалась взаимосвязь между дефицитом йода, дозами облучения и риском рака щитовидной железы среди молодого населения. В результате этого исследования был обнаружен комбинированный эффект облучения и йодной недостаточности: величина ERR для территорий с высоким дефицитом йода практически в два раза превышала ERR для территорий с нормальным уровнем поступления стабильного йода. Представленные данные позволяют предположить, что дефицит йода может привести к усилению риска рака щитовидной железы в результате радиационного воздействия. Несмотря на то, что это положение не доказано, т.к. исследование является экологическим и оперирует аппроксимациями для оценки доз облучения и дефицита йода, его результаты согласуются с результатами, полученными по методу «случай-контроль», описанным в предыдущем параграфе.

Эффект дополнительного потребления стабильного йода в период после аварии также изучался в рамках совместного белорусско-российско-МАИР-Фонда Сасакава исследования по методу «случай-контроль» (Cardis et al., 2005). Результаты исследования показали, что поступление стабильного йода в период после облучения от радиоактивных изотопов йода, вероятно, приводит к снижению величины риска радиационно-индуцированного рака щитовидной железы: OR на 1 Гр для людей, которые потребляли «Антиструмин» – препарат, содержащий йодид калия, используемый в бывшем СССР для профилактики зоба – составляло 0,34 от значения OR, оцененного для людей, не употреблявших этот препарат (95% ДИ 0,1–0,9). В исследовании не наблюдалось статистически значимых различий эффектов потребления «Антиструмина» у людей, проживающих на территориях с низким и высоким содержанием стабильного йода в почве: потребление «Антиструмина» привело к снижению значений OR на 1 Гр с 3,5 до 1,1 на территориях с высокими уровнями йода в почве и с 10,8 до 3,3 на территориях с низкими уровнями содержания йода в почве.

**Оценка риска в экологических исследованиях.** Возможность экологических исследований дать количественные оценки риска рака щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС к настоящему времени остается недостаточно изученной. Для других ситуаций известно, что потенциальная возможность экологических исследований дать количественные оценки риска является низкой. Однако, величина радиационного эффекта в сравнении с эффектами мешающих факторов (таких как скрининг после аварии на Чернобыльской АЭС) и наличие многочисленных результатов прямых измерений  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе являются уникальными особенностями чернобыльской ситуации, которые позволяют оценить риск в экологических исследованиях более надежно, чем в других экологических исследованиях. Более того, эти исследования предоставляют возможность учета эффекта географических различий в интенсивности скрининга, что может быть использовано для усовершенствования оценок риска.

**Погрешности оценок доз.** Степень влияния погрешностей доз облучения щитовидной железы на количественные оценки риска до настоящего времени остается неизвестной. В нескольких современных тщательно разработанных когортных исследованиях и исследованиях по методу «случай-контроль» прилагаются усилия к оценке погрешностей индивидуальных доз облучения щитовидной железы с целью их учета при оценке риска.

**Ранний скрининг, обнаружение и документирование случаев рака щитовидной железы.** Вскоре после аварии на Чернобыльской АЭС на загрязненных территориях была начата программа массового скрининга (UNSCEAR, 2000). В результате проведения скрининга происходит кажущееся повышение частоты возникновения рака щитовидной железы в связи с диагностированием рака на более ранней стадии, который в отсутствие скрининга был бы клинически диагностирован на более поздней стадии или никогда бы клинически не проявился (Schneider et al., 1993; Thompson et al., 1994; Yoshimoto et al., 1995).

Улучшенная диагностика и подтверждение рака щитовидной железы на Украине, в Беларуси и России с момента аварии на Чернобыльской АЭС были предопределены и другими событиями. В последнее время были созданы и применялись технически усовершенствованные методы диагностики, в частности, резкое повышение частоты рака щитовидной железы наблюдалось вскоре после начала ультразвуковых исследований. Кроме того, повышение частоты рака щитовидной железы было связано с повышенной настороженностью относительно взаимосвязи между аварией на Чернобыльской АЭС и индукцией рака щитовидной железы. Это послужило проведению более частых и тщательных обследований шеи во время рутинного медицинского осмотра и во время обследований по медицинским показаниям. В итоге это привело к лучшему и наиболее полному документированию случаев заболевания. Связанное со скринингом увеличение заболеваемости раком щитовидной железы наблюдалось среди детей, проживающих в некоторых областях с наименьшими уровнями загрязнения (Likhtarev et al., 1995). Представленные данные свидетельствуют о том, что результаты скрининга в основном определялись исследуемой популяцией и протоколом исследований, особенно методами диагностики и частотой проведения обследований.

Скрининговые программы характеризуются потенциальными выгодами и рисками, а эффективность программы определяется уровнем риска у обследуемого населения. Поскольку при скрининге с использованием ультразвуковых методов обнаруживается значительное число клинически несущественных узловых образований, перед началом проведения таких программ необходимо проводить анализ затрат и выгод (Eden, Mahon, and Helfand, 2001).

### **Пробелы в знаниях**

**Наличие причинной связи.** До сих пор существует значительная неопределенность знаний о наличии причинной связи между раком щитовидной железы и облучением взрослых. Несмотря на то, что сообщалось об увеличении частоты рака щитовидной железы у взрослых на момент облучения, оно не было связано с дозой и возможно обусловлено повышенным скринингом населения.

Другие пробелы в знаниях (которые обсуждаются далее) связаны с величиной эффекта у людей, облученных в детском и подростковом возрасте, и возможными модифицирующими эффектами других факторов окружающей среды, генетических и физиологических факторов. Со времени первого совещания экспертов ВОЗ (декабрь 2003

года) стали известны новые результаты исследования по методу «случай-контроль» (Cardis et al., 2005; Davis et al., 2004). Они дают более подробную информацию о величине риска, связанного с облучением щитовидной железы радиоактивными изотопами йода. По-видимому, риск рака щитовидной железы в результате облучения радиойодом несколько ниже, но близок по величине к риску после внешнего облучения в детском возрасте. Более того, результаты одного из этих исследований указывают на то, что дефицит йода и дополнительное поступление стабильного йода с диетой после аварии могут оказывать существенное влияние на риск радиационно-индуцированного рака щитовидной железы у детей и подростков.

Если причинная связь у людей, облученных взрослыми, будет показана, будет необходимо провести дополнительные исследования для оценки этой связи и изучения вышеуказанных факторов, модифицирующих эффект.

**Зависимость «доза-эффект».** Опубликованные результаты исследований рака щитовидной железы у населения, подвергшегося облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, качественно не противоречат друг другу, несмотря на различия методов исследования и оценки доз облучения (UNSCEAR, 2000). Результаты экологических исследований для территорий с надежной дозиметрической поддержкой (Jacob et al., 1999; 2000) согласуются в пределах погрешности с оценками риска на единицу дозы, полученными для условий внешнего облучения щитовидной железы (Ron et al., 1995). Имеющиеся к настоящему времени оценки риска, полученные в аналитических исследованиях с сопоставимым качеством установления случаев рака и оценкой индивидуализированных доз и их погрешностей, указывают на то, что величина риска на единицу дозы (Гр) может быть несколько ниже, но близка (и статистически совместима) к величине риска в результате внешнего облучения щитовидной железы.

Форма кривой, описывающей зависимость «доза-эффект», к настоящему времени получена только в одном крупномасштабном аналитическом исследовании рака щитовидной железы у молодых людей (Cardis et al., 2005) и должна быть подтверждена результатами других исследований. Необходимо также подтвердить влияние различных факторов на форму кривой, т.к. основная часть лиц подверглась облучению в малых дозах. Кроме того, не установлены оптимальные статистические методы для проверки статистической значимости дозовой зависимости, в которых учитываются сложные погрешности оценок доз. Однако, в этой области активно проводятся методологические исследования, чтобы предложить новые статистические процедуры для анализа дозовых зависимостей радиационного риска (Pierce, Stram, and Vaeth, 1990; Schafer et al., 2001; Stram, 2003; Thomas, Stram, and Dwyer, 1993).

**Модифицирующие эффекты возраста, времени, пола и возраста на момент облучения.** В исследованиях зависимости частоты рака щитовидной железы от возраста на момент облучения и возраста на момент обследования в Беларуси и Украине были получены различные результаты (Jacob et al., 2000). Это может быть связано с различиями в диагностировании и документировании случаев рака щитовидной железы, однако истинные причины таких различий пока неизвестны.

Результаты анализа случаев рака щитовидной железы, диагностированного у подростков и взрослых, проживающих в Брянской области, указали на невысокий избыток рака щитовидной железы у взрослых (Ivanov et al., 2003a). В исследовании не было обнаружено корреляции избытка случаев рака с приписанной дозой облучения, однако, для подтверждения этих результатов необходимо проведение дальнейших исследований в большей по численности группе людей с более длительным периодом наблюдения и более

высокой статистической силой. Другие исследования риска рака щитовидной железы у облученных взрослых проводятся в настоящее время, но еще не опубликованы. Наибольший интерес представляет разбивка группы взрослых на несколько возрастных подгрупп для оценки предположения о возможном повышенном риске у взрослых, облученных в более молодом возрасте, которое было выдвинуто при анализе данных когорты лиц, переживших бомбардировку Хиросимы и Нагасаки (Ron et al., 1995; Thompson et al., 1994). Трудность интерпретации данных по взрослым связана с тем, что эффект облучения необходимо отделить от эффекта усиленного скрининга рака щитовидной железы и других причинных факторов. Ценная информация о возможных влияющих факторах может быть получена в исследовании по методу «случай-контроль», которое проводится в настоящее время.

Другие пробелы в знаниях связаны с риском заболеваний щитовидной железы в случае *внутриутробного* облучения плода в результате поступления  $^{131}\text{I}$ . Щитовидная железа начинает выполнять свои функции на 12-й неделе внутриутробного развития и, в связи с повышенной чувствительностью незрелых тканей к облучению, она может быть очень восприимчивой к индукции рака в результате облучения  $^{131}\text{I}$ . В настоящее время черномыльские данные о риске рака щитовидной железы в результате *внутриутробного* облучения плода отсутствуют.

Результаты экологического исследования, проведенного в Беларуси с достаточно надежными дозиметрическими оценками (Jacob et al., 1999), свидетельствовали об увеличении избыточного абсолютного риска на 25% в период с 1991-1993 гг. по 1994-1996 гг. Несмотря на то, что риск рака щитовидной железы остается на высоком уровне и нет причин ожидать снижения его в последующие 15 и более лет, в настоящее время период наблюдения за детьми, облученными в результате аварии на Чернобыльской АЭС, является слишком коротким для оценки долгосрочных рисков.

Более того, проекция пожизненного риска рака щитовидной железы после Чернобыльской аварии связана со значительной неопределенностью. Ни в одном исследовании лиц, подвергшихся внешнему облучению, длительность наблюдения не превышает 45 лет, и совместный анализ данных не смог разрешить вопрос об адекватной модели, описывающей риск: модели постоянного относительного радиационного риска или модели с максимальным значением риска с последующим снижением в отдаленный период наблюдения (или в более старшем возрасте). Следует отметить, что различия в проекциях пожизненного риска, полученные по обеим моделям, могут достигать не более 2-3 раз (Shore and Xue, 1999). Тем не менее, результаты анализа показали, что модель постоянного абсолютного риска (EAR) неадекватно описывает риск в этих популяциях.

Население, подвергшееся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС в детском и подростковом возрасте, достигает в настоящее время репродуктивного возраста. В связи с этим, в дальнейших исследованиях должны рассматриваться репродуктивные факторы, как возможные модификаторы радиационного риска, т.к. некоторые репродуктивные и гормональные ко-факторы, возможно, оказывают незначительное влияние на спонтанный уровень риска рака щитовидной железы (La Vecchia et al., 1999; Negri et al., 1999). Анализ таких эффектов проводится в настоящее время в рамках белорусско-российского-МАИР-Фонда Сасакавы исследования по методу «случай-контроль».

***Модифицирующий эффект йодного статуса.*** Вопрос о взаимосвязи между дозой облучения, дефицитом йода и риском рака щитовидной железы формально рассматривался только в двух исследованиях (Cardis et al., 2005; Shakhtarin et al., 2003). По



этой причине необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения полученных результатов.

Были предприняты попытки установить уровни йодной недостаточности на территориях Беларуси, России и Украины, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Yamashita and Shibata, 1997; Ashikawa et al., 1997; Baverstock and Cardis, 1996), однако, анализ в основном касался современных уровней дефицита йода.

Риск рака щитовидной железы может быть существенно снижен при проведении в момент аварии профилактических мероприятий по распространению таблеток стабильного йода среди населения, проживающего вблизи Чернобыльской АЭС. Однако, пероральный прием стабильного йода начался только через несколько дней после начала облучения, а не сразу после аварии. Это могло привести к повышению риска в результате замедления экскреции радиоактивного йода из организма человека (Reiners, 1994).

К настоящему времени имеются результаты только одного исследования (Cardis et al., 2005), в котором изучалась роль профилактики стабильным йодом в возникновении заболеваний щитовидной железы после ее облучения радиоактивными изотопами йода. В настоящее время проводятся несколько исследований, которые могут предоставить дополнительные результаты, однако, необходимая информация основывается на данных собственных/родительских воспоминаний. Эти результаты должны быть подтверждены в дополнительных исследованиях.

**Оценка риска в экологических исследованиях.** Существует два основных пробела в знаниях, касающихся использования экологических данных для оценки риска: 1) отсутствие информации о потенциальных факторах, искажающих оценки риска, таких как степень скрининга на различных территориях, и 2) при проведении экологических исследований не может быть учтена количественная оценка влияния факторов на групповом и индивидуальном уровнях. Тем не менее, оценки экологических исследований являются ценным дополнением для оценки риска в аналитических эпидемиологических исследованиях.

**Погрешности оценки доз.** Существуют два основных пробела в знаниях, связанных с недостаточностью информации о природе, величине и типе погрешностей в алгоритмах оценки доз и необходимостью разработки подходящих статистических методов для учета погрешностей при оценивании риска. В настоящее время в обоих направлениях получены необходимые данные, однако для выяснения влияния погрешностей доз на оценки риска необходимо применение более совершенных подходов. Эта проблема решается в настоящее время в нескольких аналитических исследованиях.

**Ранний скрининг, обнаружение и документирование случаев рака щитовидной железы.** Вопросы здравоохранения и интерпретация результатов эпидемиологических исследований должны рассматриваться с учетом эффекта скрининга. В области здравоохранения приоритетной задачей является установление чистых выгод от проведения скрининга в отношении заболеваемости/смертности и качества жизни. Для этого необходимо определить потенциальный риск для пациента, а также последствия для системы медицинского обслуживания (перегрузка персонала, оборудования) и провести анализ соотношений между затратами, выгодой и риском. Этот анализ должен включать не только заболеваемость и смертность, связанные с хирургическими вмешательствами, но и необходимость долговременной поддержки пациента и его пожизненного медикаментозного лечения и наблюдения.

В определенных ситуациях проведение скрининга может привести к смещениям в проведении эпидемиологических исследований и в оценке риска (UNSCEAR, 2000). Например, если лица, подвергшиеся высоким уровням облучения, проходят более частые или интенсивные медицинские обследования, чем лица, подвергшиеся низким уровням облучения, возможно выявление ошибочной положительной ассоциации между дозой и заболеваниями щитовидной железы. В частности, число случаев рака щитовидной железы будет высоким в популяции, в которой проводится скрининг. Это означает, что величина относительного абсолютного риска будет завышена, и она не может быть применена к популяции, в которой не проводится скрининг. Величина избыточного относительного риска будет завышенной при наличии корреляции между дозой облучения щитовидной железы и частотой скрининга. Однако, в случае, если скрининг проводится одинаково во всех дозовых группах, включая контрольную группу, то оценка избыточного относительного риска практически не будет зависеть от интенсивности скрининга. Редкие имеющиеся данные в целом поддерживают гипотезу о том, что в условиях контролирования возраста на момент диагноза оценки относительного риска менее подвержены смещению в результате скрининга, чем оценки абсолютного риска, а также что размеры узловых образований, симптомы и проявление радиационно-индуцированного и спонтанного рака близки.

В настоящее время нет достаточной информации о потенциальном влиянии интенсивности скрининга на результаты эпидемиологических исследований. В связи с тем, что в результате скрининга или усовершенствованного установления и документирования регистрируются 40-70% случаев рака щитовидной железы (UNSCEAR, 2000), степень потенциального влияния скрининга на оценки риска, получаемые в эпидемиологических исследованиях, должна быть тщательно оценена.

## **Выводы (эпидемиология)**

Исследования рака щитовидной железы в связи с аварией на Чернобыльской АЭС уже предоставили значительное количество информации и новых знаний. Облучение после аварии на Чернобыльской АЭС связано с повышенным риском рака щитовидной железы, особенно у детей и подростков. Наибольшая величина риска радиационно-индуцированного рака щитовидной железы наблюдается у людей, которые были детьми и подростками на момент аварии и которые подверглись наибольшему уровню облучения от радиоактивных изотопов йода. Однако, в дальнейших исследованиях необходимо разрешить еще много вопросов, связанных с учетом погрешностей дозиметрических оценок, эффектом скрининга щитовидной железы, пониманием механизмов радиационного канцерогенеза в щитовидной железе и связи с дозой облучения, пониманием роли генетической предрасположенности к раку щитовидной железы и ее влиянию на дозовую зависимость.

Опыт, полученный при изучении медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС, предоставляет наилучшую возможность изучения эффектов малых доз облучения от  $^{131}\text{I}$  на риск рака щитовидной железы. Несмотря на то, что вопрос о форме кривой «доза-эффект» для рака щитовидной железы в области малых доз и низких мощностей доз является нерешенным, аккуратные эпидемиологические и дозиметрические исследования должны предоставить ценную информацию для целей радиационной защиты.

К настоящему времени нет опубликованных данных, касающихся медицинских последствий *внутриутробного* облучения, и имеется только ограниченная информация об эффектах облучения взрослых.

Особую важность при интерпретации результатов, связанных с риском рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС, представляет анализ преимуществ и недостатков каждого исследования. Результаты аналитических исследований (например, когортных и по методу «случай-контроль») становятся доступными в настоящее время и позволяют получить более информативные количественные оценки риска рака щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС по сравнению с результатами предыдущих экологических исследований.

По результатам исследований других популяций, которые подверглись внешнему облучению и наблюдались в течение длительного периода времени, можно ожидать, что повышенный риск рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС будет наблюдаться еще в течение нескольких лет. Однако, оценивание риска в отдаленный период времени представляет значительные трудности.

Результаты современных исследований указывают на то, что дефицит йода и дополнительное потребление стабильного йода могут оказывать влияние на величину радиационно-индуцированного риска рака щитовидной железы. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение дополнительных исследований. Проведенные к настоящему времени исследования роли йодной недостаточности и потребления стабильного йода в риске рака не являлись адекватными.

Скрининг, обнаружение и документирование случаев рака щитовидной железы важны как в системе здравоохранения, так и для оценивания риска рака щитовидной железы, однако до сих пор отсутствуют достаточные количественные данные об их эффектах в обоих направлениях.

### **Рекомендации (эпидемиология)**

Продолжение мониторинга лиц, облученных в детском возрасте, является приоритетной задачей здравоохранения в ближайшем будущем.

При проведении планирования в области здравоохранения необходимо использовать оценки прогнозируемого количества случаев рака щитовидной железы в облученной популяции, полученные на основе современных усовершенствованных данных о риске рака в рассматриваемой популяции.

Исследование риска рака щитовидной железы в результате аварии на Чернобыльской АЭС должно быть направлено на оценивание дозовой зависимости риска на основе индивидуализированных оценок доз облучения во всех возможных случаях. Необходимо проведение анализа погрешностей оценок доз и их учет при оценке дозовых зависимостей радиационного риска.

Рекомендуется проведение аналитических исследований как наиболее подходящих для количественной оценки риска заболеваний у облученных лиц и изучения факторов, модифицирующих риск. Однако, необходимо продолжение и экологических исследований для эффективного распределения недостаточных финансовых средств в области здравоохранения и медицинского обслуживания, документирования географических и временных изменений риска и предварительной оценки риска путем анализа большого числа случаев.

В настоящее время активно разрабатываются методы и стандарты статистического анализа дозовой зависимости радиационного риска, учитывающих сложные погрешности оценок дозы, поэтому анализ дозовой зависимости риска рака щитовидной железы должен выиграть от использования новых методов. При анализе дозовой зависимости риска рака щитовидной железы должна быть учтена вся имеющаяся информация, связанная с 1) методами обнаружения и документирования случаев (для учета возможных смещений из-за различий в определении случаев, которое возможно находится в корреляции с дозой облучения), и 2) потенциальными влияющими факторами или факторами, модифицирующими дозовый эффект, такими как возраст на момент облучения, возраст под риском, пол, дефицит/достаток стабильного йода в диете и профилактика йодной недостаточности в период времени, сопряженный с аварией.

Рекомендуется продолжение эпидемиологических наблюдений и исследований на территориях, которые изучаются в настоящее время. Дальнейшие исследования используют усовершенствованные модели риска, основанные на биологических механизмах, или модели, в меньшей степени основанные на эмпирических данных, чем применяемые в настоящее время. Особенно важно проведение дальнейших наблюдений и исследований среди лиц детского или подросткового возраста на момент аварии, однако, необходимо продолжение оценивания риска для людей взрослого (особенно молодого) возраста.

Необходимо продолжать поддерживать работу с регистрами рака, характеризующимися высоким качеством данных. Они имеют ценность не только для проведения эпидемиологических исследований, но и для целей здравоохранения, например, для предоставления информации об эффективном распределении средств.

Необходимо провести критический анализ многочисленных исследований риска рака щитовидной железы для понимания существующих различий и определения возможных направлений для анализа объединенных данных. Такие исследования могут быть проведены различными методами с использованием различных дозиметрических оценок.

В настоящее время нельзя исключить возможность избыточного риска рака щитовидной железы у людей, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС во взрослом возрасте. Рекомендуется проведение тщательно разработанных и корректно проанализированных исследований с целью получения достаточной информации о риске, связанном с облучением во взрослом возрасте.

Необходимо проведение исследований среди людей, подвергшихся облучению во время *внутриутробного* развития в результате поступления  $^{131}\text{I}$  в организм матери, по причине отсутствия информации о риске рака щитовидной железы у этой потенциально чувствительной подгруппы.

Влияние дефицита йода (как на момент аварии, так и в последующие годы) на риск радиационно-индуцированного рака щитовидной железы, по-видимому, является важным фактором, модифицирующим риск. Для подтверждения этого факта необходимо проведение дальнейших исследований с использованием корректных и верифицированных исторических оценок йодного статуса.

В рамках существующих программ скрининга облученных лиц необходимо проведение анализа соотношений между затратами, выгодой и риском, чтобы определить ценность программ скрининга. Результаты такого анализа должны быть использованы для

модификации программ скрининга для конкретных групп населения в зависимости от степени риска (например, для людей детского или подросткового возраста на момент аварии или лиц с высокими дозами). При появлении новых методов скрининга, необходимо исследовать их эффективность в контексте соотношений между затратами, выгодой и риском до их внедрения в программу массового скрининга.

Необходима более подробная информация о степени скрининга, обнаружения и документирования случаев рака в зависимости от времени и географического района с целью ее использования в эпидемиологических исследованиях. Особую важность представляет определение степени скрининга и медицинских осмотров в аналитических эпидемиологических исследованиях («случай-контроль» или когортных) для случаев и контроля (или всех людей в когортных исследованиях) и учета этой информации при анализе.

## **Биологические аспекты**

### **Патология**

#### **Современный статус исследований**

Рак щитовидной железы, возникающий из фолликулярной клетки, может быть подразделен на две основные формы рака, папиллярный и фолликулярный рак. Первичный папиллярный рак возникает в фолликулярной эпителиальной клетке. По морфологическим признакам фолликулярный рак близок к фолликулярным аденомам, которые являются доброкачественными нарушениями. Карциному (рак) и аденому можно различить по проникновению в кровеносные сосуды и распространению за пределы ткани щитовидной железы. Папиллярный и фолликулярный раки проявляют различные клинические, молекулярно-биологические и морфологические признаки. Диагноз папиллярного рака устанавливается по нескольким характерным признакам (имеются характерные особенности клеточных ядер—ядра с бороздками, которые часто содержат внеядерные цитоплазматические включения, и опухоли содержат кальцифицированные структуры, называемые *псаммомами*), которые не присущи фолликулярному раку. Точность диагноза папиллярного рака зависит от наличия указанных признаков, однако, для установления диагноза папиллярного рака не обязательно, чтобы присутствовали все признаки.

Дополнительно к двум основным формам рака, возникающего из фолликулярных клеток, существует несколько подтипов папиллярного рака. Они именуется по преобладающему структурному признаку. Классический папиллярный рак, который обычно встречается у взрослых, состоит из папиллярных структур; фолликулярный тип папиллярного рака состоит из фолликулярных структур, но имеет характерные ядерные признаки и *псаммомы*, которые указывают на папиллярный рак; солидный или солидно-фолликулярный тип рака состоит из твердых слоев клеток с или без фолликулярной составляющей. Последний тип рака характеризуется несколькими ядерными признаками, но не содержит *псаммом*.

Папиллярный рак щитовидной железы был диагностирован в большинстве случаев в Беларуси и Украине среди лиц детского и подросткового возраста на момент аварии. Это наиболее общая форма рака щитовидной железы в необлученных популяциях. Ранние отчеты о патологии пост-чернобыльских раков щитовидной железы предполагали особенно высокую частота солидного и солидно-фолликулярного подтипов папиллярного рака. Эти подтипы папиллярного рака также наблюдаются у детей и подростков, не

подвергшихся радиационному воздействию. Все случаи рака щитовидной железы (у людей в возрасте младше 19 лет на момент аварии), которые были диагностированы на загрязненных территориях Украины и России в период с октября 1998 года до настоящего времени и включены в Чернобыльский банк тканей (см. далее), а также все случаи, диагностированные в Беларуси в период с октября 1998 года по февраль 2001 года, были рассмотрены международным советом экспертов по патологии щитовидной железы. Несмотря на то, что в большинстве случаев было достаточно легко отличить папиллярный рак от фолликулярного, в некоторых случаях установить определенный диагноз было невозможно. Такой тип с промежуточными повреждениями наблюдался и в популяциях, подвергшихся нерадиационному воздействию. В связи с этим была предложена новая классификация раков щитовидной железы (Williams, 2000)

В отчете НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000) было выдвинуто предположение о возможной связи между морфологическими подтипами (т.е. солидно-фолликулярный подтип) папиллярного рака, наблюдаемого у облученных детей. Более современные исследования вызвали вопросы относительно причинно-следственной связи между возникновением солидно-фолликулярного морфологического типа папиллярного рака и радиационным воздействием. Показано, что морфологические признаки и степень тяжести подтипов папиллярного рака в группах детей, облученных в различном возрасте, зависят от продолжительности латентного периода и, вероятно, не зависят от возраста на момент облучения (Williams et al., 2004). Доля папиллярных раков, которые в основном состоят из узловых образований, увеличивается со временем после аварии, в то время как доля солидно-фолликулярного подтипа снижается (Tronko et al., 2002; 2003). Такая зависимость, полученная по данным Украины, показана на рис. 2. Кроме того, доля небольших папиллярных раков (размером менее или порядка 1 см), вероятно, увеличивается со временем (Tronko et al., 2002; 2003). Это может являться следствием более чувствительного скрининга или снижением скорости роста и агрессивности рака.

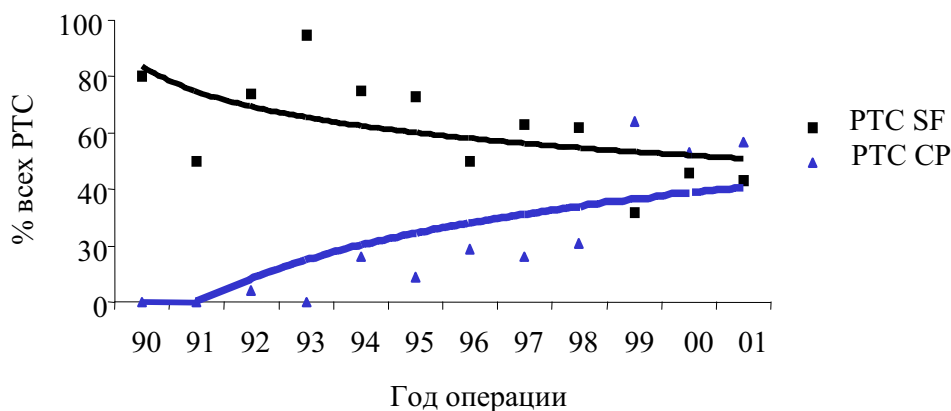


Рис. 2. Изменение доли подтипов папиллярного рака щитовидной железы со временем после аварии. PTC CP = подтип, в основном состоящий из узелковых образований, PTC SF = твердо-фолликулярный подтип.

## Молекулярная биология

### Современный статус исследований

Первоначальные исследования показали, что наблюдаемая частота перестроек *RET* протоонкогена в случаях рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС была выше ожидаемой. В результате было выдвинуто предположение, что некоторые перестройки *RET* онкогена могут служить маркером радиационного воздействия (Klugbauer et al., 1995; Fuggazzola et al., 1995). Однако, другие исследования не подтвердили связи между радиационным воздействием и перестройкой *RET* онкогена. К сожалению, проведенные статистически значимые исследования по перестройке *RET* протоонкогена в детских случаях рака щитовидной железы, не связанных с облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС, являются единичными (Williams et al., 1996, Fenton et al., 2000) и затрудняют доказуемость ассоциации *RET*-перестроек с радиационным воздействием. Необходимо иметь в виду, что между молекулярно-биологическими и патологическими характеристиками нет абсолютной корреляции: во всех опубликованных исследованиях значительная доля папиллярных раков (30-50%) не характеризовалась наличием перестроек *RET* протоонкогена. Различия в частоте перестроек *RET* протоонкогена, наблюдаемые в исследованиях, могут быть объяснены использованием различных методов. Тем не менее, до сих пор существует значительная доля папиллярных карцином для которых должны быть идентифицированы альтернативные молекулярные маркеры. Более того, в нескольких исследованиях была продемонстрирована связь между перестройками *RET* протоонкогена в доброкачественных опухолях и радиационным воздействием (Elisei et al., 2001; Bounacer et al., 1997), однако в других исследованиях эти результаты не подтвердились (Thomas et al., 1999), представляя дополнительную неопределенность в специфической ассоциации между папиллярным раком щитовидной железы и перестройками *RET* протоонкогена.

Несмотря на способность *RET* трансформировать фолликулярные клетки *in vitro*, данные, полученные на трансгенных мышах, показывают, что развитие рака происходит в результате других онкогенных мутаций. Клиническая значимость перестроек *RET* протоонкогена в постчернобыльских папиллярных карциномах до сих пор не ясна. Результаты некоторых исследований у взрослых указывают на лучшие прогнозы в случае перестроек *RET*, однако результаты других исследований отвергают это предположение (Sugg et al., 1996; Bongarzone et al., 1998; Musholt et al., 2000; Basolo et al., 2001). Кроме того, было выдвинуто предположение, что *RET*-перестройки не обнаруживаются во всех клетках постчернобыльских папиллярных карцином, а клетки, в которых такие перестройки происходят, могут объединяться в кластеры. Это может свидетельствовать о поликлональном происхождении папиллярного рака или о перестройках *RET* протоонкогена как более поздних событий в канцерогенезе папиллярного рака, чем полагали ранее (Unger et al., 2004).

Вдобавок было обнаружено, что наиболее мутлируемым онкогеном в папиллярных карциномах у взрослых является *B-raf* онкоген. В нескольких исследованиях частота мутаций была различной и составляла от 36-69% для папиллярного рака у взрослых (Cohen et al., 2003; Kimura et al., 2003; Soares et al., 2003), включая одно исследование раков щитовидной железы на Украине (Powell, Jr. et al., 1998; Powell et al., 2005). Частота *B-raf* мутаций в постчернобыльских случаях (у людей в возрасте младше 18 лет на момент операции) была намного ниже, порядка 7%, и статистически значимо не отличалась от частоты мутаций, наблюдаемых в контрольных случаях детской папиллярной карциномы щитовидной железы (Nikiforova et al., 2004; Lima et al., 2003). Этот результат возможно не

является неожиданным, т.к. в исследованиях, опубликованных к настоящему времени, *B-raf* и *RET* онкогенные изменения по-видимому были взаимно исключаящими. Однако очевидно, что все случаи отрицательные по отношению к *B-raf*-перестройкам в детском папиллярном раке, не обязательно являются положительными по отношению к *RET* перестройкам, и в этих случаях рака до сих пор существуют неидентифицированные онкогенные изменения.

Эти вопросы еще осложняются тем, что в настоящее время получены данные, указывающие на изменение морфологических признаков постчернобыльского папиллярного рака со временем после аварии (Williams et al., 2004; Tronko et al., 2002). Эти данные позволили предположить, что молекулярные признаки, наблюдавшиеся в ранних случаях рака, могли быть больше обусловлены возрастом пациента на момент постановки диагноза, чем действием этиологического агента. Несмотря на возможное замедление скорости возникновения папиллярных карцином у людей младше 19-летнего возраста на момент операции, возможно, что другие подтипы болезни характеризуются иной продолжительностью латентного периода, как это происходит с другими радиационно-индуцированными раковыми заболеваниями, например лейкозом. Это далее осложняется различными эффектами воздействия ионизирующего излучения, зависящими от возраста пациента на момент облучения.

Фактические данные, имеющиеся к настоящему времени, свидетельствуют об аналогичных молекулярно-биологических характеристиках постчернобыльских и необлученных случаях детского рака щитовидной железы. Постчернобыльские случаи рака щитовидной железы и случаи рака в необлученной популяции не характеризуются наличием *ras* мутаций (Santoro et al., 2000), *p53* мутаций (Suchy et al., 1998) или нестабильностью микросателлитных ДНК (Santoro et al., 2000). Они характеризуются более высокой частотой *RET*-перестроек и низкой частотой *B-raf*-мутаций, в отличие от случаев папиллярного рака, диагностированного у взрослых. Объясняются ли эти различия патологией детского рака или продолжительностью латентного периода скорее, чем его этиологией, еще предстоит понять.

В постчернобыльских случаях рака щитовидной железы проводились также исследования по экспрессии других рецепторов тирозин-киназ, например, *Axl* и его лиганда *Gas6* (Ito et al., 2002) и мутаций митохондриального генома (Lohrer, Hieber, and Zitzelsberger, 2002; Rogounovitch et al., 2002; Lima et al., 2003). Однако, эти исследования не могут считаться завершенными в отношении установления связи с радиационным воздействием по причине отсутствия сравнительного анализа частоты изучаемых онкогенных перестроек у облученной популяции и контрольной популяции, сопоставимой по возрасту.

Большинство проводимых исследований направлено на оценку частоты одного или других онкогенов в серии онкологических заболеваний. Исследования с использованием кДНК-матриц позволяют изучить множественные изменения в экспрессии генов. Результаты одного современного исследования с применением кДНК-матриц предполагают аналогичные молекулярно-биологические изменения в постчернобыльских случаях папиллярного рака и случаях папиллярного рака в Бельгии и Франции (Detours et al., 2005).

Лечение рака щитовидной железы радиоактивным йодом в большинстве случаев проводилось для взрослых пациентов, за исключением пациентов, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС. По этой причине риск вторичных раковых заболеваний в настоящее время остается неопределенным. Тем не менее, согласно



некоторым литературным данным следует соблюдать осторожность в терапевтическом радиационном облучении в детском и подростковом возрасте. Из практического опыта известно, что внешнее облучение грудной клетки детей с болезнью Ходжкина связано с повышенным риском рака легких и молочной железы для некоторых пациентов по сравнению с другими формами онкологических заболеваний (van Leeuwen et al., 2003; Bhatia et al., 2003). Лечение детского папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в легкие с использованием радиойодтерапии ( $^{131}\text{I}$ ) будет сопровождаться значительным облучением легких и, возможно, молочной железы. Имеющиеся данные полагают повышенный риск развития рака молочной железы (у женщин) и рака легких (у женщин и мужчин) в отдаленный период после терапевтического облучения в детском возрасте (Swerdlow et al., 2000). Одним из вероятных факторов, определяющих развитие вторичных онкологических заболеваний (или, возможно, пульмонарного фиброза) в посттерапевтический период является генетическая предрасположенность. Гены или их полиморфные комбинации, определяющие индивидуальную восприимчивость к раку, могут оказаться общими или отличными от тех, которые, по нашему предположению, могли бы быть определены в исследованиях по изучению восприимчивости человека к развитию первичного рака щитовидной железы в условиях йодного дефицита. Другие факторы (например, для рака молочной железы это возраст на момент первой доношенной беременности, характеристика менструального цикла; для рака легких это курение и воздействие других канцерогенов, связанных с профессиональной деятельностью) также могут оказывать влияние на восприимчивость к индукции рака определенных органов. Молекулярно-биологические исследования в этой области должны включать анализ результатов индивидуальных опросов об образе жизни пациента для учета этих факторов. Исследования вторичного рака после терапевтического облучения могут дать информацию о генах/особенностях образа жизни, которые могут оказать влияние на риск развития вторичных повреждающих эффектов в отдаленный период после проведения радиойодтерапии рака щитовидной железы в детском возрасте.

До настоящего времени исследования были направлены на изучение папиллярной карциномы, являющейся наиболее часто встречающейся формой рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС. Тем не менее, необходимо выяснить был ли рост фолликулярного рака в связи с этой аварией. Если он был, то необходимо провести аналогичные исследования, чтобы выяснить, нет ли маркера радиации для этой формы рака.

## **Чернобыльский банк опухолевых тканей**

### *Современный статус исследований*

Чернобыльский банк тканей ([www.chernobyltissuebank.com](http://www.chernobyltissuebank.com)) был основан для сбора и сохранности материала, необходимого для проведения молекулярно-биологических исследований раков щитовидной железы в связи с аварией на Чернобыльской АЭС (Thomas et al., 2000). Этот проект включает несколько исследовательских проектов, выполняющихся в разных странах, и содержит обобщенные результаты различных исследований. Материал, содержащийся в Банке тканей, был проанализирован международной группой экспертов по патологии рака щитовидной железы, а все пробы нуклеиновых кислот прошли тщательный контроль качества. Исследователю предоставляется ограниченная информация Банка тканей (дата рождения, дата операции, место проживания на момент аварии и диагноз, установленный консенсусом международной группы). Более подробная патологическая и клиническая информация хранится в двух Восточно-Европейских институтах, принимающих участие в этом проекте (Институт эндокринологии и метаболизма в Киеве и МРНЦ РАМН в Обнинске).

Материалы Банка тканей были использованы группами исследователей из Японии, США и шести Европейских стран для изучения одиночных и множественных генов, кДНК-матриц и исследований сравнительной геномной гибридизации (CGH) (Thomas and Williams, 2001). Результаты каждого исследовательского проекта, в котором используются материалы Банка тканей, включаются в общую базу данных для последующего анализа. Данные многих из этих исследований обсуждались ранее. Для проведения исследований с использованием материала, содержащегося в Банке тканей, приглашаются другие заинтересованные группы. Информацию о доступе к материалу, хранящемуся в Банке тканей, можно получить на официальной странице проекта в Интернет ([www.chernobyltissuebank.com](http://www.chernobyltissuebank.com)). На сайте также представлена библиографическая информация по аварии на Чернобыльской АЭС и раку щитовидной железы, которая ежемесячно обновляется.

## **Экспертная оценка (биологические аспекты)**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Значительное повышение случаев рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС, наблюдаемое среди лиц, облученных в детском и подростковом возрасте, проживающих на территориях Беларуси, России и Украины, расположенных вблизи реактора, несомненно, обусловлено облучением от радиоактивных изотопов йода. Значительный рост рака щитовидной железы в основном связан с папиллярной формой, которая развивается из фолликулярных клеток, концентрирующих йод.

### ***Пробелы в знаниях***

Результаты современных исследований, в которых продолжается мониторинг патологии постчернобыльских раков щитовидной железы, указывают на изменение морфологических характеристик рака щитовидной железы со временем с момента аварии. Тем не менее, папиллярный рак до сих пор остается наиболее часто встречаемой формой рака щитовидной железы у лиц, облучившихся в детском и подростковом возрасте. При интерпретации данных необходимо принимать во внимание естественное увеличение спонтанного уровня рака щитовидной железы по мере старения облученной популяции. Однако, результаты этих первоначальных исследований могут представлять ценность при проведении молекулярно-биологических исследований постчернобыльских раков щитовидной железы. Морфологические характеристики рака должны отражать совокупность молекулярно-биологических изменений, происходивших в период развития популяции раковых клеток, а естественные биологические процессы в опухоли, возможно, находятся под влиянием окружения, в котором она развивается. К сожалению, вопросы, связанные с влиянием окружения на развитие рака щитовидной железы или других тканей, в исследованиях подробно не рассматривались.

Исследования молекулярно-биологических характеристик с целью определения возможных различий постчернобыльского и спонтанного рака щитовидной железы затруднены из-за отсутствия сопоставимых по возрасту многочисленных случаев спонтанного рака щитовидной железы. В первоначальных исследованиях наблюдались необычайно высокие уровни перестройки *RET*-онкогена, что позволило выдвинуть предположение о *RET*-перестройках как маркерах воздействия ионизирующего излучения. Однако, современные исследования не подтвердили этого предположения. Тем не менее, из-за отсутствия информации о массовых исследованиях папиллярного рака у детей младше 10-летнего возраста на момент операции, будет сложно подтвердить или

отвергнуть взаимосвязь между специфическими перестройками *RET*-онкогена и радиационным воздействием.

Молекулярные характеристики постчернобыльского рака щитовидной железы еще предстоит установить.

Различные формы рака щитовидной железы, возможно, характеризуются различной продолжительностью латентного периода. Несмотря на то, что повышение частоты рака щитовидной железы практически полностью обусловлено папиллярной карциномой, полученные данные указывают на возможное повышение частоты рака другого морфологического типа, возникающего из фолликулярных клеток, концентрирующих йод, а именно, фолликулярной аденомы (доброкачественная) и карциномы (злокачественная).

Необходимо установить взаимосвязь между радиационным воздействием и предполагаемым повышением частоты фолликулярного рака и провести подобные молекулярно-биологические и патологические исследования в отношении этой формы рака щитовидной железы.

Исследования, завершенные к настоящему времени, нацелены на повышение случаев рака щитовидной железы у лиц детского и подросткового возраста на момент аварии. Результаты этих исследований показывают увеличение риска развития рака щитовидной железы со снижением возраста на момент облучения. Такие исследования были облегчены централизованным лечением рака щитовидной железы у молодых людей; тогда как лечение рака у взрослых в основном проводилось в региональных лечебных учреждениях, а не в одной централизованной клинике. Риск рака щитовидной железы для **взрослых** людей на момент облучения является неопределенным, однако, результаты исследований ятрогенного облучения после атомных бомбардировок свидетельствуют о сравнительно низком риске. В работе (Franc et al., 2003) была проведена верификация диагнозов рака щитовидной железы, содержащихся в регистрах Украины и Беларуси. Из этого следует, что дальнейшие исследования эффектов облучения взрослых на момент аварии людей могут проводиться с использованием данных регистров без привлечения анализа гистологических срезов.

## **Выводы (биологические аспекты)**

Папиллярный рак остается основной патологической формой рака щитовидной железы среди лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС в детском и подростковом возрасте. Существует несколько подтипов папиллярного рака, вероятно, связанных с продолжительностью латентного периода. По этой причине наблюдается изменение подтипов папиллярного рака со временем с момента аварии. Данные, накопленные к настоящему времени, не позволяют прояснить связи между изменениями морфологических характеристик рака и клиническими проявлениями и исходом.

На молекулярном уровне, представляется, что первоначальные предположения о возможном применении определенных перестроек *RET* протоонкогена в качестве маркера радиационного воздействия являются необоснованными. При анализе мутаций в индивидуальных генах не было обнаружено различий между радиационно-индуцированным раком щитовидной железы и спонтанным раком такой же морфологии у лиц, сопоставимых по возрасту. Однако очевидно, что имеются значительные различия молекулярно-биологических и патологических характеристик папиллярных раков,

связанные с возрастом на момент клинического проявления. Первоначальные исследования по анализу экспрессии многих генов не предоставили информации о возможности определения молекулярных признаков радиационного воздействия в настоящее время.

Молекулярно-биологические и патоморфологические характеристики постчернобыльских раков щитовидной железы изменяются в динамике, поэтому должны быть предприняты значительные усилия для продолжения наблюдения за этими характеристиками во времени. Особое внимание должно быть уделено интерпретации молекулярно-биологических исследований, в частности чувствительности различных применяемых методов. Рак щитовидной железы до сих пор является единственным онкологическим заболеванием, для которого доказано увеличение заболеваемости в результате радиационного воздействия после аварии на Чернобыльской АЭС. Тем не менее, следует продолжить мониторинг других раковых заболеваний среди облученного населения, чтобы показать, является ли рак щитовидной железы единственным заболеванием у этого населения, частота которого повысилась.

### **Рекомендации (биологические аспекты)**

Необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения можно ли найти молекулярную метку папиллярного рака, связанную с радиационным воздействием.

Требуется проведение исследований с использованием кДНК-матриц высокой плотности и включением большого числа случаев до вынесения каких-либо выводов. С клинической точки зрения, анализ кДНК-матриц может служить для разделения более агрессивных форм рака от менее агрессивных. Папиллярный рак щитовидной железы, даже среди молодых пациентов, имеет достаточно хороший прогноз. Анализ экспрессии генов, позволяющий вынести решение о необходимости терапии, представляет клиническую ценность для других типов рака (van de Vijver et al., 2002). Однако, в связи с тем, что рак щитовидной железы поддается эффективному лечению с использованием радиоактивного йода, а возможности химиотерапии ограничены, в отношении этой онкологической патологии такой подход может не оказаться полезным.

В дополнение к исследованиям, проведенным на уровне транскрипций, необходимо проведение исследований на протеомном уровне, включая все пост-трансляционные изменения. В современной публикации было показано, что 25-30% изменений, наблюдаемых на уровне транскрипций, связано с изменением экспрессии на уровне белков.

Определение маркеров в сыворотке крови, которые могут быть использованы для диагноза или прогноза, является обоснованным для проведения последующих исследований в когорте облученных пациентов. При этом настойчиво рекомендуется проведение длительных наблюдений.

Дополнительно, исследования рака щитовидной железы должны быть выполнены на генетическом уровне с целью определения возможных изменений в аллелях (например, полиморфизм или мутации одного нуклеотида), которые могут оказать влияние на предрасположенность к развитию специфического радиационно-индуцированного рака щитовидной железы или к раку щитовидной железы в целом. Для определения интересных генов могут быть рассмотрены исследования на животных.

В дальнейших исследованиях следует рассмотреть влияние продолжительности латентного периода на патологические и молекулярно-биологические характеристики рака щитовидной железы. Необходимо с особой тщательностью проводить отбор гистологического материала у детей, рожденных после аварии и проживающих на рассматриваемых территориях Беларуси, России и Украины. Эти данные предоставляют возможность проведения сравнительного анализа рака щитовидной железы при облучении от радиоактивных изотопов йода и при облучении в малых дозах от долгоживущих изотопов, например  $^{137}\text{Cs}$ . Однако, эффект незначительного облучения сложно отделить от спонтанного уровня заболеваний. Необходимо рассмотреть возможность интеграции отбора материала для спонтанных случаев на незагрязненных территориях Беларуси, России и Украины. Такая работа способствует проведению современных молекулярно-биологических исследований с использованием сопоставимых по возрасту контрольных групп.

Подобные усилия следует направить на исследование раков фолликулярной формы (аденом и карцином), в отношении которых результаты нескольких исследований свидетельствовали о возможно более длительной продолжительности латентного периода по сравнению с папиллярной карциномой.

Большинство тиреоидных карцином поддаются лечению методом радиойодтерапии, а в меньшинстве случаев не проявляют способности к удержанию и накоплению радиоактивного йода. Рак щитовидной железы, как правило, плохо поддается химиотерапии. Определение глобальной регуляторной сети в раковых клетках щитовидной железы предоставит возможность определить мишени для новых терапевтических агентов (например, ингибиторы тирозин-киназы), которые могут быть эффективны в лечении рака щитовидной железы. Такой подход оказался ценным для лечения других типов рака, например, использование ингибиторов *abl*/*PDGFR* тирозин-киназы (Buchdunger, O'Reilly, and Wood, 2002; Demetri et al., 2002) оказалось эффективным для специфических типов лейкоза и рака желудка, а применение рецептора *her2* – для рака молочной железы (Yarden, 2001).

Необходимо проведение длительных исследований пациентов, которым применяли радиойодтерапию для лечения метастазов в легких, совместно с исследованиями генетического полиморфизма, связанного с восприимчивостью к радиационному канцерогенезу. Такие исследования необходимо проводить в отношении первичного рака щитовидной железы после облучения в результате радиоактивных выпадений и в отношении развития вторичного рака после ятрогенного облучения.

### ***Клинические аспекты***

#### **Онкология: обновленные данные по лечению, выживаемости, рецидивам и отдаленным последствиям**

Результаты эпидемиологических исследований детского рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС, выполненных после 2000 года, согласуются с результатами, полученными ранее. В работе Farahati et al. (2000) опубликованы данные об обратной зависимости тяжести заболеваний раком щитовидной железы у детей Беларуси от возраста на момент облучения. В сравнении с детьми старшего возраста, в самой младшей возрастной группе (возраст 2-4 года) более часто наблюдалось распространение рака за пределы щитовидной железы, высокий процент метастатического поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

Имеется несколько публикаций, посвященных режимам хирургического и радиологического лечения рака щитовидной железы у чернобыльских детей, в которых обсуждаются сложности лечения, выживаемость пациентов, длительное наблюдение за пациентами, включая качество их жизни. Тиреоидэктомия в полном объеме и радиоiodтерапия являются предпочтительными для лечения рака щитовидной железы (Reiners and Demidchik, 2003). В работе Rybakov et al. (2000) опубликованы результаты комбинированного (хирургическое вмешательство и радиоiodтерапия) лечения 330 детей в Институте эндокринологии в Киеве, из которых более половины пациентов проживали на наиболее загрязненных территориях. Рак щитовидной железы у этих детей, который развился в течение короткого латентного периода, проявлялся в наиболее агрессивных формах и характеризовался регионарными и отдаленными метастазами в 57% и 14,5% случаев, соответственно. Папиллярный рак был диагностирован у 93% пациентов. К настоящему времени рецидивы рака были прооперированы у 2,8% пациентов, а общая смертность составила 1,8%.

В период с 1986 по 2002 гг., 1152 детей и подростков были прооперированы в Центре рака щитовидной железы в Минске, Беларусь (средний возраст составил 13,5 лет) (Demidchik et al., 2005). Первичный рак щитовидной железы был представлен дифференцированной формой опухоли в 99,3% случаях и медуллярным раком в 0,7% случаях. Множественные очаги наблюдались у 190 человек (16,5%), а у 767 человек (66,6%) патология задела лимфатические узлы. Распространение опухоли за пределы щитовидной железы наблюдалось у 159 человек (13,8%); при проведении флюорографии грудной клетки у 23 человек (2,0%) были обнаружены метастазы в легкие; при проведении сканирования  $^{131}\text{I}$  в отдаленный период времени у 13,5% пациентов, в основном у тех, которым не была выполнена тиреоидэктомия, наблюдались отдаленные метастазы. Большинству детей было выполнено хирургическое вмешательство в объеме полной тиреоидэктомии с одновременной латеральной диссекцией шеи. В 9,3% случаев наблюдался постоянный послеоперационный гипопаратиреоз с высокой частотой у пациентов, которым была выполнена полная тиреоидэктомия и радикальное двустороннее удаление лимфатических узлов. Постоянный рецидивный паралич гортанного нерва наблюдался у 5,6% пациентов. Пациенты с небольшими раковыми опухолями без очевидных метастатических проявлений в течение длительного периода времени проходили лечение левотироксином; другим пациентам проводили аблацию радиоактивным йодом. К настоящему времени, локальные рецидивы были диагностированы в 12,3% случаев, в основном у тех пациентов, которым не проводили аблацию радиоактивным йодом.

В настоящее время имеются результаты по послеоперативной аблации с использованием  $^{131}\text{I}$ , которая применялась после почти полной тиреоидэктомии у 249 молодых пациентов Украины (Oliynyk et al., 2001). Однако, только для 52% пациентов радиационная аблация оказалась успешной после 1-2 курсов радиоiodа. Авторы исследования указывают на трудность достижения полной аблации ткани щитовидной железы у этой группы пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы в связи с молодым возрастом пациентов и использованием менее радикальных хирургических методов.

В группе, состоящей из 220 детей Беларуси с прогрессирующей стадией дифференцированного рака щитовидной железы, представленного в основном папиллярным раком (99%), после аварии на Чернобыльской АЭС (средняя продолжительность латентного периода 7 лет), была проведена тиреоидэктомия в Минске и последующая радиоiodная терапия в Эссене и затем Вюрцбюрге (Reiners, 1998). В этой группе детей были получены следующие результаты: у 168 из 202 детей (83%), которым

было проведено минимум 2 курса  $^{131}\text{I}$ -терапии для удаления остатков поврежденной ткани щитовидной железы (50 МБк/кг веса тела), наблюдалась полная (т.е. отрицательные результаты при сканировании всего тела пациента и отсутствие тиреоглобулина в крови) или стабильная частичная ремиссия (т.е. отрицательные результаты при сканировании всего тела пациента и измеренные уровни тиреоглобулина в крови  $< 10$  нг/мл). В подгруппе из 100 детей с метастазами в легких, получивших от 2 до 8 курсов радиойодтерапии (100 МБк  $^{131}\text{I}$ /кг веса тела), стабильная частичная ремиссия наблюдалась у 65% пациентов. Средняя продолжительность полной или частичной ремиссии у детей без отдаленных метастазов составила 1,8 лет, а у детей с отдаленными метастазами – 3,2 года. Для более жестких условий (уровни тиреоглобулина до 1 нг/мл) полная ремиссия наблюдалась у 35% из всей группы пациентов и 28% среди детей с отдаленными метастазами. Эти результаты расширяют результаты предыдущих наблюдений, полученных в небольшой группе детей из Беларуси, и в целом свидетельствуют о благоприятном исходе при корректном лечении рака щитовидной железы, сопоставимого с исходами лечения спонтанного папиллярного рака (Ferdegini et al., 1999). В связи с тем, что полная ремиссия после лечения детского дифференцированного рака щитовидной железы трудно достижима, особенно при метастатировании в легкие, необходимо критически обсудить показания к повторной фракционированной радиойодтерапии, так как в группе таких пациентов необходимо принимать во внимание риск радиационно-индуцированного легочного фиброза (Reiners, 2003). При анализе 71 случая метастазов в легких, радиологические признаки раннего проявления легочного фиброза после радиойодтерапии были обнаружены у 17 детей, однако, клинически значимый легочный фиброз наблюдался только в одном случае (Reiners and Demidchik, 2003; Reiners and Demidchik, в печати). Из-за относительно высокого риска развития легочного фиброза после радиойодной терапии, необходимо исследовать модифицирующие факторы.

Стандартные методы лечения дифференцированного рака щитовидной железы в дополнение к полной тиреоидэктомии и радиойодтерапии включают лечение левотироксином ( $\text{L-T}_4$ ), подавляющим тиреотропный гормон (ТТГ). Это оправдано тем, что дифференцированный рак щитовидной железы экспрессирует ТТГ-рецепторы, и тиреотропин стимулирует рост тиреоидной карциномы (Mazzaferri and Kloos, 2001; Gernsmeier et al., 2000). Поэтому пациентам с раком щитовидной железы обычно назначают лечение левотироксином  $\text{L-T}_4$ . Взрослым необходимо введение порядка 1,5 мкг левотироксина  $\text{L-T}_4$  для подавления ТТГ. Как показали результаты исследований врожденного гипотиреоза у детей, назначаемая доза левотироксина для детей зависит от возраста, с максимальными дозами, назначаемыми детям младшего возраста (Chiovato et al., 1991). Помимо этого, эффективность супрессивной гормонотерапии зависит от биологической доступности левотироксина  $\text{L-T}_4$  из применяемых препаратов, которая весьма различна у препаратов, выпускаемых разными производителями. Из этого следует, что при назначении гормонотерапии необходимо контролировать оптимальное подавление ТТГ путем контроля концентрации ТТГ и свободных гормонов щитовидной железы в крови. Кроме того, качество реагентов для анализа также зависит от производителя. Таким образом, в странах, подвергшихся радиоактивному загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС, необходимо организовать обеспечение достаточным количеством левотироксина  $\text{L-T}_4$  и реагентами высокого качества. В этом контексте, необходимо особым образом упомянуть лечение гипопаратиреоза после тиреоидэктомии, т.к. синтетический витамин Д требуемого фармакологического качества (кальцитриол) редко доступен в странах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС. Важным вопросом хирургических исследований является аллогенная трансплантация инкапсулированной паратиреоидной ткани для замещения гипопаратиреоза.

Введение тиреоидных гормонов в дозах, снижающих секрецию ТТГ до уровней, ниже нормальных, приводит к суб-клиническому тиреотоксикозу (Mazzaferri, 2000). Длительный тиреотоксикоз может привести к ряду негативных последствий, особенно для костной ткани и сердца (Wiersinga, 2001). Согласно (Uzzan et al., 1996) снижается минеральная плотность костной ткани у женщин в пост-менопаузе, проходивших лечение левотироксином L-T<sub>4</sub> в дозах, подавляющих ТТГ. В работе (Marcocci et al., 1997) дискутируется вопрос о таких же эффектах у мужчин и у женщин в пре-менопаузе. Потеря костных минералов наблюдалась в единичном исследовании 20 детей и девушек-подростков со средним возрастом 14,5 лет, проходивших лечение в высоких дозах левотироксина в среднем в течение 3 лет (Radetti et al., 1993). Немногочисленные имеющиеся данные для детей вызывают опасения, что дозы L-T<sub>4</sub>, подавляющие ТТГ, могут оказывать влияние на рост и формирование скелета и приводить к снижению пикового значения костной массы, которое достигается в раннем взрослом возрасте (Von Harnack et al., 1972). Систематические продольные исследования метаболизма кальция, костной массы и отношения кость-мышцы у 208 белорусских детей после тиреоидэктомии в связи с раком щитовидной железы не выявили тяжелых нарушений роста и формирования скелета, если дефицит кальция и витамина Д был скорректирован (Schneider et al., 2004).

Некоторые разрозненные данные указывают на возможную связь суб-клинического тиреотоксикоза с сердечно-сосудистыми отклонениями, такими как увеличение массы левого желудочка, дисфункция диастол, высокая скорость сердцебиения, большая частота экстрасистол предсердий и повышенный риск фибрилляции предсердий (Sawin et al., 1994; Biondi et al., 1994; Fazio et al., 1995). Кроме того, в последнее время были опубликованы данные, свидетельствующие об отклонениях сердечной функции, связанные с упадком сил в результате долговременной ТТГ-супрессивной гормонотерапии фиксированными дозами левотироксина, которых можно избежать путем индивидуально скорректированного дозирования (Mercuro et al., 2000). Однако результаты других исследований указывали на незначительное влияние на сердечную функцию у бессимптомных пациентов, проходивших длительное лечение левотироксином в дозах, подавляющих ТТГ (Shapiro et al., 1997). Отдаленные эффекты супрессивной гормонотерапии у детей с раком щитовидной железы исследованы не полно и требуют пристального внимания ученых.

В нерандомизированном исследовании вспомогательное терапевтическое внешнее облучение взрослых пациентов с папиллярным раком, распространившимся за пределы щитовидной железы, привело к снижению риска отдаленных метастазов (Farahati et al., 1996). Однако, до настоящего времени эти результаты не были подтверждены. Детям вспомогательное терапевтическое внешнее облучение, по-видимому, не показано. У некоторых пациентов с метастатическим раком щитовидной железы, проходивших лечение радиоiodтерапией, наблюдалось снижение поступления йода в щитовидную железу со временем в результате раз-дифференцировки раковых клеток. В предварительных исследованиях была показана роль ретиноидов в стимулировании передифференцировки раковых клеток у некоторых взрослых пациентов (Simon et al., 2002). Такой подход может быть рассмотрен по отношению к некоторым подросткам с метастатическим или рецидивным раз-дифференцированным раком щитовидной железы. У пациентов, проходящих лечение методом ТТГ-супрессивной гормонотерапии, сканирование всего тела человека требует выведения L-T<sub>4</sub> из организма в течение относительно длительного периода времени, что может привести к гипотиреозу. Это условие приводит к неблагоприятным симптомам, которые могут оказаться угрожающими в период роста и формирования организма подростка. Для предотвращения таких косвенных эффектов ятрогенного гипотиреоза взрослым эффективно применяли



рекомбинантный ТТГ (рТТГ) гормон (Haugen et al., 1999; Pacini and Lippi, 1999; Schlumberger, Ricard, and Pacini, 2000). Возможно, применение рекомбинантного тиреотропного гормона для детей и подростков может оказаться еще более эффективным. Однако, до настоящего времени исследования с рТТГ в этой группе пациентов не проводились.

### **Побочные эффекты лечения рака щитовидной железы радиойодтерапией**

Ткани слюнных и слезных желез очень радиочувствительны и могут быть повреждены при лечении рака щитовидной железы методом радиойодтерапии. Так, после  $^{131}\text{I}$ -терапии у значительного числа пациентов (20-30%) в последующие годы может развиваться сопутствующая дисфункция слюнных и слезных желез (синдром иссушения). Несмотря на то, что в большинстве случаев эти эффекты развиваются в ранний период и являются кратковременными, они могут сохраняться до 3 лет или проявляться позже (Solans et al., 2001). Результаты исследований не свидетельствовали о статистически значимой зависимости ксеростомии (сухости во рту) или ксерофтальмии (сухости глазных оболочек) с накопленной введенной дозировкой, однако при дозировках выше 11,1 ГБк (300 мКи) наблюдалось нарушение функций слюнных желез, выявленное при проведении гамма-сцинтиграфии. До настоящего времени проспективные или ретроспективные исследования радиационно-индуцированной дисфункции слюнных и слезных желез у детей с раком щитовидной железы не проводились.

Данные о возникновении пульмонарного фиброза после радиойодтерапии у детей и подростков с метастазами в легких от папиллярного дифференцированного рака щитовидной железы были опубликованы несколько лет назад (Ceccarelli et al., 1988). В группе из 49 детей с дифференцированным раком щитовидной железы, метастазировавшим в легкие, у 72% пациентов, проходивших лечение радиойодом, наблюдались радиологические признаки раннего возникновения средних и тяжелых легочных заболеваний, которые сохранялись даже после полного излечения легочных метастазов. Однако, только один пациент умер от дыхательной недостаточности от диффузных метастазов в легких, которые лечились суммарным введением 500 мКи  $^{131}\text{I}$  (Ceccarelli et al., 1988). Развитие пульмонарного фиброза после радиойодтерапии наблюдалось у одного из 71 белорусских детей с легочными метастазами, которые проходили лечение методом радиойодтерапии, однако, радиологические признаки пульмонарного фиброза наблюдались у 17 из 71 пациентов (Demidchik and Reiners, 2003). Необходимо проведение дальнейших проспективных исследований среди детей, проходящих лечение метастазов в легких путем введения  $^{131}\text{I}$  в высоких дозах.

Кратковременное повышение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови с наличием или отсутствием азооспермии наблюдалось у 1/3 мужчин, проходивших лечение дифференцированного рака щитовидной железы методом радиойодтерапии, и находилось в зависимости от суммарной активности введенного радиоактивного йода. Постоянное ухудшение сперматогенеза может наблюдаться после многократного лечения йодом-131 (Pacini et al., 1994). При введении  $^{131}\text{I}$  для аблации постхирургических остатков тканей щитовидной железы взрослым пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы наблюдается значительное облучение семенников (Ceccarelli et al., 1999), однако, согласно представленным данным, поглощенная доза в семенниках после однократной аблационной дозы радиоактивного йода намного ниже дозы излучения, приводящей к повреждению семенного эпителия. В крупном исследовании с участием 122 мужчин, проходивших радиойодтерапию для лечения дифференцированного рака щитовидной железы, не получено данных,

свидетельствующих о бесплодности. Более того, у 106 детей, родившихся от 59 мужчин, предварительно проходивших лечение дифференцированного рака щитовидной железы йодом-131 (Hyer et al., 2002), не наблюдалось основных врожденных пороков развития. К настоящему времени данные о предполагаемом повреждении функции семенников у детей и подростков, проходивших лечение методом радиойодтерапии, отсутствуют.

Аменорея с повышенной концентрацией фолликулостимулирующего и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов наблюдалась у 1/3 женщин в течение короткого периода времени после радиойодтерапии. Обычно, такие эффекты проявлялись кратковременно и, по-видимому, были связаны с количеством введенного  $^{131}\text{I}$  (Vini et al., 2002). Сообщалось о более раннем наступлении менопаузы (в диапазоне до 12 месяцев), которое не было связано с количеством введенного радиоактивного йода, у женщин с дифференцированным раком щитовидной железы, проходивших лечение йодом-131 в репродуктивном возрасте. В настоящее время надежные данные о повреждении репродуктивных функций у мужчин и женщин с дифференцированным раком щитовидной железы, проходивших лечение радиоактивным йодом в детском и подростковом возрасте, отсутствуют (Ceccarelli et al., 2001).

Генетические эффекты воздействия  $^{131}\text{I}$  оценены при анализе исходов беременностей и состояния здоровья детей у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, проходивших лечение радиойодом. В крупном европейском исследовании (Schlumberger et al., 1996) было проведено сравнение исходов беременностей для 290 женщин, предварительно проходивших лечение дифференцированного рака щитовидной железы йодом-131, с исходами 2181 беременности до лечения радиойодтерапией. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии влияния облучения при радиойодтерапии на вероятность мертворождения, врожденных пороков развития, смертности в первый год жизни, заболеваний щитовидной железы и других заболеваний потомства. Единственным значимым результатом исследования являлась относительно повышенная частота спонтанных аборт (в 4 из 10 случаев) среди женщин, которые забеременели в течение года после лечения  $^{131}\text{I}$ . Вопрос о возможном влиянии облучения  $^{131}\text{I}$  или дестабилизирующего контроля гормонального статуса остается открытым.

В целом, краткое обобщение ранних и отдаленных побочных эффектов лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом приводится далее:

***Ранние побочные эффекты:***

- Краткосрочные гастриты после перорального введения  $^{131}\text{I}$  (часто)
- Радиационно-индуцированные сиаладениты (часто)
- Местное воспаление остатков щитовидной железы и остатков злокачественной ткани или отдаленных метастазов (редко)
- Временная тромбо-и лейкопения (часто)
- Временная олигоспермия (часто)
- Кратковременная аменорея или расстройства менструального цикла продолжительностью до 10 месяцев (наблюдались у 17% пациенток)

***Отдаленные побочные эффекты:***

- Синдром иссушения в результате радиационно-индуцированного сиаладенита у 20-30% пациентов
- Пульмонарный фиброз у примерно 1% пациентов с метастазами в легких, поглощающими радиоактивный йод

- Радиационно-индуцированный лейкоз у примерно 1% пациентов при высоких поглощенных дозах в красном костном мозге (средняя продолжительность латентного периода составляет 5 лет) – на основе результатов изучения радиационно-индуцированного лейкоза в других (не чернобыльских) популяциях.
- Постоянная стерильность в результате азооспермии теоретически возможна у примерно 5% пациентов, однако имеющиеся данные противоречивы. Из-за высокого риска повреждения семенников, для молодых людей, которые возможно получают суммарно 17 ГБк и выше, рекомендуется сохранить сперму в специальном банке.

## Прогноз

В целом, прогноз для молодых пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, возникшим после аварии на Чернобыльской АЭС, является благоприятным, однако необходимо проведение дальнейших исследований для оценки прогноза для детей с отдаленными метастазами (Leenhardt and Aurengo, 2000). Необходимо проведение дальнейших исследований для разработки прогностических критериев, включая критерии, основанные на применении молекулярно-патологических анализов, картине клинических проявлений и развития заболевания. Научная группа из Университета шт.Огайо (Mazzaferrri and Kloos, 2001) в 2001 году опубликовала результаты исследования рака щитовидной железы в США. Согласно данным этого исследования, частота рецидивов в течение 40-летнего периода после первоначальной терапии составляла 35%; при этом две трети рецидивов происходили в течение первого десятилетия после первичной терапии. Частота рецидивов, включая отдаленные, была наибольшей в возрастной группе пациентов младше 20 лет и старше 60 лет. Онкологическая смертность за тридцатилетний период наблюдений составила 12% с регионарными рецидивами и 43% с отдаленными рецидивами ( $p=0,001$ ). Регионарные рецидивы составили 68%. Из 170 человек у 30% пациентов наблюдались локальные рецидивы в мягких тканях шеи, в сравнении с 16% пациентов, у которых локальные рецидивы наблюдались в шейных лимфоузлах или в контралатеральном отделе щитовидной железы ( $p<0,05$ ). Отдаленные метастазы, в основном метастазы в легкие, составили 32% рецидивов; в течение 40-летнего периода наблюдений половина пациентов умерла от рака. Авторы привели факторы для предсказания высокого и низкого риска (таблица 8).

В ретроспективном анализе, проведенном среди 114 детей и подростков из Германии (Farahati et al., 1997), у 29 пациентов (25%) были выявлены отдаленные метастазы. С использованием многофакторного статистического анализа было проанализировано влияние различных факторов на риск возникновения отдаленных метастазов. Результаты показали, что основное влияние было обусловлено стадией рака ( $p=0,02$ ). Наблюдалась тенденция к высокой частоте отдаленных метастазов у детей младшего возраста; этот эффект, однако, не был высоко значимым ( $p=0,08$ ). Результаты этого исследования согласуются с U-формой частотного распределения рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы, в котором максимальные значения частот наблюдались у молодых людей младше 20-летнего возраста и пожилых людей старше 60-летнего возраста (Mazzaferrri and Kloos, 2001). Метастазы в лимфоузлы, которые наблюдались в исследовании рака щитовидной железы в детском возрасте у 52% пациентов, не оказали негативного влияния на прогноз (Farahati et al., 1997).

Таблица 8. Стратификация факторов риска, влияющих на рецидив рака щитовидной железы и смертность от рака (из Mazzaferri and Kloos, 2001)

Факторы высокого риска	Факторы среднего и низкого риска
<i>Факторы, связанные с пациентом:</i>	
Возраст <15 лет или >45 лет	Возраст 15–45 лет
Мужской пол	Женский пол
Семейная предрасположенность к раку щитовидной железы	Отсутствие семейной предрасположенности к раку щитовидной железы
<i>Факторы, связанные с щитовидной железой</i>	
Щитовидная железа диаметром >1 см у детей	Щитовидная железа диаметром <4 см
Щитовидная железа диаметром >4 см у взрослых	
Двустороннее распространение заболевания	Одностороннее распространение заболевания
Экстратиреоидная инвазия	Отсутствие экстраиреоидной инвазии
Инвазия в сосуды (для папиллярного и фолликулярного рака)	Отсутствие инвазии в сосуды
Метастазы в шейные и средостеночные лимфоузлы	Отсутствие метастазов в лимфоузлы
Определенные подтипы рака: клетки Hürthle, большие клетки, колоннообразные клетки, диффузный склероз, островные варианты	Инкапсулированная папиллярная тиреоидная карцинома, папиллярная микрокарцинома и кистозная папиллярная тиреоидная карцинома
Выраженная атипия ядер, раковый некроз и инвазия в сосуды (т.е. гистологическая стадия)	Отсутствие выраженной атипии ядер, ракового некроза и инвазии в сосуды
Раки и метастазы, которые плохо или совсем не захватывают радиойод	Раки и метастазы, которые хорошо концентрируют радиойод
Отдаленные метастазы	Отсутствие отдаленных метастазов

Среди белорусских детей младшего возраста на момент аварии на Чернобыльской АЭС наблюдалось более значительное распространение рака за пределы щитовидной железы ( $p < 0,02$ ) с вовлечением лимфоузлов ( $p < 0,001$ ) и имело тенденцию к ассоциации с большим числом отдаленных метастазов ( $p = 0,09$ ). Результаты многофакторного анализа показали, что младший возраст на момент аварии ( $p = 0,001$ ) и прогрессирующее локо-регионарное распространение рака ( $p < 0,001$ ) являлись единственными факторами, оказывающими влияние на риск отдаленных метастазов рака щитовидной железы (Farahati et al., 2000).

В целом, применение классификации рака, предложенной Международным противораковым союзом (UICC) (UICC 1997 and 2002), достаточно проблематично для классификации T-стадий у детей (Farahati, Reiners, and Demidchik, 1999), т.к. критерием для определения стадии T1 является фиксированный диаметр опухоли, ограниченной тканью щитовидной железы, а не диаметр опухоли, зависящий от возраста человека или объема щитовидной железы. Эта проблема стала более выраженной после выхода новой классификации UICC в 2002 году (UICC 2002), в которой диаметр опухоли для стадии T1 был увеличен с 1,0 до 2,0 см. На основе имеющихся данных должны быть разработаны клинически значимые прогностические критерии для пост-чернобыльских раков

щитовидной железы с использованием клинических и молекулярно-биологических данных.

Группа из 741 ребенка, проходивших лечение в Минске в объеме полной тиреоидэктомии (n=426), лобэктомии (n=248) и субтотальной тиреоидэктомии (n=48), наблюдалась в течение 1,5 – 220 месяцев (среднее: 96,6 месяцев) после операции. Из них 80,8% детей наблюдались в период более 5 лет и 30,0% детей в период более 10 лет. Рецидивы были диагностированы в 204 (27,5%) случаях, включая 73 (9,9%) случая локальных рецидивов, 90 (12,1%) случаев отдаленных повреждений, и сочетание локальных и отдаленных повреждений у 41 (5,5%) пациента. Анализ с использованием многофакторной логистической регрессии показал, что с повреждением лимфатических узлов связаны следующие независимые параметры: молодой возраст на момент диагноза, мультифокальные карциномы, метастазы в регионарные лимфатические узлы и отсутствие односторонней или двусторонней диссекции шеи. Факторы высокого риска метастазов в легкие включают: женский пол, молодой возраст на момент постановки диагноза и наличие клинических симптомов. Наблюдаемая выживаемость для 5- и 10-летнего периодов наблюдений для всей группы составили 99,3% и 98,5% соответственно. Из 464 пациентов, проходивших лечение йодом-131, 336 (72,4%) детям проведена абляция остатков ткани щитовидной железы, а 128 пациентам (27,6%) была проведена радиойодтерапия отдаленных метастазов. Полный эффект был достигнут в 271 (58,4%) случае, стабильный частичный эффект – в 159 (34,3%) случаях; у 34 (7,3%) пациентов наблюдался частичный эффект с детектируемым накоплением <sup>131</sup>I в метастазах, но регрессивным уровнем тиреоглобулина в плазме. Из 128 случаев с метастазами в легких, полный, стабильный частичный и частичный эффект был документирован в 37 (28,9%), 61 (47,7%) и 30 (23,4%) пациентах соответственно (Demidchik et al., 2005).

## **Нераковые заболевания щитовидной железы**

О нераковых поражениях щитовидной железы в связи с облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС опубликовано немного данных. В одном исследовании были опубликованы результаты, свидетельствующие о повышенном риске доброкачественных опухолей щитовидной железы (Ivanov et al., 2003b). Особое внимание доброкачественным узлам и аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы уделяется в связи с их ассоциацией с облучением, которая была выявлена в нескольких исследованиях для других условий радиационного воздействия (Ron et al., 1989; Schneider et al., 1993; Shore et al., 1993; Kerber et al., 1993). Некоторые опубликованные данные чернобыльских исследований указывают на увеличение аутоиммунных заболеваний и концентрации антитиреоидных антител в результате облучения в детском возрасте (Lomat et al., 1997; Pacini et al., 1999; Vermiglio et al., 1999; Vykhovanets et al., 1997; Vykhovanets, 2004). Однако в исследовании, выполненном фондом Сасакава, в рамках которого проводился скрининг 114 тыс. детей, не было обнаружено ассоциации между содержанием <sup>137</sup>Cs в организме (служившего косвенным показателем дозы в щитовидной железе) и содержанием тиреоидных антител, гипотиреозом, гипертиреозом или зобом (Yamashita and Shibata, 1997). Для прояснения связи между доброкачественными заболеваниями щитовидной железы и облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС необходима дополнительная информация высококачественных эпидемиологических исследований (Eheman, Garbe, and Tuttle, 2003).

### **Узловые изменения**

Частота узловых образований щитовидной железы, зарегистрированная при массовых обследованиях населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской АЭС,

варьирует в пределах 1%-18%, и при этом не более 10% узлов являются злокачественными (Nagataki, 2002). В настоящее время в Беларуси и Украине проводится когортное исследование, в которое включено 25161 человек в возрасте младше 18 лет в 1986 году. В рамках исследования каждые два года у людей, включенных в когорту, проводится скрининг щитовидной железы. Хотя первичной целью исследования является изучение связи между облучением в результате радиоактивных выпадений после аварии на Чернобыльской АЭС и риском рака щитовидной железы, это эпидемиологическое исследование было спланировано и для оценки риска других заболеваний щитовидной железы, включая доброкачественные узловых образования и другие заболевания (Stezhko et al., 2004). Анализ данных проводится в настоящее время.

С клинической точки зрения методы дифференцированной диагностики узловых повреждений щитовидной железы требуют совершенствования (например, путем использования цветной доплеровской и 3D-ультрасонографии, улучшения оборудования для цитологического/цитометрического анализа). В будущем необходимо разработать программы наблюдения, особенно за молодыми пациентами с узлами щитовидной железы. Измерения объема узлов с использованием трехмерной ультрасонографии более точны, чем стандартная двухмерная ультрасонография, т.к. демонстрируют меньший разброс между операторами и высокую воспроизводимость с меньшей зависимостью от размеров узла и эхографических характеристик (Lyshchik, Drozd, and Reiners, 2004; Lyshchik et al., 2005). В этом контексте необходимо проведение исследования эффективности различных методов лечения (йодом, левотироксином L<sub>T</sub><sub>4</sub>) для подавления роста узлов с использованием различных методов.

#### ***Аутоиммунитет функции щитовидной железы***

Сообщения о повышенной частоте заболеваний щитовидной железы у населения, подвергшегося облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, способствовали повышению беспокойства о риске аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, которые возможно связаны с радиационным воздействием окружающей среды. Ассоциация между облучением щитовидной железы и риском рака хорошо установлена в исследованиях, однако изучению потенциальных эффектов радиационного воздействия на функции щитовидной железы уделялось намного меньше внимания. Информация, полученная к настоящему времени, противоречива. Результаты ранних исследований свидетельствовали о повышенном риске доброкачественных заболеваний щитовидной железы у детей и подростков Калужской области, для которых оценка ERR/1 Гр составила 0,2 (ДИ 0,06–0,34) (Ivanov et al., 1997). В отчете НКДАР 2000 года такая связь не указана (UNSCEAR, 2000). Однако, после 2000 года были опубликованы результаты новых исследований, возможно связывающих радиационное облучение с повышенным риском нарушения функций щитовидной железы.

В исследовании Drozd et al. (2003) приводятся результаты скрининга щитовидной железы у детей, которые подверглись *внутриутробному* облучению и облучению в первый год жизни. Данные, полученные для 328 детей из Хойниковского района (Гомельская область), подвергшихся облучению в апреле-мае 1986 года, были сопоставлены с данными для 99 детей из Браславского района (Витебская область), служивших контролем. У 3,7% облученных детей были обнаружены плотные узловых образования щитовидной железы по сравнению с кистозными узлами у 3,1% детей из контрольной группы. Аутоиммунные тиреоидиты были обнаружены у 1,8% облученных детей и 2% детей из контрольной группы. У детей, облученных в первом триместре *внутриутробного* развития, щитовидная железа была меньших размеров по сравнению с детьми, которые подверглись облучению только в третьем триместре. В среднем,

концентрация тиреотропного гормона у детей, облученных в первом триместре, была статистически значимо выше, чем у детей из контрольной группы.

В работе Eheman et al. (2003) проведен анализ опубликованных данных о возможной связи между облучением щитовидной железы (в результате загрязнения окружающей среды) и присутствием антитиреоидных антител и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз). В работе показано, что, несмотря на некоторые эпидемиологические данные о существовании такой связи, необходимо проведение длительных, хорошо разработанных исследований для более аккуратной оценки сложной связи между облучением в малых дозах и клинически значимыми незлокачественными заболеваниями щитовидной железы. Результаты таких исследований будут представлять ценность для определения соответствующего медицинского наблюдения в случае облучения щитовидной железы в результате загрязнения окружающей среды.

## **Экспертная оценка (клинические аспекты)**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Значительное повышение частоты рака щитовидной железы в регионах Беларуси и Украины, в наибольшей степени загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, не вызывает сомнений. Как правило, у более 90% детей младшего возраста преобладала папиллярная форма рака щитовидной железы. На момент постановки диагноза, у многих детей наблюдалось экстраиреоидное распространение рака, метастазы в регионарные лимфоузлы и отдаленные метастазы.

Даже у детей с запущенной стадией рака эффективным оказалось лечение, включающее тиреоидэктомию с последующей высокодозовой радиоiodотерапией и гормон-замещающей ТТГ-супрессивной терапией левотироксином. В целом, прогноз для молодых пациентов с папиллярным раком щитовидной железы можно считать благоприятным.

### ***Пробелы в знаниях***

Детский рак щитовидной железы является редким заболеванием, и поэтому мировой опыт диагностики, лечения и наблюдения за этим типом рака ограничен. Радиационно-индуцированный рак щитовидной железы может быть распознан по молекулярным маркерам (например, транслокациям RET протоонкогена). Тем не менее, необходимо прояснить, являются ли результаты, полученные несколькими авторами, частично обусловленными молодым возрастом пациентов. Повышение радиочувствительности и усиление эффектов облучения могло быть обусловлено дефицитом йода, превалирующим в некоторых регионах, подвергшихся наибольшему загрязнению в результате радиоактивных выпадений после аварии на Чернобыльской АЭС. С другой стороны, введение в организм значительного количества стабильного йода в достаточно поздний период после аварии могло привести к повышению облучения щитовидной железы. До настоящего времени наши знания о механизмах возникновения радиационно-индуцированного рака щитовидной железы недостаточны. У детей с рассеянными метастазами папиллярного рака в легких течение заболевания после радиоiodтерапии может проходить благоприятно даже в случае существующих метастазов в легкие. В отношении побочных эффектов лечения, наши знания о последствиях гипопаратиреоза, часто сопровождающего тиреоидэктомию, ограничены. Имеются лишь немногочисленные

данные об отдаленных побочных эффектах высокодозовой радиойодтерапии и пожизненной ТТГ-супрессивной гормонотерапии левотироксином.

### **Выводы (клинические аспекты)**

После загрязнения окружающей среды радиоактивными изотопами йода и облучения человека наблюдались радиационно-индуцированные заболевания щитовидной железы (в дополнение к тиреоидной карциноме), включая доброкачественные узлы щитовидной железы, не-аутоиммунный тиреоидный гипотиреоз и аутоиммунные тиреоидиты. Имеющаяся к настоящему времени информация о нарушении функций щитовидной железы и узловых образований щитовидной железы как результате аварии на Чернобыльской АЭС является противоречивой. Несмотря на некоторые эпидемиологические данные, свидетельствующие о связи (возможно временной) с аутоиммунными реакциями щитовидной железы, необходимы долговременные исследования, чтобы оценить возможную связь между облучением человека в результате загрязнения окружающей среды и доброкачественными заболеваниями щитовидной железы.

### **Рекомендации (клинические аспекты)**

Требуется усовершенствование диагностического оборудования для дифференциальной диагностики доброкачественных/злокачественных узлов.

Рекомендуется адаптация UICC/TNM классификации для детского рака щитовидной железы.

Следует разработать меры для предотвращения осложнений после тиреоидэктомии.

Рекомендуется усовершенствование дозиметрии и определение оптимальных доз радиойодтерапии метастазов рака щитовидной железы.

Рекомендуется разработка оптимальных терапевтических режимов для предотвращения возникновения пульмонарного фиброза, индуцированного радиойодтерапией.

Рекомендуется определение оптимальных режимов гормон-заместительной супрессивной терапии в зависимости от возраста пациента.

Рекомендуется разработка оптимальных режимов для ограничения постоянного пост-хирургического гипопаратиреоза.

Необходимы долговременные исследования для разработки прогностических индикаторов, относящихся к биологическим характеристикам и лечению рака.

Необходимо проведение длительных исследований побочных эффектов радиойодтерапии у детей и подростков, включая вторичные онкологические заболевания и фертильность.

Рекомендуется разработка протоколов по применению рТТГ для предотвращения влияния ятрогенного гипотиреоза у детей и подростков.



Необходимо проведение скрининговых программ и контролируемых исследований для определения частоты узловых и аутоимунных заболеваний щитовидной железы, нарушения функций щитовидной железы у населения, облученного в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и у необлученного населения.

Для анализа биологических характеристик постчернобыльских нарушений функций щитовидной железы полезно долговременное исследование людей с развивающимися доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. Огромный интерес представляет сопоставление с характеристиками спонтанных заболеваний щитовидной железы.

Рекомендуется проведение масштабных исследований функции щитовидной железы у облученного населения с целью установления частоты заболеваемости гипотиреозом (и гипертиреозом) и связи с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Рекомендуется проведение учебных программ для медицинского персонала, направленных на использование новых методов диагностики, включая трехмерное ультразвуковое обследование и позитронную эмиссионную томографию (PET) для более надежного определения морфологических признаков, ультразвуковых характеристик, размеров и особенностей щитовидной железы.

# ЛЕЙКОЗЫ

Повышенный риск лейкозов был обнаружен в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку японских городов Хиросима и Нагасаки (Preston et al., 1994). Достоверно установлено, что ионизирующее излучение является причинным механизмом возникновения лейкоза, за исключением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), с латентным периодом 2-5 лет после облучения. Лейкоз также проявлялся у первых радиологов и ученых, работающих с ионизирующим излучением, в связи с профессиональным облучением (Yoshinaga et al., 2004), а также после радиотерапии злокачественных и доброкачественных заболеваний (Ron, 2003). Риск лейкозов при облучении малыми дозами/низкой мощностью дозы не установлен. В исследовании лейкемии в штате Юта, США по методу «случай-контроль» была обнаружена слабая связь между дозой облучения костного мозга в результате радиоактивных выпадений после ядерных испытаний на полигоне в Неваде и возникновением всех форм лейкемии во всех возрастных группах на протяжении всего периода времени после облучения (Stevens et al., 1990). В объединенном анализе данных для работников атомных предприятий США, Канады и Соединенного Королевства была обнаружена статистически значимая связь для всех форм лейкозов, за исключением ХЛЛ (Cardis et al., 1995).

### ***Внутриутробное облучение***

#### **Современное состояние проблемы**

В нескольких экологических исследованиях рассматривался вопрос о риске лейкоза у детей, подвергшихся внутриутробному облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Однако, были получены противоречивые результаты. Результаты исследования, выполненного в Греции, путем сопоставления частоты заболевания в когортах детей, рожденных в период «облучения» и «отсутствия облучения», свидетельствовали о повышении риска лейкоза в 2,6 раз и частоты возникновения заболевания в районах с наиболее высокими уровнями радиоактивных выпадений (Petridou et al., 1996). Однако, число случаев лейкоза в обеих группах было маленьким, а результаты не были воспроизведены при сопоставлении групп с такой же разбивкой по плотности загрязнения территорий ( $<6$  кБк/м<sup>2</sup>,  $6-10$  кБк/м<sup>2</sup>,  $>10$  кБк/м<sup>2</sup>) при анализе данных регистра детского рака Германии (Steiner et al., 1998).

В исследовании в Беларуси (Ivanov et al., 1998), где уровни радиоактивного загрязнения территорий были на порядок и более выше, были получены результаты близкие к результатам греческих исследований, однако тренд был слабее, подвергая сомнению роль радиационного фактора в наблюдаемом повышении риска лейкоза. Тем не менее, максимальная среднегодовая частота заболевания наблюдалась год спустя после аварии (в 1987 г.), и хотя число случаев было небольшим, а результаты не являлись статистически значимыми, наибольшее значение отношения рисков (RR=1,51; 95% ДИ 0,63–3,61) было обнаружено в двух наиболее загрязненных областях (Гомельской и Могилевской).

Недавнее небольшое исследование заболеваемости лейкозом в период с 1986 по 1996 гг. у детей, родившихся в Житомирской области (загрязненная территория) в 1986 году, т.е. облучившихся во время внутриутробного развития, по сравнению с заболеваемостью у детей, рожденных в Полтавской области (предположительно

незагрязненная территория), было проведено Noshchenko et al. (2001). Полученные отношения рисков на основе данных по кумулятивной заболеваемости были повышенными для всех форм лейкоза (RR=2,7; 95% ДИ 1,9–3,8) и для острого лимфобластного лейкоза (RR=3,4; 95% ДИ 1,1–10,4). Поскольку в исследовании было зарегистрировано незначительное число случаев (21 случай в Житомире и 8 случаев в Полтаве), результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Проводимое в настоящее время Европейское исследование заболеваемости детским лейкозом (ECLIS), начатое в 1988 году (Parkin et al., 1996), направлено на изучение риска лейкозов в зависимости от возраста на основе данных раковых регистров для населения в Европе (включая Беларусь и Украину). Предварительные результаты анализа риска лейкозов по возрасту на момент диагноза (полугодовые интервалы) в зависимости от расчетных значений доз *внутриутробного* облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС, предполагают небольшое повышение риска лейкозов у новорожденных и лейкоза, диагностированного между 24-29 месяцами. При анализе чувствительности, проведенном с целью изучения потенциальных источников смещения в оценках риска, особенно таких, как различная доступность данных по дате (день/месяц) рождения и дате диагноза было обнаружено аналогичное увеличение риска в указанных группах (Loos, 2004).

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Имеющиеся результаты экологических исследований не являются вполне убедительными, особенно в свете результатов, полученных в Беларуси. Статистическая сила этих исследований для оценки незначительных эффектов была низкой, а оценки уровней облучения достаточно грубыми. К настоящему времени результаты аналитических эпидемиологических исследований, в которых используются оценки индивидуальных доз облучения, отсутствуют, из этого следует, что убедительных данных, свидетельствующих о наличии или отсутствии ассоциации между *внутриутробным* облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС и повышенным риском лейкоза, в настоящее время не получено. Гипотеза о том, что *внутриутробное* облучение в малых дозах может привести к повреждению процессов гемопоэза, до сих пор достойна проверки. Однако эта идея преимущественно базируется на биологических предположениях о чувствительности гемопоэза, а не на эмпирических данных.

Результаты исследований облучения рентгеновскими лучами (Bithell and Stewart, 1975; Wakeford and Little, 2003) показали, что период внутриутробного развития является одним из наиболее чувствительных к радиационному воздействию. Однако, для оценки этой возможности в связи облучением после аварии на Чернобыльской АЭС имеется мало данных, хотя наблюдение максимального риска среди детей самого младшего возраста укзывает на такую возможность.

Наблюдаемые временные зависимости в повышении заболеваемости лейкозом, обнаруживаемом в пределах 3-5 лет после начала облучения, сопоставимы с данными, полученными для других условий облучения, включая Хиросиму и Нагасаки. Результаты исследования людей, переживших атомную бомбардировку, свидетельствовали о повышении риска лейкоза для людей, облученных *внутриутробно* (Yoshimoto et al., 1991). Однако, исследование характеризовалось невысокой статистической силой для сравнения радиочувствительности в период внутриутробного развития относительно раннего постнатального периода. Более того, это исследование проведено для условий облучения в

значительно более высокой дозе и мощности дозы. В исследовании на полигоне в Неваде число случаев среди людей, облученных *внутриутробно*, было тоже слишком малым для оценки риска (Stevens et al., 1990).

### **Пробелы в знаниях**

С эпидемиологической точки зрения, основные пробелы в знаниях связаны с полным отсутствием аналитических исследований, в которых дозы облучения и риск оцениваются на индивидуальном уровне. Однако, в связи с относительно низкими уровнями облучения и редкими случаями возникновения лейкозов, не очевидно, что такие исследования будут иметь достаточную статистическую силу для получения результатов, поддающихся интерпретации.

### **Рекомендации**

Нам известно, что исследования риска лейкоза в результате *внутриутробного* облучения в настоящее время не проводятся. В связи с этим, рекомендуется расширение проводимых или планируемых аналитических исследований детского лейкоза для сбора необходимых данных с целью анализа эффектов *внутриутробного* облучения.

### **Облучение в детском возрасте**

#### **Современное состояние проблемы**

В нескольких экологических исследованиях изучалась ассоциация между радиационным воздействием в результате аварии на Чернобыльской АЭС в детском возрасте и возникновением лейкозов. Европейское исследование заболеваемости детским лейкозом (ECLIS) является самым масштабным и всеобъемлющим на настоящее время. В исследование включены данные по заболеваемости детей в возрасте младше 15 лет из 36 регистров рака 23 стран. Средние дозы облучения рассчитаны на основе данных о загрязнении окружающей среды и потреблении загрязненных продуктов питания. В работе Parkin et al. (1993) приведено сопоставление заболеваемости острым лейкозом до аварии на Чернобыльской АЭС (1980-1985 гг.) с заболеваемостью в период 1987-1988 гг. Несмотря на то, что число наблюдаемых случаев лейкоза в 1987-1988 гг. существенно превышало число ожидаемых случаев, рассчитанных на основе данных, полученных в 1980-1985 гг.; резко выраженное превышение избыточной заболеваемости лейкозом на территориях с более высокими уровнями облучения не наблюдалось. Аналогичные результаты представлены в отчете ECLIS по результатам 5-летнего периода наблюдений (Parkin et al., 1996).

Дополнительная информация касается изменений показателей заболеваемости детским лейкозом до и после аварии в отдельных европейских странах и повсеместно. В целом, после аварии на Чернобыльской АЭС наблюдалось мало признаков увеличения частоты детского лейкоза на Украине (Prisyazhiuk et al., 1991), Беларуси (Ivanov et al., 1993; Gapanovich et al., 2001), России (Иванов и др., 2003а; Ivanov and Tsyb, 2002), Финляндии (Auvinen et al., 1994), Швеции (Hjalmar, Kulldorff, and Gustafsson, 1994; Tondel et al., 1996) и Греции (Petridou et al., 1994; 1996). Более того, в этих странах не наблюдалось ассоциации между степенью радиоактивного загрязнения территорий и увеличением риска лейкозов. Однако, в одном исследовании в Швеции (Hjalmar et al., 1994) сообщалось о статистически незначимом, но вызывающем размышления увеличении риска острого лимфолейкоза у детей младше 5-летнего возраста на момент облучения (OR 1,5; 95% CI 0,8–2,6). Данные небольшого исследования, проведенного в

Турции, показали, что после аварии в одном центре лечения педиатрического рака на лечении находилось больше пациентов с острым лимфолейкозом, чем до аварии. К сожалению, в публикации не приводятся показатели заболеваемости (Gunay, Meral, and Sevindir, 1996).

К настоящему времени опубликованы результаты только одного аналитического (по методу «случай-контроль») исследования детского лейкоза (Noshchenko et al., 2002), в котором используются случаи лейкоза, диагностированные у жителей Ровенской и Житомирской областей Украины. Группа случаев включала людей младше 20-летнего возраста на момент аварии, у которых в период с 1987 по 1997 гг был диагностирован лейкоз. Данные были собраны по 272 случаям, однако в анализ были включены только 98 человек, для которых имелись данные индивидуальных опросов и независимо верифицированные диагнозы. Группа контроля была сформирована случайным образом и включала лиц, проживающих в этих же областях (за исключением районов проживания случаев), соответствующего возраста на момент облучения, пола и типа населенного пункта. Среднее значение расчетных доз облучения красного костного мозга для этой группы лиц составило 4,5 мЗв, максимальное значение дозы – 101 мЗв. В исследовании был обнаружен статистически значимый риск острого лейкоза, диагностированного в 1993-1997 гг. у мужчин с накопленной дозой выше 10 мЗв. Подобная связь была найдена для острого миелоидного лейкоза, диагностированного в 1987-1992 гг. Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью в связи с тем, что в исследовании используются данные только для 30% случаев и меньшего процента контролей, не ясно, повлиял ли выбор случаев и контроля для оценки дозы на смещение в оценках риска.

В настоящее время проводится несколько исследований лейкоза в связи с облучением в детском возрасте, результаты которых еще недоступны. Эти исследования включают:

- Исследование детского лейкоза по методу «случай-контроль» в Украине, Беларуси и России, проводимое международным консорциумом по исследованию медицинских эффектов облучения.
- Франко-германское исследование заболеваемостью детским лейкозом в Брянской и Калужской областях.
- Франко- германское исследование заболеваемостью детским лейкозом в нескольких областях Украины.

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

В целом, имеющиеся данные не подтверждают вывода о повышении заболеваемости детским лейкозом в результате радиационного воздействия после аварии на Чернобыльской АЭС. Однако, методологические подходы экологических исследований, проведенных к настоящему времени, недостаточно чувствительны к обнаружению относительно небольших изменений заболеваемости такой редкой болезнью, как детский лейкоз, во времени или в различных географических регионах. Кроме того, существующие описательные исследования сильно различаются по методологии, а именно, по методам для определения случаев (данные раковых регистров или обзор ретроспективных данных), методам классификации радиационного воздействия и продолжительности наблюдений после аварии (диапазон от 2 до 10 лет). Результаты единственного аналитического исследования не являются достаточными для вынесения убедительных выводов о риске лейкозов у детей в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

## **Пробелы в знаниях**

К настоящему времени убедительные данные об измеримом повышении риска лейкозов в результате облучения в детском возрасте после аварии на Чернобыльской АЭС отсутствуют. Таким образом, основной пробел в знаниях – это наличие или отсутствие измеримого риска. Другие факторы, такие как зависимость «доза-эффект», эффект пролонгированного облучения, потенциальные факторы, модифицирующие риск (возраст на момент облучения и время с момента облучения) также неизвестны, а исследование этих эффектов в первую очередь зависит от доказательства измеримого риска. Однако, статистическая сила исследований для проверки измеримой ассоциации в целом низка, а значит, статистическая сила для анализа модифицирующих эффектов является еще ниже.

## **Рекомендации**

Необходимо продолжение наблюдений за показателями заболеваемости детским лейкозом у населения, подвергшегося облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, с целью обнаружения увеличения заболеваемости, которое еще может произойти.

Необходимо поддержать проведение тщательно разработанного и выполненного аналитического эпидемиологического исследования с данными индивидуальных доз облучения и оценками индивидуального риска, т.к. такие работы могут принести наиболее определенные данные по этой важной проблеме.

## **Облучение взрослых**

### **Исследования ликвидаторов**

Сообщения о лейкозах у взрослых, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, главным образом нацелены на участников пост-аварийных восстановительных работ.

В первоначальном анализе когорты, состоящей из 143032 ликвидаторов России, для 9-летнего периода наблюдения были получены оценки показателей SIR заболеваемости лейкозом, равные 113 (95% ДИ 62–190) и 177 (95% ДИ 122–247) для периодов наблюдения 1986-1989 гг. и 1990-1993 гг., соответственно (Ivanov, 1996). В этом исследовании была получена оценка избыточного относительного риска (ERR), составляющая 4,30 на 1 Гр. Результаты исследования 8745 ликвидаторов из России, принимавших участие в ликвидации последствий аварии в период с 1986 по 1990 гг., опубликованы в работе Shantyr et al. (1997). Дозы облучения для этой группы ликвидаторов находились в диапазоне 0–250 мЗв. Несмотря на увеличение заболеваемости раком, особенно в период 4–10 лет после аварии, дозовая зависимость не была обнаружена. Аналогично, в работе Turov and Dzagoeva (1993) не наблюдался повышенный риск гематологических заболеваний, включая острые формы лейкоза, при исследовании ликвидаторов из России и работников предприятий атомной промышленности. В последних исследованиях (Ivanov et al., 2002; 2003c; 2003d) было зарегистрировано примерно двойное повышение уровня заболеваемости лейкозом (за исключением хронического лимфолейкоза) среди ликвидаторов из России с суммарной дозой облучения 150–300 мГр.

В работе Vuzunov et al. (1996) исследовано состояние здоровья 174812 ликвидаторов из Украины (96% мужчин), большинство которых (77%) подверглись облучению в 1986 и 1987 гг. Средний показатель заболеваемости лейкозом среди ликвидаторов-мужчин составил 13,4 на 100 тыс. человеко-лет среди ликвидаторов, вовлеченных в мероприятия в 1986 году и 7,0 на 100 тыс. человеко-лет среди ликвидаторов, вовлеченных в восстановительные работы в 1987 году. Среди участников ликвидации последствий аварии 1986-1987 гг. с дозами облучения 120–680 мГр было зарегистрировано 18 случаев острого лейкоза в период 2,5-3 года после облучения, однако, не наблюдалось видимого временного тренда среди ликвидаторов 1986 года.

В анализе смертности и раковой заболеваемости среди 4833 ликвидаторов из Эстонии не обнаружено статистически значимого избытка неходжкинской лимфомы на основе 3 случаев и не обнаружено случаев лейкозов (Rahu et al., 1997). Однако, исследование ограничивалось рассмотрением небольшого числа ликвидаторов и относительно коротким периодом наблюдений.

К настоящему времени опубликованы результаты только одного исследования ликвидаторов по методу «случай-контроль», сформированного внутри когорты из Российского государственного медико-дозиметрического регистра (Konogorov et al., 2000). В исследовании зарегистрировано 34 случая лейкоза за исключением ХЛЛ, диагностированного в период 1986-1993 гг. Для каждого случая было подобрано четыре контроля соответствующего возраста и места проживания на момент постановки диагноза. Среднее значение дозы облучения в группе случаев составило 115 мГр, в группе контроля—142 мГр. Несмотря на то, что в исследовании был получен повышенный относительный риск для ликвидаторов, подвергшихся максимальным уровням радиационного воздействия, т.е. находившихся продолжительный период времени в зоне отчуждения (RR=3,07; 95% ДИ 0,71–13,24), или подвергшихся максимальным дозам облучения (RR=3,70; 95% ДИ 0,70–19,66), оценки риска не являлись статистически значимыми.

### **Исследования пострадавшего населения**

Несколько исследований риска лейкоза проводилось среди населения, проживающего на наиболее загрязненных территориях. В работе Osechinsky et al. (1995) представлены результаты исследования заболеваемостью лейкозом и лимфолейкозом у населения Брянской области (РФ) в период 1979-1993 гг., полученные с использованием данных *специализированного* регистра гематологических заболеваний, созданного после аварии на Чернобыльской АЭС. Показатели заболеваемости в шести наиболее загрязненных районах (с плотностью загрязнения территорий по  $^{137}\text{Cs}$  выше 37 кБк/м<sup>2</sup>) не превышали таковых для других районов или для г.Брянска, где наблюдалась максимальная заболеваемость. Сопоставление общей заболеваемости в период до и после аварии (1979-1985 гг. и 1986-1993 гг.) выявило значимое повышение заболеваемости всех типов лейкоза и неходжкинской лимфомы, обусловленное в основном повышением в группах людей пожилого возраста, проживающих в сельской местности. Заболеваемость детским лейкозом и неходжкинской лимфомой статистически не различалась для шести наиболее загрязненных территорий по сравнению с остальным регионом. Аналогичные результаты, отсутствие повышения заболеваемости лейкозом, были получены в работе Ivanov et al (1997) для наиболее загрязненных территорий Калужской области (РФ) после аварии на Чернобыльской АЭС.

На Украине проводились исследования показателей заболеваемости лейкозом и лимфолейкозом в наиболее загрязненных районах Житомирской и Киевской области до и

после аварии на Чернобыльской АЭС (Bebeshko et al. 1997). Общая заболеваемость у взрослых увеличилась с 5,1 на 100 тыс. чел.-лет в период 1980-1985 гг. до 11 на 100 тыс. чел.-лет в 1992-1996 гг., однако избытка заболеваний на загрязненных территориях этих областей не наблюдалось. Аналогично, среди детей, проживающих в загрязненных районах, не обнаружено избыточных случаев лейкозов. Таким же образом были проведены исследования заболеваемости лейкозом и лимфолейкозом в трех наиболее загрязненных районах Украины (Prisyazhniuk et al., 1995). В исследовании наблюдалось устойчивое повышение заболеваемости лейкозом и лимфолейкозом среди мужчин и женщин в период 1980-1993 гг., однако не наблюдалось тенденции к более выраженному повышению заболеваемости после аварии.

### **Исследования, проводимые в настоящее время**

В настоящее время проводится несколько исследований по лейкозам в результате облучения взрослых людей, результаты которых еще недоступны. Эти исследования включают:

- Украинско-американское исследование лейкозов и родственных заболеваний у ликвидаторов
- Исследование МАИР риска лейкозов и неходжкинской лимфомы у ликвидаторов России, Беларуси и стран Балтийского региона
- Франко-германское исследование заболеваемостью лейкозом у взрослого населения Брянской и Калужской областей
- Франко-германское исследование заболеваемостью лейкозом у взрослого населения нескольких областей Украины.

Исследование лейкозов и неходжкинской лимфомы по методу «случай-контроль», проводимое Международным агентством по исследованию рака (Kesminiene et al., 2002), характеризуется аналогичной методологией, используемой в исследовании рака щитовидной железы у ликвидаторов чернобыльской аварии, описанного ранее, и сформировано внутри той же когорты 146 тыс. ликвидаторов из Беларуси, России и стран Балтийского региона. Исследование направлено на оценивание радиационно-индуцированного риска лейкоза и неходжкинской лимфомы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и, если возможно, на изучение эффектов пролонгированного облучения и типа излучения на риск радиационно-индуцированного рака в диапазоне малых и средних доз (0–500 мЗв). В целом, в исследовании включены 117 случаев и 481 контроль. Диагнозы рассмотрены международным советом гематологов и патологов. Сбор данных для целей исследования завершен. Индивидуальные оценки кермы в воздухе и дозы в красном костном мозге получены для каждого человека с использованием метода аналитической реконструкции доз (RADRUE), разработанного в рамках исследования. На настоящий момент получены оценки доз и проводится анализ рисков. Первые результаты исследования ожидаются в ближайшем будущем. Оценка погрешностей доз облучения и оценивание их влияния на оценки риска будут продолжены в 2005 году.

### **Экспертная оценка**

#### ***Согласованное мнение экспертов***

Выводы о повышенном риске лейкозов, связанном с облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС, различны для ликвидаторов и населения. В целом, нет убедительных доказательств об увеличении уровня заболеваемости лейкозом у рассматриваемого взрослого населения России и Украины. Однако, к настоящему времени



проведено только несколько исследований взрослого населения с использованием экологического подхода, которые в целом являлись нечувствительными для обнаружения риска.

Результаты первоначальных исследований среди ликвидаторов указывают на незначительное увеличение уровня заболеваемости лейкозом, связанное с облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Однако, в более поздних исследованиях зарегистрировано примерно двойное повышение уровня заболеваемости лейкозом (за исключением ХЛЛ) у ликвидаторов России, подвергшихся облучению в дозах выше 150 мГр (внешнее облучение) в период с 1986 по 1996 годы. Ожидается, что современные исследования ликвидаторов предоставят дополнительную информацию о степени возможного повышенного риска лейкозов на основе индивидуальных оценок уровней облучения.

### **Пробелы в знаниях**

Несмотря на отсутствие данных для оценки наличия или отсутствия измеримого риска лейкозов для облученного взрослого населения, возможность проведения такого исследования для взрослых с необходимой статистической силой связана со значительными трудностями. По этой причине оценки риска лейкоза для взрослого населения должны использовать другие источники, не связанные с прямым наблюдением за населением, подвергшимся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

В отношении ликвидаторов необходимо прояснить результаты исследований, которые указывают на возможную взаимосвязь между риском лейкоза и радиационным воздействием. Дальнейшие исследования следует проводить с такими методологическими усовершенствованиями, как уточненная оценка доз, независимое подтверждение диагнозов и более специфическое оценивание природы дозовой зависимости, в частности, оценивание возможных факторов эффективности дозы и мощности дозы путем сопоставления с результатами исследования других популяций, облучившихся в других диапазонах доз и мощностях доз.

### **Рекомендации**

Несмотря на неизбежное проведение дальнейших экологических исследований, необходимо проведение хорошо разработанных аналитических исследований с оценками индивидуальных уровней облучения с целью предоставления более определенной информации о величине риска лейкоза, связанного с радиационным воздействием в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и природе любой дозовой зависимости.

Следует продолжать проведение крупномасштабных аналитических исследований среди ликвидаторов аварии с целью исследования уровня заболеваемости лейкозом и временных изменений в значениях риска, связанного с радиационным воздействием в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Объединенный анализ аналитических исследований лейкозов среди ликвидаторов из различных стран должен рассматриваться, если это возможно, с целью повышения статистической силы анализа для обнаружения возможного эффекта и повышения точности оценок риска.

Решение о проведении дополнительных исследований заболеваемостью лейкозом у взрослого населения может быть принято только на основе результатов исследований, проводимых в настоящее время.

# СОЛИДНЫЕ РАКИ ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### *Общая информация*

Онкологические заболевания являются одной из наиболее распространенных форм заболеваний у человека, как по заболеваемости, так и по смертности. В 2000 г. в мире зарегистрировали порядка 10 миллионов новых случаев рака и 6 миллионов смертельных исходов от раковых заболеваний (IARC, 2000).

В целом, факторы риска рака существенно зависят от вида рассматриваемого онкологического заболевания, однако некоторые причинные факторы, такие как курение, являются общими для нескольких видов рака. Известно, что ионизирующее излучение обладает канцерогенным эффектом в отношении практически всех форм раковых заболеваний. Однако, чувствительность различных органов к радиационно-индуцированному раку весьма различна. Более того, для некоторых органов до сих пор не получено убедительных данных о восприимчивости к радиационному канцерогенезу.

При рассмотрении канцерогенных эффектов ионизирующего излучения лейкоз (и иногда другие раковые заболевания лимфатической и гемопоэтической систем) рассматривается отдельно от раковых заболеваний других органов и систем («солидных» раков). Это связано с тем, что лейкоз и солидные раки значительно различаются по чувствительности к ионизирующему излучению, а именно по минимальной продолжительности латентного периода, зависимости риска от времени и дозовой зависимости риска.

Современная модель дозовой зависимости риска для солидных раков («доза-эффект»), которая хорошо описывает данные в диапазоне средних и высоких доз, представляет собой линейную функцию дозы. Однако, до сих пор дискутируется возможность существования порога или отклонения от линейной зависимости в области малых доз (Pierce et al., 1996; Ron et al., 1998; Hoel and Li, 1998). При рассмотрении избыточного относительного риска обнаруживается, что лица, облученные в молодом возрасте более чувствительны по сравнению с лицами, облученными в пожилом возрасте, а женщины более чувствительны, чем мужчины. Такие различия менее выражены при рассмотрении избыточного абсолютного риска. К настоящему времени известно, что чувствительность разных органов к воздействию ионизирующего излучения различна (т.е. различен наклон зависимости «доза-эффект»). Однако, дискутируется вопрос о возможно более статистически обоснованном рассмотрении солидных раков в качестве одной группы при оценке риска от ионизирующего излучения (Pierce and Vaeth, 1991; Pierce and Preston, 2000).

При рассмотрении данных об увеличении заболеваемости солидным раком среди населения, подвергшегося облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, необходимо принимать во внимание следующее важное соображение. Типичная минимальная продолжительность латентного периода солидных раков, наблюдаемых в исследованиях популяций, подвергшихся облучению в высоких дозах, составляет порядка десяти-пятнадцати лет. Таким образом, после аварии на Чернобыльской АЭС не ожидается повышения риска солидных раков до конца 1990х гг. Из этого следует, что

если облучение в результате аварии на Чернобыльской АЭС привело к индукции солидных раков, этот эффект будет наблюдаться только в настоящее время.

### ***Современное состояние проблемы***

Результаты нескольких дополнительных исследований солидных раков, не включая рак щитовидной железы, были опубликованы после отчета НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000), который привел к выводу, что возникновение радиационно-индуцированных раковых заболеваний среди ликвидаторов или населения загрязненных территорий до сих пор не наблюдалось. Результаты современных исследований, опубликованных после 2000 года, не изменили этот вывод. В следующих подразделах описаны результаты, опубликованные после отчета НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000).

### **Все солидные раки**

#### ***Население***

После выхода отчета НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000) новые результаты исследований заболеваемости или смертности от всех типов раковых заболеваний, кроме рака щитовидной железы, у населения, проживающего на территориях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, в рецензируемой научной литературе не публиковались.

#### ***Ликвидаторы последствий аварии***

В публикации Ivanov et al. (2004b) исследована когорта, состоящая из 55718 российских ликвидаторов, которые были вовлечены в восстановительные работы на территории 30-км зоны в 1986-1987 гг. и для которых имеются документальные оценки доз внешнего облучения. Диапазон доз облучения охватывал 0,001-0,3 Гр со средним значением 0,13 Гр. В период с 1991 по 2001 гг. в этой когорте было диагностировано 1370 случаев солидного рака, включая 43 случая рака щитовидной железы. В результате анализа обнаружено небольшое увеличение раковой заболеваемости в период 1991-2001 гг. ( $ERR/Гр = 0,33$ ; 95% ДИ = -0,39 – 1,22) и в период 1996-2001 гг. ( $ERR/Гр = 0,19$ ; 95% ДИ = -0,66 – 1,27) при сравнении с группой внутреннего контроля; однако авторы указывали на хорошее согласие результатов при сравнении с уровнями заболеваемости населения России. В этом исследовании были использованы данные медико-дозиметрического регистра без дополнительного подтверждения диагнозов, и по этой причине в исследование могли быть включены случаи, диагностированные ошибочно, или ошибочно исключены необнаруженные случаи заболевания. Не исключается возможная систематическая ошибка в оценке риска в результате эффекта скрининга. Однако близость результатов при сравнении с группой внутреннего и внешнего контроля свидетельствует о незначительном влиянии скрининга на оценки риска, если таковое имело место.

В другой публикации Ivanov et al. (2004a) приводятся аналогичные результаты, полученные в исследовании 8654 работников атомных предприятий, включенных в РГМДР, которые принимали участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и для которых имеются документальные оценки доз внешнего облучения. Для периода 1996-2001 гг. в этой группе были получены более низкие показатели заболеваемости солидным раком по сравнению с населением России в целом ( $SIR=0,88$ ; 95% ДИ = 0,76–1,02). Оценка избыточного относительного риска в результате облучения после аварии на Чернобыльской АЭС составила 0,95 при дозе 1 Зв, однако не являлась статистически значимой (95% ДИ = -1,52 – 4,49). Тем не менее, из-за сравнительно

небольшого размера когорты и ограниченного периода наблюдения, эти результаты не могут быть интерпретированы как доказательство отсутствия повышенного риска. Необходимо отметить, что в этой группе ликвидаторов проводилось особое медицинское обслуживание и наблюдение. Таким образом, диагностические данные для этой группы характеризуются высоким качеством, несмотря на отсутствие независимой верификации диагнозов, а вероятность смещения оценок риска в результате эффекта скрининга является более низкой по сравнению с расширенной когортой ликвидаторов, описанной выше.

## **Рак молочной железы**

Изучение рака молочной железы представляет особый интерес и беспокойство по двум причинам: 1) этот тип рака имеет чрезвычайную значимость в здравоохранении и 2) известно, что молочная железа чувствительна к индукции рака при воздействии некоторых типов ионизирующего излучения. Относительный риск рака молочной железы у женщин, подвергшихся внешнему облучению в детском и подростковом возрасте, является одним из самых высоких наряду с риском лейкоза и рака щитовидной железы. К сожалению, в рецензируемой научной литературе к настоящему времени не опубликованы описательные или эпидемиологические исследования в популяции, подвергшейся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Однако, имеются некоторые данные о повышенном уровне заболеваемости раком молочной железы у женщин, включенных в регистры Украины. Регистры содержат информацию о 150 тыс. жителях загрязненных территорий, расположенных вблизи Чернобыльской АЭС; 90 тыс. ликвидаторах 1986 года (со средней дозой облучения 100–200 мЗв) и 1987 года (средняя доза 50–100 мЗв); и 50 тыс. жителях, эвакуированных из г. Припять (средняя доза 10–12 мЗв) и 30-км зоны (средняя доза 20–30 мЗв) (Prysyazhnyuk et al., 2002). Для женщин, проживающих на загрязненных территориях, значение стандартизованного показателя заболеваемости (SIR) рака груди, полученного при сравнении с уровнями заболеваемости женского населения Украины, составило 1,50 (95% ДИ=1,27–1,73) для периода 1993–1997 гг. Для женщин, эвакуированных из 30-км зоны, значение SIR для 1990–1997 гг. составило 1,38 (95% ДИ=1,06–1,70), и для женщин-ликвидаторов 1986–1987 гг., которые составили только около 5% от всей когорты ликвидаторов, значение SIR для периода 1990–1997 гг. составило 1,51 (95% ДИ=1,06–1,96). Эти оценки, полученные на основе данных регистров, должны интерпретироваться с особой осторожностью, т.к. диагнозы рака молочной железы не были независимо подтверждены, а скрининговые исследования проводились в когортах с различной интенсивностью.

В последнее время в России и Беларуси было проведено описательное эпидемиологическое исследование с участием МАИР и Ракового регистра Финляндии. Предварительные результаты исследования указывают на существенное увеличение заболеваемости раком молочной железы в пре-менопаузе у женщин, облученных в возрасте до 45 лет, проживающих в наиболее загрязненных районах (со средней накопленной дозой 40 мЗв и выше), по сравнению с женщинами, проживающими на менее загрязненных территориях (IARC, 2005). В анализе учитывались тренды рака молочной железы в исследуемых районах до аварии на Чернобыльской АЭС. Эти результаты, по-видимому, не связаны с эффектом скрининга, поскольку аналогичные данные были получены для симптоматического и бессимптомного рака молочной железы, а также для локализованных и нелокализованных форм (Pukkala et al., 2006).

МАИР и ICRHER\* провели пилотные исследования, которые показали возможность исследований рака молочной железы по методу «случай-контроль» среди жительниц загрязненных территорий Беларуси, России и Украины. В настоящее время изыскиваются средства для проведения этого исследования.

## **Другие типы солидных раков**

К настоящему времени в рецензируемой научной литературе отсутствует информация об описательных или эпидемиологических исследованиях солидных раков, за исключением рака щитовидной железы, связанных с чернобыльским облучением. Однако, была опубликована серия статей об исследовании аспектов возможного радиационного канцерогенеза в мочевом пузыре или почках (Morimura et al., 2004; Romanenko et al., 2000; 2001; 2002; 2003).

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

К настоящему времени проведено относительно небольшое число исследований смертности и заболеваемости солидными раками, исключая рак щитовидной железы, у групп населения, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Поэтому следует заключить, что хотя нет доказательств повышенного риска солидных раков, за исключением рака щитовидной железы, в результате аварии на Чернобыльской АЭС, однако, возможность существования повышенного риска не может быть исключена. Если любой повышенный риск действительно существует, то он может быть наиболее выражен среди ликвидаторов, особенно у ликвидаторов, облучившихся в высоких дозах.

Такой вывод не является неожиданным, т.к. если любой избыток этих заболеваний действительно существует, то он не проявится или не будет зарегистрирован ранее, чем спустя одно или несколько десятилетий после аварии. Кроме того, учитывая сравнительно низкие уровни облучения населения, проживающего на загрязненных территориях, и, по-видимому, многих ликвидаторов, любое увеличение риска солидных раков кроме рака щитовидной железы будет незначительным и трудным для обнаружения даже в больших когортах.

В отсутствие данных о повышенном риске солидных раков, кроме рака щитовидной железы, в связи с аварией на Чернобыльской АЭС невозможно и нет необходимости обсуждать такие характеристики риска, как вид функциональной дозовой зависимости, изменение риска со временем и наличие факторов, модифицирующих риск. Кроме того, неправомерно допущение о том, что если риск повышен или будет повышенным в будущем, характеристики риска будут аналогичны таковым, полученным при исследовании других популяций, в которых наблюдался радиационно-обусловленный повышенный риск солидных раков. Это особенно правомерно для населения загрязненных территорий, т.к. среди других популяций не проводилось надежных исследований эффектов хронического облучения в диапазоне малых доз в результате загрязнения окружающей среды.

Отсутствие современных данных о повышенном риске солидных раков, кроме рака щитовидной железы, не противоречит имеющимся данным эпидемиологических

---

\* Международный консорциум по исследованию медицинских эффектов облучения

исследований риска радиогенного рака (см. замечание далее). Это может быть связано со следующими двумя причинами. Во-первых, как упоминалось ранее, проведенные исследования свидетельствуют о низких уровнях облучения в результате Чернобыльской аварии, даже для многих участников восстановительных работ. Более того, с момента аварии прошло менее 20 лет – период, который может быть недостаточным для возникновения радиогенных солидных раков, кроме рака щитовидной железы. Таким образом, исследования, проведенные к настоящему времени, возможно не обладали достаточной статистической силой для обнаружения возможного повышенного риска. К сожалению, ни в одной из публикаций этих исследований не приводится описание статистической силы исследования, что не позволяет оценить ее с надежной точностью. Во-вторых, существующие эпидемиологические данные получены при исследовании в условиях острого внешнего облучения в относительно высоких дозах с высокой мощностью, например, при исследовании смертности и заболеваемости в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки.

### ***Пробелы в знаниях***

К настоящему времени отсутствуют надежные эпидемиологические исследования влияния радиационного фактора на заболеваемость и смертность от солидных раков, кроме рака щитовидной железы, ни в отношении всей группы раков, ни раков определенных органов. Из этого следует, что в настоящее время остается открытым вопрос о заболеваемости или смертности в результате облучения после аварии на Чернобыльской АЭС. И, как следствие, если в результате облучения произошло повышение заболеваемости/смертности, остаются неизвестными степень такого повышения, природа и зависимость от дозы облучения, модифицирующие эффекты других факторов, таких как возраст и пол.

Современное знание канцерогенных эффектов облучения базируется в основном на результатах исследования острого внешнего облучения в относительно высоких дозах. Такие условия облучения существенно отличаются от условий облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В связи с этим, степень применимости оценок риска для условий облучения в результате чернобыльской аварии является неопределенной. Это справедливо не только для населения, проживающего на загрязненных территориях, которое подверглось хроническому внешнему и внутреннему облучению с низкой мощностью дозы, но и для ликвидаторов. Несмотря на высокие дозы и высокие мощности доз облучения многих ликвидаторов, по сравнению с населением загрязненных территорий, условия их облучения были менее острыми и возможно характеризовались дополнительным внутренним облучением в отличие от лиц, переживших атомную бомбардировку японских городов, или облученных пациентов. Более того, многие ликвидаторы проживали на загрязненных территориях и подвергались впоследствии дополнительному облучению.

Первоначальные наблюдения экологических исследований, свидетельствующие о повышении заболеваемости раком молочной железы спустя 10 и более лет после аварии в пре-менопаузе у женщин младше 35-летнего возраста на момент аварии, проживающих в наиболее загрязненных районах, заслуживают дальнейших исследований. Проведение исследования по методу «случай-контроль» среди населения этих территорий было бы ценным для оценки существования риска рака молочной железы, и, возможно, дозовой зависимости риска и зависимости эффектов от возраста на момент облучения. Отмечается, что в популяциях, подвергшихся облучению в высоких дозах, например, в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку японских городов Хиросимы и Нагасаки, и пациентов после медицинского облучения, риск рака молочной железы у женщин,

подвергшихся облучению в детском и подростковом возрасте, занимает третье место после риска лейкоза и рака щитовидной железы.

Проведение надежных эпидемиологических исследований солидных раков, кроме рака щитовидной железы, возможно спустя некоторое время. Как указывалось ранее, в период до десяти и более лет после облучения радиогенные солидные раки, т.е. дополнительные случаи рака, обусловленные радиационным воздействием, могут быть не зарегистрированы по причине того, что раковая опухоль не увеличилась до регистрируемого размера или раковое заболевание не привело к смерти человека. Более того, если радиогенный рак существует в популяции, то он будет регистрироваться в течение длительного периода времени после минимального латентного периода. Кроме того, при незначительных дозах облучения органов и/или небольшом увеличении риска на единичную дозу облучения число радиогенных раков будет незначительным. В связи с тем, что статистическая сила эпидемиологических исследований для обнаружения повышенной заболеваемости и смертности в основном определяется числом радиогенных случаев или смертей, проведение надежных эпидемиологических исследований возможно лишь через несколько лет.

## **Выводы**

С учетом вышеизложенных обсуждений и рекомендаций можно сделать следующие выводы о влиянии аварии на Чернобыльской АЭС на риск солидных раков, кроме рака щитовидной железы, у населения Беларуси, Российской Федерации и Украины:

Использование «официальных» оценок доз облучения ликвидаторов, содержащихся в различных Государственных регистрах, должно рассматриваться с осторожностью. Это связано с погрешностями оценок доз, зависящих от источников их оценки. Метод RADRUE, в котором используются данные о режиме работы и маршрутах ликвидатора, описанный в главе 2, по-видимому, является наилучшим в настоящее время методом реконструкции индивидуальных доз облучения для использования в аналитических эпидемиологических исследованиях. Однако, до завершения верификации оценок доз применение метода RADRUE должно рассматриваться с осторожностью в связи с неопределенностью точности и надежности оценок.

После аварии на Чернобыльской АЭС в Беларуси, Российской Федерации и Украине были созданы дозиметрические регистры для населения, подвергшегося облучению. Информация, содержащаяся в регистрах, может быть использована в аналитических и экологических эпидемиологических исследованиях, однако, ее использование должно рассматриваться с осторожностью из-за неопределенностей в сопоставимости оценок доз, полученных различными методологическими методами.

В отношении солидных раков, кроме рака щитовидной железы, результаты исследований не предоставили убедительных данных о каком-либо измеримом эффекте облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС за возможным исключением риска рака молочной железы в пре-менопаузе у женщин, проживающих на загрязненных территориях, и лейкоза у ликвидаторов. Однако, минимальный латентный период большинства солидных раков, вероятно, значительно превышает таковой для лейкоза. Согласно современным данным, минимальный латентный период для рака груди составляет 5 лет, а для других раковых заболеваний – 10 и более лет. По этой причине возможно, что прошло недостаточно времени для измеряемого риска рака в облученной популяции. Кроме того, в связи с облучением в диапазоне малых и средних доз и низким

риском раковых заболеваний на единичную дозу облучения, по сравнению с лейкозом, статистическая сила современных исследований может быть недостаточна.

В целом, дополнительные данные, накопленные после публикации отчета НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000), не оказали влияния на суть выводов по солидным ракам, не включая рак щитовидной железы, приведенным в отчете. К настоящему времени не опубликовано надежных данных, свидетельствующих об измеримом увеличении риска.

Необходимо подчеркнуть, что из неудачи обнаружении измеримого увеличения риска до настоящего времени не следует, что риск не увеличился. С учетом современных научных знаний, полученных из эпидемиологических исследований популяций, облученных в более высоких дозах при высоких мощностях доз, в основном, когорты лиц, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, большинство исследователей признали бы факт, что некоторое увеличение риска радиочувствительных раков у населения Беларуси, России и Украины почти наверняка произошло. Однако, продолжительное облучение в диапазоне малых и средних доз не привело к регистрируемому повышению риска по причине недостатка статистической силы эпидемиологических исследований. Единственным приемлемым путем оценки рисков солидных раков является экстраполяция риска, наблюдаемого в популяциях, облученных в высоких дозах. Как обсуждалось в главе 2, использование экстраполяции связано со значительной неопределенностью, и поэтому, проекция рисков должна рассматриваться с осторожностью. Однако, на настоящий момент такой подход – это лучшее, что можно сделать для оценивания избытка лейкоза и других раковых заболеваний (за исключением рака щитовидной железы) для населения, облученного в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Еще один важный вывод связан с тем, что облучение в диапазоне малых и средних доз могло привести к незначительному увеличению относительного риска рассматриваемых раковых заболеваний. Однако, с учетом большой численности населения, облученного в этом диапазоне доз, абсолютное число раков, обусловленных незначительным повышением относительного риска, может оказаться высоким.

И, наконец, остается вопрос о прогнозе числа случаев раковых заболеваний, которые могут появиться в результате облучения после аварии на Чернобыльской АЭС. Этот вопрос особенно важен для целей планирования в области здравоохранения, однако, оценки прогноза должны рассматриваться с учетом следующих предостережений. Во-первых, экстраполяция моделей доз/рисков от одной популяции к другой сопряжена с погрешностями. Во-вторых, сами модели характеризуются погрешностями при моделировании эффектов в зависимости от времени с момента облучения. В-третьих, оценки доз облучения больших групп населения являются достаточно неопределенными. Эти факторы ограничивают точность и надежность экстраполяций. В случае использования экстраполяции для целей здравоохранения, необходимо оценить суммарную погрешность, связанную с действием всех факторов, являющихся источниками погрешностей, как представленные выше. В частности, прогноз должен ограничиваться ближайшим будущим, т.к. для более отдаленных прогнозов погрешность оценки возрастает.

В заключении следует отметить, что современная ситуация с оцениванием риска солидных раков (за исключением рака щитовидной железы) в результате облучения после аварии на Чернобыльской АЭС, существенно не изменилась после публикации отчета НКДАР в 2000 году. Надежды возлагаются на проведение усовершенствованных аналитических исследований, в которых будут учтены индивидуальные дозы облучения,



включено значительное количество человек и которые будут свободны систематической погрешности. Результаты этих исследований прольют свет на очень важные вопросы здравоохранения и науки в будущем.

## **Рекомендации**

Необходимо продолжить наблюдения за заболеваемостью солидным раком (за исключением рака щитовидной железы) среди населения и ликвидаторов с привлечением данных, содержащихся в существующих раковых регистрах и других специализированных регистрах (таких как РГМДР или Государственный регистр пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС Министерства здравоохранения Украины). Высокий приоритет следует придавать усилиям по оценке качества данных регистров и преодолению их недостатков.

Формирование регистров в пострадавших странах следует осуществлять с использованием общих стандартов с целью сопоставимости данных по заболеваемости.

Дальнейшие эпидемиологические исследования солидных раков у населения, подвергшегося облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, при возможности следует направить на исследование риска рака отдельных органов, а не всех органов вместе (кроме рака щитовидной железы). Совместный анализ всех раковых заболеваний представляет некоторый интерес для целей планирования программ здравоохранения и возможно реальнее осуществим, т.к. базируется на большей статистике. Однако, результаты таких исследований сложны для интерпретации, т.к. риск радиогенного рака, вероятно, является органо-специфичным и возможно характеризуется различной степенью обнаружения и диагностирования случаев раковых заболеваний, что связано с применением диагностических методов различной чувствительности.

Особый интерес для дальнейших исследований представляют следующие типы рака ввиду высокой значимости в здоровье нации, известной чувствительности к индукции определенными типами ионизирующего излучения и наличием предшествующих исследований, связанных с Чернобылем: рак молочной железы, рак желудка, рак легких, рак мочевого пузыря и почек.

Дальнейшие эпидемиологические исследования солидных раков, исключая рак щитовидной железы, должны по возможности базироваться на аналитических исследованиях. Разработка в последние годы методов оценки индивидуальных доз облучения, включая оценку доз облучения отдельных органов и их погрешностей, позволяют провести аналитические исследования и получить надежные количественные оценки риска.

Во всех дальнейших исследованиях особое внимание должно уделяться оценке доз и влиянию погрешностей оценок доз на оценки риска.

Дальнейшие исследования должны быть направлены не только на оценивание риска, но и в любом возможном случае на получение информации, позволяющей оценить эффект мощности дозы (например, сопоставлением с оценками эффектов высоких мощностей доз), долговременные тренды радиогенного риска и модификацию зависимости «доза-эффект».

### МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С РАКОМ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

За последние два десятилетия ножество медицинских эффектов, не связанных с онкологическими заболеваниями, приписывали аварии на Чернобыльской АЭС. При создании этого документа не было возможности провести научное обсуждение, анализировать эпидемиологические данные и дать рекомендации по всем опубликованным медицинским последствиям. Источники информации по этим вопросам разнообразны, начиная от сообщений в СМИ и анекдотических случаев из медицинской практики, опубликованных в нерецензуемых журналах, до крупных хорошо поставленных научных исследований. Поэтому экспертная группа сконцентрировалась на 8 основных темах, которые, возможно, затрагивают многочисленные группы населения и которые нашли отражение во многих научных исследованиях. Экспертная группа попыталась сформировать согласованное мнение и разработать рекомендации по следующим направлениям:

- Катаракты
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Цитогенетические биомаркеры и их значимость
- Иммунологические эффекты
- Наследственные эффекты, врожденные дефекты и состояние здоровья детей
- Умственное развитие, психологические эффекты и состояние центральной нервной системы
- Оценивание смертности в результате аварии на Чернобыльской АЭС
- Медицинские программы, включая программы медицинского наблюдения (скрининг)

Два последних направления более подробно обсуждаются в отдельных последующих главах. Порядок, в котором перечислены другие направления, не отражает их относительной важности. Много информации по некоторым направлениям носит описательный характер и подвержена превратностям диагностики случаев (заболеваний), характеризуется неоднородностью регистрации, изменяющимися или неопределенными диагностическими критериями и неопределенностью информации об однородности сбора данных. В отношении заболеваемости и смертности экспертная группа опиралась на официальные данные, предоставленные членами экспертной группы – представителями Беларуси, России и Украины.

В некоторых исследованиях, описанных ниже, были использованы данные демографической статистики. Эти данные не являются достаточно надежными для обнаружения эффектов радиационного воздействия за исключением значительных статистически обнаруживаемых эффектов. Более того, эти данные не могут быть использованы для полнейшего исключения возможных незначительных радиационных эффектов. Основным мешающим фактором при анализе смертности являлось значительное снижение продолжительности жизни населения всех трех пострадавших стран. Такая тенденция наблюдалась и в незагрязненных регионах. За последние 15 лет средняя продолжительность жизни мужского населения России и Украины снизилась с более 70 лет до порядка 61 года и с 67 лет до 61 года, соответственно. Для сравнения, средняя продолжительность жизни мужского населения Западной Европы составляет около 75 лет. До сих пор не получены количественные оценки последствий экономических изменений и ухудшения системы здравоохранения. По некоторым из указанных направлений имеющиеся данные ограничены и, как правило, имеются только для одной страны (например, смертность среди ликвидаторов в России, данные по

врожденным дефектам в Беларуси и младенческой смертности в Украине), ограничивая, таким образом, определенность выводов.

По указанным выше причинам, информация, представленная в этой главе, является менее надежной по сравнению с данными, полученными по лейкозу и заболеваниям щитовидной железы. В отличие от онкологических заболеваний многие рассматриваемые в этом разделе заболевания не могут быть диагностированы с такой же степенью надежности. За исключением катаракты, диагнозы многих медицинских эффектов часто устанавливались в результате клинических наблюдений и, наиболее вероятно, для постановки диагнозов у столь многочисленного населения трех стран не были использованы одинаковые диагностические критерии.

Во многих исследованиях, рассмотренных группой экспертов, были опубликованы результаты обнаружения связи между радиационным воздействием и изучаемым эффектом, однако в исследованиях не было достаточных контрольных групп, и они не обладали достаточной статистической силой или другими характеристиками, необходимыми для надежного оценивания причинно-следственной связи с радиацией. Результаты некоторых исследований были представлены группе экспертов без необходимой дополнительной информации, ограничивая возможность оценивания качества научных исследований и полученных результатов. Кроме того, для многих рассматриваемых эффектов характерно большое количество этиологических факторов, оказывающих существенное влияние на результаты практически всех исследований. Например, курение и употребление алкоголя могут являться причиной основного повышения общей смертности и заболеваемости, онкологической заболеваемости и сердечно-сосудистых заболеваний. Группа экспертов также понимает, что существуют существенные перекрытия указанных направлений. Например, стресс, связанный с осознанием радиационного воздействия, может привести к усиленному курению, что в результате, может повысить риск рака легких или сердечно-сосудистых заболеваний без прямого воздействия ионизирующего излучения.

Наконец, группа медицинских последствий, рассмотренная экспертами, весьма разнообразна по возможным биологическим связям и механизмам по отношению к радиационному воздействию. Например, известно, что катаракта возникает в результате повреждения клеток хрусталика глаза, однако, такие повреждения следует тщательно отличать от возрастных изменений (сенильная катаракта). Нарушения психического здоровья, эмоциональный стресс и психологические эффекты могут возникнуть в результате воспринимаемого, а не реального, радиационного воздействия.

С учетом всех указанных фактов выводы экспертной группы по многим направлениям являются более качественными, нежели количественными. В области психологических вопросов имеющиеся материалы позволили заключить о значительном эффекте. В некоторых случаях были сделаны выводы о том, что набор имеющихся данных не подтверждает наличия значительных или статистически значимых эффектов. В других случаях данных для формирования определенного мнения было недостаточно. Таким образом, дальнейшие исследования должны быть разработаны с особой тщательностью с целью получения полезной, несмещенной, не приводящей в замешательство, информации. Группой экспертов также разработаны рекомендации для возможных направлений дальнейших исследований.

## **Глаз и возникновение катаракты**

### **Общая информация**

В системе глаза хрусталик является наиболее чувствительным к действию ионизирующего излучения (Merriam, Jr. and Focht, 1957). Воздействие излучения на систему глаза может привести к помутнению хрусталика или катаракте. Помутнение хрусталика глаза может происходить с различной степенью тяжести, не вызывая очевидных изменений остроты зрения или приводя к значительному ухудшению зрения.

Радиационные катаракты первично проявляются в помутнении задней капсулы хрусталика и называются задней субкапсулярной катарактой (СКК), однако, такие проявления не являются специфическим признаком воздействия ионизирующего излучения. При исследовании воздействия излучения на глаз необходимо понимать, что СКК, как утверждали Otake и Schull, является отдаленным эффектом радиационного воздействия на хрусталик глаза (Otake and Schull, 1982). Катаракты возникают спустя некоторое время после радиационного воздействия. Продолжительность латентного периода зависит от скорости, с которой дифференцируются поврежденные эпителиальные клетки (фиброгенез) и накапливаются в СКК области (Worgul and Rothstein, 1975; Worgul, Merriam, Jr., and Medvedovsky, 1989; Merriam, Jr. and Worgul, 1983). Представляется, что до определенной дозы продолжительность латентного периода обратно пропорциональна дозе облучения. При более высоких дозах дальнейшего снижения продолжительности латентного периода не происходит. В отчете НКДАР ООН информация о катарактах в результате облучения после аварии на Чернобыльской АЭС ограничена следующим утверждением: «Катаракты, рубцы и язвы являются наиболее важными причинами постоянной нетрудоспособности у лиц, перенесших острую лучевую болезнь» (UNSCEAR, 2000).

### **Современное состояние вопроса**

Возникновению катаракты у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС, посвящено несколько исследований. Основные усилия были направлены на наблюдения за аварийными рабочими, у которых проявлялись признаки острых радиационных поражений, и ликвидаторами, вовлеченными в обширные мероприятия по дезактивации и восстановлению территории (Junk et al., 1999; Steinert et al., 2003; Kovalenko, Belyi, and Bebashko, 2003). Исключением являлось исследование, направленное на изучение распространенности и характеристик изменений в хрусталике глаза среди детского и подросткового (в возрасте 5-17 лет) населения территорий, прилегающих к Чернобылю (Day, Gorin, and Eller, 1995). Из 1787 человек (996 облученных, 791 необлученных), включенных в исследование, в облученной группе детей наблюдался небольшой (3,6%), но статистически значимый избыток СКК изменений в хрусталике глаза, сходных с изменениями, наблюдаемыми в других облученных популяциях, например, в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку. Эти результаты также подтверждаются данными Fedirko and Khilinska (1998), которые обнаружили СКК изменения в хрусталике глаза при исследовании 461 ребенка.

В настоящее время продолжается подготовка к публикации результатов современного украинско-американского чернобыльского офтальмологического исследования (Worgul, 2005). Офтальмологические наблюдения были начаты спустя 10 лет после аварии в шести городах, расположенных в пяти областях Украины. Включенные в исследование 8607 ликвидаторов, не имевших ранее существовавших спонтанных глазных заболеваний, для которых имеются надежные дозиметрические и

эпидемиологические данные, прошли два офтальмологических обследования. Средний возраст ликвидаторов на момент облучения составлял 33 года, а возраст на момент первого и второго офтальмологического осмотра составлял около 45 и 47 лет, соответственно. Индивидуальные оценки доз бета-облучения хрусталика глаза были получены с использованием надежных оценок доз гамма-облучения. Кроме того, были получены распределения погрешности индивидуальной дозы (Worgul, 2005).

На Украине было проведено несколько исследований лиц, перенесших острую лучевую болезнь (ОЛБ), и ликвидаторов. В исследовании оценивали относительный риск на единицу дозы и обнаружили сосудистую патологию глаза и ухудшение аккомодационной способности (Fedirko, 1999; Sergienko and Fedirko, 2002; Kovalenko et al., 2003). Исследования катаракт проводились также в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) в России (Ivanov et al., 2004a) и в Республиканском научном центре радиационной медицины и экологии человека в Беларуси. В исследованиях, проводимых в Беларуси, были получены противоречивые данные в отношении катаракт. Хотя среди ликвидаторов обнаружено статистически значимое превышение катаракт по сравнению с населением страны, среди эвакуированных и населения загрязненных территорий обнаружено статистически значимое снижение катаракт по сравнению с населением страны. Этот неожиданный результат исследуется в настоящее время. Кроме того, дозиметрические оценки для ликвидаторов Беларуси требуют дальнейшего уточнения. К сожалению, этот материал не был доступен для рассмотрения группой экспертов, в связи с чем, экспертная группа воздерживается от комментариев и оценивания результатов этого исследования.

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Результаты исследований свидетельствуют о повышении числа случаев изменения в хрусталике глаза в результате радиационного воздействия. Продолжение исследований предоставит возможность получения более ясной информации о любом риске в при малых дозах, усовершенствования оценок доз и определения временной динамики прогрессирования ранних катаракт или изменений в хрусталике глаза, ведущих к возникновению катаракты. Принимая во внимание обратную пропорциональную зависимость между продолжительностью латентного периода и дозой, дальнейшие наблюдения будут способствовать более точному определению риска при облучении в малых дозах и уточнению информации о влиянии других внешних факторов.

Опыт Чернобыля является богатым источником для установления целесообразных и представительных стандартов радиационной защиты зрительной системы и приемлемого оценивания риска катаракты в условиях хронического радиационного воздействия.

Как указывалось в предыдущих главах, существенные вопросы связаны с точностью оценок доз внешнего облучения, содержащихся в регистрах ликвидаторов. Дозиметрия хрусталика глаза, в частности для бета-излучения, связана со значительными дополнительными трудностями. В будущем требуется усовершенствование методов оценки доз.

Основной гипотезой чернобыльских офтальмологических исследований является гипотеза о том, что радиационная катаракта/помутнения, обнаруживаемая опытным специалистом, может возникать при более низких значениях доз, чем считалось ранее.

Результаты этих исследований по-видимому не согласуются с данными ранней классической литературы по радиационной катаракте, свидетельствующими о более высоком дозовом пороге (2 Гр), который должен быть превышен для возникновения катаракты после радиационного воздействия. Современные результаты офтальмологических наблюдений японской когорты (Minamoto et al., 2004), результаты обследования пациентов методом компьютерной томографии (КТ) в офтальмологическом исследовании в Beaver Dam (Klein et al., 1993) и результаты исследования катаракт у астронавтов, проводимого национальным аэрокосмическим агентством США (NASA) (Cucinotta et al., 2002), согласуются с результатами, полученными при исследовании последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Эти данные свидетельствуют, что даже относительно низкие дозы (около 0,25 Гр) могут быть связаны с избытком случаев помутнения хрусталика.

### **Пробелы в знаниях**

В связи с тем, что вопрос о высоком дозовом пороге возникновения катаракты (т.е. ранних катаракт), остается неразрешенным, должны быть предприняты усилия к характеристике величины избыточного риска на единицу дозы облучения хрусталика глаза и исследованию дозового порога. Для выполнения этих задач необходимо продолжение наблюдений и тесное сотрудничество с другими исследованиями в этом направлении. Помимо этого, необходима надежная оценка доз облучения хрусталика глаза и контроль потенциальных мешающих факторов.

Исследования медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС и, косвенным образом, последние результаты исследований когорты лиц, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, оставляют неопределенность в вопросе о наличии или отсутствии дозового порога для развития катаракты. По этой причине необходимо тщательно документировать стадию катаракты с целью наилучшей оценки риска катаракт, приводящих к ухудшению зрения.

В связи с вышесказанным, необходима разработка критерия для прогноза возможной тяжести потери зрения в результате радиационного облучения глаза.

Каковы последствия радиационного воздействия в результате аварии на Чернобыльской АЭС для других тканей глаза, помимо хрусталика? В настоящее время остро дискутируется вопрос о радиационных эффектах облучения зрительных тканей даже при средних дозах облучения (<5 Гр), особенно о таких эффектах, как дегенерация сетчатки, включая макулярную дегенерацию и сосудистые изменения.

Результаты нескольких исследований не позволили определить вклад бета-излучения и возможные механизмы его участия в развитии катаракты у ликвидаторов. Есть некоторые свидетельства, что при определенных условиях, вклад бета-излучения в развитие катаракты может превысить вклад гамма-излучения (Osanov et al., 1993)

### **Выводы**

Офтальмологические исследования детей и ликвидаторов предполагают наличие связи между субкапсулярными катарактами (СКК) и облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Данные, полученные в исследованиях ликвидаторов, свидетельствуют о возможном катарогенном эффекте доз излучения порядка 250 мГр.

Результаты, свидетельствующие об ослаблении аккомодационной способности хрусталика в зависимости от дозы излучения, могут быть связаны с катарактогенным эффектом ионизирующего излучения. Интерес представляют такие эффекты, не связанные с хрусталиком, как дегенерация сетчатки (макулопатия) и сосудистые изменения.

## **Рекомендации**

Продолжение офтальмологических исследований когорт, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и особенно ликвидаторов, для которых имеются надежные дозиметрические оценки, предоставит возможность более достоверного анализа риска возникновения радиационно-индуцированных катаракт и получения данных для оценки вероятности возникновения нарушений зрения.

Во всех исследованиях должны быть использованы надежные оценки доз излучения в хрусталике глаза и предоставлено подробное описание методов расчета доз, возможные систематические и случайные погрешности. Особое внимание должно быть уделено клиническим признакам катаракты, особенно помутнениям в СКК области, являющимся потенциальными индикаторами радиогенного происхождения помутнения.

По указанным выше причинам, очень желательно продолжить исследования катаракт среди людей, включенных в современные исследования. Однако, проведение офтальмологических обследований в рамках медицинского наблюдения за населением, облученным в результате аварии на Чернобыльской АЭС, представляет собой необоснованное и бессмысленное расходование средств, т.к. катаракты являются важным расстройством в пожилом возрасте и, как правило, обнаруживаются самими пациентами. Поскольку пациенты знают об ухудшении зрения, они обращаются к офтальмологу. Обычно, если во время рутинного офтальмологического обследования обнаруживаются бессимптомные катарактные изменения, врач документирует факт обнаружения катаракты, но лечение не предписывается до достижения определенной стадии развития заболевания, при которой требуется хирургическое вмешательство.

Единственным показанием для проведения специального наблюдения за развитием радиационно-индуцированных катаракт является принадлежность к группе ликвидаторов. Следует проводить ежегодный осмотр работников, которые были вовлечены в мероприятия по ликвидации последствий аварии в первые дни. В случае обнаружения ранних изменений в хрусталике (пре-катаракта), согласующихся с радиационным воздействием, назначается более частое наблюдение за человеком (2–3 раза в год), если работник продолжает подвергаться облучению. В случае диагностирования СКК катаракты в последующих осмотрах человека не следует допускать к работе с ионизирующим излучением.

В современных офтальмологических исследованиях в связи с облучением после аварии на Чернобыльской АЭС необходимо уделить внимание рассмотрению эффектов в других зрительных тканях. Особого внимания заслуживает изучение эффектов малых доз на задней стороне глаза (сетчатка и сосудистая оболочка глаза - хориоид).

## ***Сердечно-сосудистые заболевания***

### **Общая информация**

Облучение сердца и кровеносных сосудов в высоких дозах может привести к возникновению различных осложнений, включая перикардит, фиброз миокарда,

нарушение функций сердечной мышцы, отклонения функций сердечных клапанов, инфаркт миокарда, нарушения электрической проводимости и атеросклероз. Диагностирование таких нарушений представляет сложности и не стандартизовано на международном уровне. Риск летальных сердечно-сосудистых заболеваний после радиационной терапии увеличивается со снижением возраста на момент облучения, увеличением продолжительности наблюдения, увеличением дозы и объема облучения. Гистологические характеристики радиационно-индуцированных повреждений стенок сосудов сходны по характеристикам с повреждениями, наблюдаемыми при атеросклерозе. Патологические изменения коронарных артерий при облучении сердца затрагивают потерю эндотелиальных клеток, потерю клеток гладких мышц и фиброз средних и адвентициальных оболочек.

Результаты современных исследований, не связанных с аварией на Чернобыльской АЭС, надежно свидетельствуют о наличии прямой связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и облучением при радиационной терапии болезни Ходжкина (Adams et al., 2004), рака молочной железы (Darby et al., 2003), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (Carr et al., 2005), обнаруженной при длительных наблюдениях. Сообщается, что облучение в высоких дозах (фракционированные дозы порядка 10-40 Гр) тоже связано с возникновением атеросклеротических повреждений у онкологических пациентов, проходящих курс радиотерапии (Al-Mubarak et al., 2000). Результаты экспериментов на лабораторных животных свидетельствовали об ускорении образования атеросклеротических повреждений при однократных дозах облучения, превышающих 5 Гр. С другой стороны, исследования когорты лиц, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, подвергшихся острому облучению в дозах порядка 0-4 Гр, свидетельствовали о связанном с дозой облучения риске сердечно-сосудистых заболеваний и повышении риска на 14% на Грей (Wong et al., 1999). Эти результаты были недавно подтверждены в исследовании состояния здоровья взрослых лиц из японской когорты по данным, полученным за более длительный период наблюдений с 1958 по 1998 гг. (Preston et al., 2003). Согласно результатам этого исследования, была подтверждена значимая положительная линейная зависимость «доза-эффект» для инфаркта миокарда среди облученных людей в возрасте младше 40 лет на момент атомной бомбардировки ( $p=0,049$ ). В групповых исследованиях причин смертности от сердечных заболеваний в период 1968-1997 гг. среди лиц, переживших атомную бомбардировку, была получена оценка ERR/Зв, составляющая 0,17 (95% ДИ 0,08–0,26). Эта оценка являлась статистически значимой, однако, при проведении анализа по различным подгруппам статистически значимого риска не наблюдалось в связи с малым числом случаев. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как повышенное давление (Yamada et al., 2004) и гиперхолестеринемия были также повышены среди переживших атомную бомбардировку. Оценка ERR, полученная в России на основе чернобыльских данных, составляет 0,54 и превышает значение, полученное в японской когорте (0,17), однако, диапазоны 95% ДИ в оценках ERR/Зв для двух когорт перекрываются.

В отличие от хорошо изученных эффектов облучения в высоких дозах, изменения в результате воздействия низких доз определены менее надежно и могут включать различные изменения в результате окислительного стресса, наблюдаемого при хроническом облучении. Исследования с использованием электронной микроскопии в латентный период развития заболевания свидетельствуют об изменениях в эндотелиальных клетках капилляров миокарда с прогрессирующей закупоркой просветов, приводящей к образованию тромбов. Облучение может привести к возникновению гиперплазии гладкомышечных клеток интимы, приводящей к образованию тромба и потенциальному отложению липидов на стенках сосудов.



В отсутствие радиационного воздействия обострение сердечно-сосудистых заболеваний связано с действием различных факторов, таких как высокое кровяное давление и гиперхолестеринемия. Помимо факторов, оказывающих прямое воздействие, существуют факторы, оказывающие косвенное воздействие на возникновение и развитие заболевания, такие как изменения физической активности, потребление алкоголя и особенности питания. Курение, являющееся особенно значимым фактором в этиологии сердечно-сосудистых заболеваний, часто недооценивается. Однако, по оценкам, курение является причиной такого же или даже большего количества смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, как и от рака легких.

В отчете НКДАР-2000 сообщается о нескольких исследованиях, в которых рассматривались данные по общей заболеваемости населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях (UNSCEAR, 2000). Облучение населения было связано с внешним и внутренним облучением от  $^{137}\text{Cs}$  (особенно от бета-излучения при внутреннем облучении). Результаты сопоставления уровней заболеваемости у рассматриваемого населения с данными национальной статистики пострадавших стран свидетельствовали о повышенной заболеваемости болезнями эндокринной, гемопоетической, пищеварительной систем и системы кровообращения. Кроме того, наблюдалась более высокая частота психических расстройств и нетрудоспособности. Эти результаты сложны для интерпретации в связи со следующими возможными причинами: 1) среди облученного населения проводилось более интенсивное медицинское наблюдение и 2) в исследованиях не проводилась стандартизация заболеваемости по возрасту и полу. С другой стороны, несоответствие этих результатов данным эпидемиологических исследований когорт, подвергшихся облучению, может свидетельствовать о том, они могли отражать реальное повышение уровня заболеваемости после аварии в основном в связи с социально-психологической травмой, потреблением алкоголя, курением и другими факторами. Стресс и экономические трудности после аварии наиболее вероятно оказывали влияние на результаты этих исследований. На Украине тенденция в причинах смертности была достаточно стабильной, с небольшим снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (WHO, 1995a).

## **Современные исследования**

### ***Беларусь***

В Беларуси проведены исследования показателей смертности от ишемической болезни сердца на радиоактивно загрязненных территориях (Grakovich, 2003; 2004). В когорту включено около 1000 мужчин. Результаты исследований указывают на наличие корреляции между различными типичными факторами риска и смертностью. Однако, на момент совещания экспертной группы «Здоровье» в сентябре 2004 года не было информации по исследованиям в Беларуси, касающихся анализа связи между радиационным воздействием и распространением заболевания или смертностью.

### ***Россия***

В длительном наблюдении за когортой, включающей 60910 ликвидаторов последствий аварии, было зарегистрировано 4995 смертей от разных причин. Из них, 1728 смертей было связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом смертность в рассматриваемой когорте превышала показатели обычной смертности для населения (Ivanov et al., 2000). Оценка избыточного относительного риска на 1 Зв для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составила 0,54 (95% ДИ=0,18 – 0,91), а оценка ERR/Зв заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями была ниже и составила 0,23 (95% ДИ=-0,03 – 0,50) (Ivanov et al., 2004a). Интересно, что заболеваемость в основном

обусловлена гипертонией, и кажется парадоксальным, что заболеваемость ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда (можно ожидать их корреляцию со смертностью) не увеличивалась с дозой облучения.

### **Украина**

Среди всех категорий лиц, подвергшихся облучению, наблюдалось преобладание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца (Khomazjuk et al., 2003). Внезапная сердечная смертность в группе лиц, перенесших острую лучевую болезнь (ОЛБ), в период 1987-2000 гг. характеризовалась аналогичными показателями, что и смертность от лейкоза и лимфолейкоза и в два-три раза превышала возникновение других соматических заболеваний (Bebeshko et al. 2003). В 2001 году распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди ликвидаторов была наибольшей по сравнению с другими соматическими заболеваниями. Среди населения в целом, заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями занимала третье место (Vuzunov et al., 2001a). Результаты клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в 1992-2003 гг., не свидетельствовали о наличии ассоциации между ишемической болезнью сердца и более высокими уровнями облучения (Vuzunov et al., 2001b). Результаты когортного исследования, включающего 900 мужчин-участников восстановительных работ, свидетельствовали о связи заболеваемости ишемической болезнью сердца с традиционными факторами риска, такими как возраст, курение, повышенное кровяное давление и повышенное содержание холестерина в крови. К настоящему моменту по данным Украины не получено достоверной связи между радиационным воздействием и распространенностью ишемической болезни сердца.

## **Экспертная оценка**

### **Согласованное мнение экспертов**

Крупные эпидемиологические исследования эффектов радиационного воздействия, связанных с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, в Беларуси и Украине не проводились. Результаты крупного исследования ликвидаторов последствий аварии, проведенного в России, свидетельствовали о значительном избыточном относительном риске сердечно-сосудистых заболеваний у облученных лиц. Однако, эти результаты требуют дальнейшего подтверждения на основе данных, полученных за более продолжительный период наблюдений, и тщательного оценивания конкурирующих факторов риска. Кроме того, необходимо проведение исследований для населения в целом с целью сопоставления показателей для необлученного населения и населения, подвергшегося облучению в различных дозах и режимах облучения. Следует отметить, что пока не ясно отсутствие корреляции заболеваемости с дозой облучения для некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, ожидаемых в сильной корреляции со смертностью (острый инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца). Некоторые из этих противоречий могут быть результатом сопоставления когорты за различные временные периоды, обусловлены неоднородностью и неточностью диагностики, и неточностью документированных причин смерти.

Предположения о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний на единицу дозы облучения для ликвидаторов должны быть смягчены с учетом известных неточностей и ограничениями оценок доз облучения, содержащихся в Государственных чернобыльских регистрах.

Данные, полученные при исследовании последствий аварии на Чернобыльской АЭС, свидетельствующие об избыточной смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний у ликвидаторов, согласуются с опубликованными данными изучения когорты лиц, переживших атомную бомбардировку.

### ***Пробелы в знаниях***

Роль радиационного фактора в индукции сердечно-сосудистых заболеваний не установлена хорошо, особенно в условиях хронического облучения в диапазоне малых доз.

Известно, что дозиметрические оценки, особенно для ликвидаторов, не точны, и они должны быть улучшены.

Для многих изучаемых когорт отсутствуют надежные контрольные группы.

Неизвестна степень возможных неточностей клинических диагнозов и причин смерти.

Некоторые когорты малы по численности и поэтому статистическая мощность исследований низка.

### **Выводы**

Ликвидаторы, облучившиеся в высоких дозах и перенесшие острую лучевую болезнь, составляют группу высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Только в одном крупном исследовании ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС был обнаружен значительный избыточный относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на единицу дозы (Зв). Однако, эти данные были получены только для российских ликвидаторов и характеризовались некоторыми различиями в данных по заболеваемости и смертности. Эти результаты должны быть подтверждены в дальнейших исследованиях, разработанных с учетом возможных эффектов смещения и мешающих факторов (например, оценивание возможного эффекта завышения доз). Требуется проведение дальнейших фундаментальных и клинических исследований для тщательной проработки этих вопросов.

Современные данные, полностью не подтверждающие повышения заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в результате радиационного воздействия, не могут исключить незначительного эффекта, который частично скрыт по причине низкой статистической силы исследований и действием мешающих факторов.

### **Рекомендации**

Рекомендуется проведение систематических медицинских наблюдений за лицами, перенесшими острую лучевую болезнь, в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научную ценность представляет проведение следующих исследований:

Исследования на животных с целью изучения механизмов индукции сердечных заболеваний в результате хронического облучения в диапазоне малых доз, включая изучение роли иммунной и автономной (вегетативной) нервной систем.

Исследования в трех странах по верификации роли ионизирующего излучения в индукции сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов, с использованием соответствующих групп контроля, надежных дозиметрических данных, общих клинических и эпидемиологических методов и стандартных протоколов.

## **Цитогенетические маркеры: Применимость и значимость**

### **Общие сведения**

Несмотря на то, что до сего времени нет данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о повышении частоты наследственных заболеваний у потомства облученных лиц, генетические эффекты воздействия ионизирующего излучения часто вызывают серьезное беспокойство у общества. Потенциальные наследственные эффекты в результате облучения гонад родителей подробно обсуждаются в следующем разделе, посвященном эффектам на воспроизводство. Генетические повреждения в соматических клетках, тем не менее, связаны с повышенным риском радиогенного рака и такая причинно-следственная связь подтверждена многими исследованиями. В настоящее время имеется несколько методов, с помощью которых можно обнаружить изменения в генетическом материале циркулирующих лимфоцитов при дозах облучения намного меньших таковых, вызывающих клинически видимые нарушения. Эти методы преимущественно используются в биологической дозиметрии с целью оценки дозы облучения индивида. Наличие генетических изменений в лимфоцитах периферической крови не несет прямой информации о медицинских последствиях для индивида. Эти клетки не обладают пролиферативными свойствами. Тем не менее, с позиций маркера радиационного воздействия, разумно предположить, что аналогичные дозы облучения и, следовательно, повреждение генетического материала, характерны для других клеток тела и, что наиболее важно, для стволовых клеток.

Хромосомные изменения в лимфоцитах периферической крови, в частности такие как дицентрики, микрнуклеи в бинуклеарных клетках или фрагменты преждевременной конденсации хромосом (*PCC*), использовались в биологической дозиметрии непосредственно после аварии. Порог чувствительности этих методов, основанных на изучении указанных хромосомных изменений, составлял в то время 200, 300 и 50 мГр, соответственно, в случае применения вскоре после облучения всего тела человека (Dargoudi et al., 1998). Оценка индивидуальной дозы облучения важна по нескольким причинам. В случае высокого облучения (> 1 Гр при остром облучении) информация о дозах облучения позволяет планировать терапевтические мероприятия и предупреждать клиницистов о возможных детерминистских эффектах облучения, которые могут возникнуть в течение латентного срока от нескольких недель до нескольких лет после облучения.

Облучение в высоких дозах приводит к известным ранним и отдаленным медицинским последствиям для человека. При низких дозах облучения (< 1 Гр) ситуация менее очевидна, однако, риски индуцированных стохастических заболеваний, особенно раковых, представляют особую важность для многих областей, например, для проведения скрининга онкологических заболеваний, при профессиональном облучении, облучении в космическом пространстве и при радиологическом терроризме. Значительный научный интерес вызвала гипотеза о хромосомной нестабильности как маркера раковых заболеваний, даже на уровне предшественников рака (Mitelman, 2000; Hagmar et al., 2001; Bezrookove et al., 2003).

Анализ дицентриков используется для оценки доз радиационного воздействия непосредственно после облучения (Lloyd et al., 1992); однако, ретроспективная оценка доз осложнена снижением числа клеток с нестабильными хромосомными aberrациями со временем, прошедшим после облучения. Новые перспективы для быстрого и точного обнаружения стабильных хромосомных aberrаций, например, транслокаций, открылись с применением метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), в котором используются специфические библиотеки ДНК хромосом для «окрашивания» индивидуальных хромосом человека. Стабильность транслокаций в течение многих клеточных поколений позволила использовать их в качестве ретроспективного дозиметра и преодолеть временные недостатки анализа нестабильных хромосомных aberrаций. Кроме этого, изучается возможность использования мутаций в микросателлитных ДНК в качестве маркера прошлого облучения человека.

Основной целью этого раздела является анализ данных по Чернобылю с целью определения надежных данных, напрямую связывающих хромосомные aberrации или мутации с наблюдаемыми медицинскими последствиями.

### **Современное состояние проблемы**

Немедленное медицинское реагирование на облучение в результате аварии на Чернобыльской АЭС было связано с определением, оценкой и лечением людей с признаками острого лучевого синдрома, подвергшихся облучению в высоких дозах. Цитогенетическая биодозиметрия с использованием дицентриков оказалась наиболее успешным методом для количественной оценки дозы облучения пациентов (Sevankaev and Zhloba, 1991).

В результате анализа репрезентативной выборки проб, отобранных среди значительного числа ликвидаторов, обнаружены повышенные уровни хромосомных aberrаций, которые в целом достаточно хорошо согласовались со средними дозами облучения ниже 250 мГр. К примеру, в работе Sevankaev et al (1995a) было показано, что средние дозы, оцененные для почти 900 человек с использованием дицентриков, согласовались со средними оценками доз медико-дозиметрического регистра российских ликвидаторов (РГМДР, г. Обнинск). Было установлено, что определенные группы специалистов-участников восстановительных работ подверглись значительно более высоким уровням облучения. Одна из этих групп включает инженеров и научных сотрудников, которые периодически работали в течение нескольких лет внутри саркофага (Sevankaev et al., 1995b). Оценки накопленной дозы облучения для этой группы специалистов, полученные в результате хромосомных исследований при поддержке некоторых методов физической дозиметрии, составили нескольких Гр.

Проведение цитогенетического анализа для населения загрязненных территорий являлось менее приоритетным, поэтому он был начат позже. По этой причине, использование анализа дицентриков требовало корректировки с учетом этой задержки. Два исследования были начаты около пяти лет после аварии (Sevankaev et al., 1993; 1995c; Salomaa et al., 1997). Авторами исследований были обнаружены нестандартные клетки (клетки с аномальными метафазами и большим количеством aberrантных хромосом) у нескольких детей, однако, остальные клетки являлись нормальными. Авторами обсуждалась вероятность присутствия радиоактивных горячих частиц или высоких локальных мощностей доз от инкорпорированного в щитовидной железе радиоактивного йода, объясняющих эти наблюдения, однако, наиболее вероятная причина появления таких клеток связана с наличием вирусного агента, а не с облучением (Neel et al., 1992).

С течением времени после облучения анализ дицентриков становился менее эффективным, поэтому в хромосомных исследованиях стал использоваться метод FISH. Авторами работы Salomaa et al (1997) в 1993 году был проведен отбор проб в одном из сел России, население которого было эвакуировано одним из последних, и оценены дозы облучения. Среднее значение дозы составило ~60 мГр и согласовалось со значением дозы <100 мЗв, рассчитанным на основе параметров радиоактивных выпадений. В течение 7 лет после аварии в этих населенных пунктах проводились различные мероприятия по снижению уровней облучения населения. Примерно в это же время в четырех белорусских селах было завершено исследование с использованием метода FISH (Darroudi and Natarajan, 1996), в котором были получены оценки средних доз облучения в диапазоне 180–400 мГр. Кроме того, через 13–15 лет после аварии для некоторых жителей, эвакуированных из г.Припять, имеющих оценки доз облучения порядка 320 мГр, полученных с использованием дицентриков непосредственно после облучения, была проведена переоценка доз с использованием метода FISH (Edwards et al., 2002). Средняя оценка доз облучения, полученная с использованием этого метода, составила ~200 мГр. С учетом погрешностей оценок доз, результаты свидетельствовали о сопоставимости обеих оценок.

Проводились также исследования частоты мутаций в повторяющихся последовательностях ДНК, называемых «минисателлитными локусами» или «протяженными простыми тандемными повторами» (ESTR). В некоторых исследованиях было высказано предположение о зависимости между частотой в минисателлитных локусах и облучением в малых дозах в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Dubrova et al., 1996; 1997; 2002), однако в других исследованиях эта зависимость подвергалась сомнению или отрицалась (Livshits et al., 2001; Kiuru et al., 2003). В целом, для человека не получено согласованных данных по тенденции к дозовой зависимости. Кроме того, специфичная роль мутаций в минисателлитных ДНК (т.н. «ненужная» ДНК) для риска медицинских последствий для последующих поколений, остается невыясненной.

В исследовании Dubrova et al. (2002) изучались мутации в клетках потомков человека в восьми минисателлитах (т.е. повторяющихся последовательностях ДНК): СЕВ1, СЕВ15, СЕВ25, СЕВ36, MS1, MS31, MS32 (локусы D2S90, D1S172, D10S180, D10S473, D1S7, D7S21, и D1S8), и В6.7 (расположенного в хромосоме 20q13). Эти локусы были выбраны из-за наблюдаемой в них высокой частоты спонтанных мутаций, в семьях, проживающих в сельской местности Киевской и Житомирской областей Украины, подвергшейся высокому радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В контрольную и основную группы включены семьи с детьми, зачатыми до и после аварии на Чернобыльской АЭС, соответственно. Группы соответствовали по этнической принадлежности, возрасту матери, профессии родителей, привычкам к курению и незначительно различались по возрасту отца. Среди основной группы детей было обнаружено статистически значимое 1,6-кратное увеличение частоты мутаций у потомства облученных отцов и отсутствие значимых сдвигов у потомства облученных матерей. Эти данные, в совокупности с результатами предыдущего анализа в облученных семьях в Беларуси (Dubrova et al., 1996; 1997), предполагают, что повышенная частота мутаций в минисателлитных ДНК может быть связана с облучением в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Результаты другого международного исследования в семи гиперизменчивых минисателлитных локусах: СЕВ1 (D2S90), СЕВ15 (D1S172), СЕВ72 (D1S888), СЕВ42 (D8S358), СЕВ36 (D10S473), СЕВ25 (D10S180) и В6.7 свидетельствовали только о наличии тенденции к увеличению частоты мутаций, которая не была статистически

значимой. Авторами исследований был сделан вывод о мутагенном эффекте ионизирующего излучения только в цикле сперматогенеза на стадии мейоза (Livshits et al., 2001). Для проверки гипотезы о возможной наследственной передаче генетических мутаций в родительских клетках потомству в результате радиационного воздействия был проведен анализ в 88 семьях ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (Slebos et al., 2004). Частота мутаций анализировалась путем вычеркивания ДНК многолокусных минисателлитных проб 33,6 и 33,15 и путем ПЦР (полимеразной цепной реакции) на панели из шести тетрануклеотидных повторов. Результаты анализа показали, что различия в частоте мутаций у детей, зачатых до или после облучения отца, статистически не значимы. Повышение микросателлитных мутаций у потомства после радиационного воздействия не являлось статистически достоверным. Результаты исследования не свидетельствовали о зависимости частоты мутации от дозы. В исследовании были обнаружены новые результаты, свидетельствующие о сверх мутационных характеристиках тетрануклеотидного маркера D7S1482. В целом, эти данные не свидетельствовали о повышенном уровне мутаций в минисателлитах у потомков, однако предполагали умеренное повышение мутаций в тетрануклеотидных повторах у потомков облученных лиц. Однако статистическая сила исследований была ограничена малым размером исследуемой группы.

Большинство цитогенетических исследований смогли оценить средние дозы облучения костного мозга человека. Эти оценки доз представляют собой накопленную дозу облучения костного мозга за весь период жизни за исключением дозы облучения от природных источников, которая учитывается вычитанием зависящей от возраста частоты фоновых транслокаций. Тем не менее, дозы от некоторых высокофоновых источников, загрязненных территорий и дозы профессионального или аварийного облучения вносят вклад в избыточный выход транслокаций.

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Исследования, проведенные к настоящему времени по верификации метода FISH, свидетельствуют о возможности развития этого метода в качестве надежного метода ретроспективной биологической дозиметрии в диапазоне малых доз (около 250 мГр). Однако, ни эти данные ни исследования минисателлитов не могут быть напрямую связаны с повреждением ДНК, как потенциального фактора риска медицинских последствий радиационного воздействия в диапазоне малых доз, или с увеличением частоты определенного онкологического заболевания.

### ***Пробелы в знаниях***

Необходимо проведение дальнейших исследований для определения применимости цитогенетических маркеров для дозиметрии, включая разработку унифицированных методов счета, информацию о фоновой частоте (для транслокаций), применение окрашивания с использованием нескольких цветов для анализа всего генома и разработку автоматических методов для подсчета хромосомных изменений. В настоящее время существует мало, если они есть вообще, исследований по сравнению цитогенетических маркеров и наблюдаемых медицинских эффектов у отдельного индивида.

## **Выводы**

До настоящего времени многочисленные методы определения генетических изменений в лимфоцитах использовались преимущественно для оценки поглощенных доз у ликвидаторов и населения загрязненных территорий. Лишь в немногих, если таковые вообще, исследованиях изучалась прямая связь с неблагоприятными последствиями для здоровья. Очевидно, что цитогенетические методы как маркер поглощенной дозы могут быть использованы для грубой оценки потенциального будущего риска для других тканей (например риска радиогенного рака). В настоящее время такой подход представляет собой двухэтапный процесс. Дицентрики или транслокации характеризуют среднюю дозу во всем теле. Эти значения затем могут быть использованы для оценивания риска с использованием коэффициентов, рекомендуемых международными комитетами (МКРЗ, БЭИИ, НКДАР) и оцененными на основе эпидемиологических исследований. В будущем, возможно появится возможность для разработки одноэтапного процесса, и в этом отношении многообещающими очевидно являются биомаркеры, стабильные на протяжении многих лет. Стабильные хромосомные транслокации, обнаруживаемые методом FISH, являются возможными кандидатами на роль таких маркеров, т.к. представляют собой тип изменений, связанных с ранним этапом развития злокачественных новообразований. Ретроспективные исследования FISH на модели лимфоцитов периферической крови отражают передающиеся повреждения, индуцированные в стволовых клетках костного мозга, и, таким образом, могут отражать возможность возникновения гематологических злокачественных процессов.

## **Рекомендации**

Необходимо проведение дальнейших исследований радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций, особенно в координации с исследованиями биологической дозиметрии и эпидемиологии в той же группе облученных лиц. Результаты таких исследований могут выявить роль индуцированных хромосомных aberrаций в возникновении неблагоприятных медицинских последствий.

## ***Иммунологические эффекты***

### **Основные сведения**

Эффекты воздействия ионизирующего излучения на иммунную систему были рассмотрены и опубликованы НКДАР в 1988 году (UNSCEAR 1988). Известно, что повреждение иммунологических функций организма может быть связано с риском заболеваний и смертностью от нераковых заболеваний. Такие изменения могут быть обусловлены радиационно-индуцированным подавлением или стимуляцией иммунной системы.

Основной функцией иммунной системы является защита организма от инфекций и, возможно, от некоторых раковых заболеваний. Это достигается путем иммунного ответа и защитных барьеров. Иммунный ответ, прежде всего, осуществляют лейкоциты. Существует две группы механизмов, которые лежат в основе функционирования иммунной системы: механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Механизмы врожденного иммунитета включают кожу и слизистые оболочки, лизоцимы, циркулирующие факторы (такие как система комплемента и интерфероны), провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ), фагоциты и естественные киллеры (NK-клетки). Механизмы приобретенного иммунитета основаны на специфических функциях лимфоцитов, которые характеризуются памятью, специфичностью, многообразием и распознаванием своих и чужеродных клеток. Ответ лимфоцитов включает два различных



иммунологических ответа: гуморальный (В-лимфоциты) и клеточный (Т-лимфоциты). Гуморальный иммунитет обеспечивается растворимыми антителами, которые секретируются В-лимфоцитами при помощи Т-лимфоцитов в ответ на антиген.

После радиотерапии в высоких дозах у пациентов давно наблюдалось подавление иммунной функции. Исследования когорты лиц, переживших атомные бомбардировки и облученных в дозах выше 1,5 Гр, свидетельствовали об изменениях клеточного иммунитета (Awa, 1975; Akiyama, 1995; Kusunoki et al., 1998; 2002; Kusunoki, Yamaoka, Kasagi, 2002), выразившегося в подавлении ответа Т-клеток и снижении количества CD4 Т-лимфоцитов. В исследованиях не наблюдалось изменений в размере популяции естественных киллеров (Keever et al., 1988; Bloom et al., 1988). Результаты одного исследования, проведенного в когорте У лиц, переживших атомные бомбардировки, возможно были слабые воспалительные реакции, провоцирующие повышение С-реактивного белка и интерлейкина-6 (IL-6) (Hayashi et al., 2003). В условиях хронического облучения с очень низкой мощностью дозы возможно развитие хронической лучевой болезни, затрагивающей в частности иммунную и нервную системы. Пороговое значение дозы, приводящей к угнетению иммунной системы, составляет около 0,3–0,5 Зв в год (Akleyev et al., 1999).

Прежние чернобыльские исследования радиационных эффектов иммунной системы принесли противоречивые результаты. Авторы одной публикации сообщали о снижении числа лимфоцитов у ликвидаторов, однако, такие изменения наблюдались только около одного года (Kosianov and Morozov, 1991). У пилотов вертолетов, подвергшихся облучению в высоких дозах, такой эффект не наблюдался (Ushakov, Davydov, Soldatov, 1994). Такие изменения также не были обнаружены у ликвидаторов последствий Челябинской аварии (Akleyev and Kosenko, 1991). Результаты иммунологических исследований детей также противоречивы. У детей, эвакуированных из Припяти (Bebeshko et al., 1996), не было обнаружено значительных различий в иммунологических показателях по сравнению с контрольной группой. У детей, проживающих в г. Могилеве и г. Гомеле, наблюдавшихся через 3 года после аварии, не было обнаружено отклонений в уровнях Т-лимфоцитов, однако наблюдалось небольшое увеличение количества В-лимфоцитов (Галицкая и др., 1990). В отчете НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000) указывается, что 1) исследования, проведенные до аварии на Чернобыльской АЭС, свидетельствуют об отсутствии радиационных эффектов иммунной системы при облучении на уровнях, которым подверглось население в результате аварии; 2) результаты исследований в связи с аварией на Чернобыльской АЭС не согласуются с известными механизмами и временными эффектами воздействия ионизирующего излучения на иммунную систему. Комитетом был сделан вывод, что иммунологические эффекты у населения не могли быть обусловлены радиационным воздействием в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и когда таковые наблюдались, были вероятно вызваны другими причинами.

### **Современное состояние проблемы**

Современные исследования среди аварийных рабочих и участников восстановительных работ направлены на изучение уровней и функций Т-клеток и естественных киллеров (НК-клеток). В первоначальных исследованиях было обнаружено снижение числа Т-клеток и иммуноглобулинов (Chumak et al., 2001; Bebeshko et al., 2003; Vosianov, Bebeshko, and Bazyka., 2003). Через 1–5 лет после облучения наблюдалось переменное восстановление клеточного и гуморального иммунитета. Отмечен также варьирующий ответ В-лимфоцитов. Через тринадцать лет после облучения ни у одного из пациентов не наблюдалось возникновения классического аутоиммунного заболевания.

Результаты недавних исследований участников восстановительных работ противоречивы, и опять результаты различаются между исследованиями. Во многих исследованиях обнаружено первоначальное снижение CD3+ и CD4+ клеток, а в более поздних – увеличение популяции этих клеток и дальнейшее снижение популяции CD8+ клеток. В работе Yarin et al. (1993) обнаружено снижение числа CD3+ клеток в группе облученных людей с дозами 0,1–0,5 Гр и в группе облученных с дозами 0,5–9 Гр. Однако, снижение числа CD8+ клеток наблюдалось только в низкодозовой группе и снижение числа клеток только в высокодозовой группе. В другом исследовании участников восстановительных работ в 30-км зоне (Titova et al. 1996) обнаружено снижение популяций CD4+ и CD8+ клеток, а в работе (Kurjane et al. 2001) наблюдалось снижение числа CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в диапазоне доз облучения от 0,01 Гр до 0,5 Гр. В исследовании Kuzmenok et al. (2003) не обнаружено никаких изменений популяции этих клеток через 11–14 лет после аварии. Результаты этого же исследования свидетельствовали о возможном повышении ответа CD25+ клеток на интерлейкин-2 непропорционально дозе облучения. В исследовании Kurjane et al. (2001) обнаружено снижение численности NK-клеток, однако эти результаты противоречат данным о радиорезистентности в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку. Кроме того, существуют некоторые влияющие факторы. Некоторые авторы сообщали о токсическом действии свинца (который сбрасывали в реактор) на клетки CD4+ и CD16+ (Gridley, Pecaat, and Nelson, 2002). Более того, в крови литовских и других ликвидаторов была обнаружена повышенная концентрация свинца, цинка и железа (Kurjane et al., 2001; Nikolenko et al., 2002). В работе Chumak et al. (2001) приведены данные о накоплении полиненасыщенных жирных кислот в периферических моноядерных клетках и этерифицированных жирных кислот у ликвидаторов последствий аварии через 11–14 лет после начала облучения, а также данные, свидетельствующие об увеличении численности CD4+ клеток и снижении числа CD8+ клеток у ликвидаторов, облучившихся в высоких дозах (эти данные противоречат данным, полученным в японской когорте). В другом исследовании (Bazyka, Chumak, and Vyelyaeva, 2003) 730 аварийных рабочих и 1212 участников восстановительных работ обнаружено снижение численности CD3+ и CD4+ клеток, однако наблюдалось не поддающееся объяснению существенное, однако менее выраженное, снижение в контрольных группах.

Проводилось также изучение иммунного статуса детей, проживающих вокруг Чернобыля. Результаты исследования Titov et al. (1995) свидетельствовали о снижении числа В-клеток и IgM (иммуноглобулин М) только в течение 30–45 дней после аварии. Снижение IgG наблюдалось в период до 90 дней с дальнейшим возвращением к нормальному уровню с последующим увеличением. В исследовании (Bebeshko et al., 1996), выполненном через 5 лет после аварии, в которое было включено 1118 детей, обнаружены пониженные уровни CD3+ и CD4+ у детей, проживающих на загрязненных территориях, по сравнению с детьми соответствующего возраста, проживающих на «чистых» территориях. Эти результаты противоречат результатам исследования (Chernyshov et al., 1997), в котором пониженные уровни CD3+CD4+ клеток наблюдались у детей с респираторными заболеваниями, облученных в дозах >1 мЗв, в сопоставлении с детьми из контрольной группы, проживающими на незагрязненных территориях. Однако снижения не было у здоровых детей, проживающих на загрязненных территориях. Результаты исследования Koike et al. (1995) указывали на наличие нарушений активности NK-клеток у гомельских детей и отсутствие корреляции с плотностью загрязнения почв по <sup>137</sup>Cs. Результаты исследования лимфоцитов *in vitro* (Padovani et al. 1995) свидетельствовали о возможном адаптивном ответе и повышенной радиорезистентности после предшествующей провоцирующей дозы 1,5 Гр.

После аварии на Чернобыльской АЭС также проводились исследования аутоиммунных заболеваний и расстройств функций щитовидной железы у детей (Vykhovanets et al., 1997). Однако, большинство этих исследований характеризовалось малой численностью групп, неочевидными методами формирования групп и отсутствием оценок поглощенных доз. Результаты исследования Koike et al. (1995), в которое были включены дети с зубом, проживающие на загрязненных территориях, свидетельствовали о повышенной концентрации IgG, IgM, IgE в крови и сниженной активности НК-клеток. Другие параметры находились в норме. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и связанные с ними аспекты обсуждаются более подробно в главе 3.

Текущие исследования, выполняющиеся в Научном центре радиационной медицины Украины, включают исследования роли цитомегаловируса и возможных отклонений в ранних предшественниках иммунопоэза как долгосрочное наблюдение. Исследование иммунного статуса детей было завершено недавно в Республиканском исследовательском центре в г. Гомеле, которое по-видимому не выявило каких-либо значимых отклонений, тем не менее, результаты этого исследования еще должны быть опубликованы в международной литературе.

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Обнаруженные иммунологические эффекты радиационного воздействия в результате аварии на Чернобыльской АЭС, по-видимому, в основном связаны с изменениями количества и функций лимфоцитов периферической крови и уровней иммуноглобулинов в крови. Эти эффекты обнаруживаются по настоящее время. Некоторые эффекты могут быть обусловлены влиянием мешающих факторов, таких как стресс, хронические инфекции, особенности питания, химикаты. Вследствие этого эти результаты трудно интерпретировать. Иммунные эффекты можно было ожидать среди участников восстановительных работ, перенесших острую лучевую болезнь. Результаты исследований среди детей оказались противоречивыми и различались во времени и между исследованиями.

### ***Пробелы в знаниях***

Современные пробелы в знаниях связаны с отдаленными эффектами патологического функционирования иммунной системы в результате воздействия ионизирующего излучения в высоких дозах и других влияющих факторов, таких как воздействие тяжелых металлов.

Роль сигнальных и регуляторных механизмов относительно численности лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов в крови у облученной популяции не может быть установлена на основе имеющихся данных..

## **Выводы**

Несмотря на то, что изменения уровней и функций иммунных клеток опубликованы в ряде исследований, во многих исследованиях после аварии на Чернобыльской АЭС, результаты различаются не только между собой, но некоторые из них противоречат данным, полученным при исследовании когорты лиц, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки. Возможная роль мешающих факторов, например, влияние тяжелых металлов и радиоактивного йода на щитовидную железу, также

осложняет вопрос. К настоящему времени полученные данные свидетельствуют об отсутствии клинических эффектов, связанных с нарушением функций иммунной системы, при облучении в дозах ниже нескольких десятков мЗв.

## **Рекомендации**

Следует продолжить изучение иммунных эффектов облучения в высоких дозах, особенно у лиц, перенесших острую лучевую болезнь. Исследования иммунных функций у населения, облученного в диапазоне до нескольких десятков мЗв, вряд ли принесет значимые результаты.

Контролируемые исследования инфекционных и раковых заболеваний и сопоставление иммунного статуса у детей, проживающих на загрязненных и незагрязненных территориях, могут оказаться ценными. При проведении таких исследований следует использовать индивидуальные оценки поглощенной дозы, а не общую информацию об облучении радиоактивным цезием или йодом.

## ***Действие на воспроизводство и состояние здоровья детей***

### **Общие сведения**

Основной целью этого раздела является анализ репродуктивных эффектов, включая рождаемость, потенциальные наследственные эффекты в результате облучения родителей до зачатия, врожденные дефекты и младенческую смертность. Были также приложены усилия для получения информации о состоянии здоровья детей старшего возраста. При рассмотрении репродуктивных эффектов является полезным предваряющий обзор исследований на человеке, не связанных с Чернобыльской АЭС.

### ***Рождаемость***

Результаты обзора имеющихся литературных данных, представленные в отчете НКДАР, свидетельствуют о следующем: 1) при облучении семенников в однократной дозе от 1,5 до 4 Гр или фракционированных дозах от 0,1 до 2 Гр наблюдается временная стерильность семенников; и 2) при облучении семенников в однократной дозе от 5 до 9,5 Гр или фракционированных дозах от 2 до 6 Гр возникает постоянная стерильность семенников (UNSCEAR, 1982). Облучение отцов до зачатия изучалось в нескольких радиационных ситуациях, включая аварию на Чернобыльской АЭС. Несмотря на то, что дозы облучения 1–6 Гр могут привести к аспермии или гипоспермии, у некоторых лиц наблюдалась «стерильность» в течение нескольких лет и последующее восстановление функций и рождение здоровых детей (Andrews et al., 1980). Временная или сниженная стерильность яичников наблюдается при облучении в однократной дозе от 1,5 до 6,5 Гр или фракционированных дозах от 1,5 до 12 Гр. Постоянная стерильность возникает при остром облучении в дозах от 3,2 до 10 Гр и при более высоких фракционированных дозах облучения яичников.

### ***Наследственные эффекты облучения до зачатия***

В нескольких эпидемиологических исследованиях, не связанных с изучением последствий аварии на Чернобыльской АЭС, анализировались эффекты радиационного воздействия до зачатия. В 2001 году НКДАР опубликовал обширный отчет о генетических эффектах излучения (UNSCEAR, 2001). В отчете приводится вывод, что генетические (наследственные) заболевания или эффекты в человеческих популяциях, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, не были доказаны. Несмотря на это и с учетом

мутагенных и генетических эффектов ионизирующего излучения, продемонстрированных на растениях и животных, рассматривается возможность таких эффектов и для человека. Доза излучения, приводящая к удвоению естественного уровня спонтанных мутаций (удваивающая доза), по оценкам составила порядка 1 Гр. По всей видимости, облучение гонад родителей даже в высоких дозах не приводило к врожденным дефектам потомков. Врожденные дефекты действительно не наблюдались при высоких дозах (1–6 Гр), применяемых с попыткой повышения рождаемости (Kaplan, 1959; Lushbaugh and Ricks, 1972), после лечения болезни Ходжкина (Horning et al., 1981) и даже при введении радиоактивных веществ в организм человека с целью стерилизации (Jasox, 1939).

В 1996 году Cardis с соавт. оценила потенциальные наследственные эффекты у населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Оценка фонового риска наследственных заболеваний составила порядка 7,5%. Оценки радиационно-обусловленного избытка заболеваемости составили 0,03% для ликвидаторов последствий аварии, 0,01% для населения, эвакуированного из 30-км зоны, 0,03% для населения зоны наблюдения и <0,001% для населения, проживающего на незагрязненных территориях. Такие уровни являются слишком незначительными и не могут быть статистически обнаружены. В отчете НКДАР-2001 в результате пересмотра имеющихся данных были снижены первоначальные оценки факторов риска возможных наследственных заболеваний. По этой причине современные оценки эффектов от Чернобыльской аварии будут гораздо ниже. На основе этих результатов Комитетом был сделан вывод об отсутствии наблюдаемых радиационно-индуцированных врожденных дефектов и пороков развития в облученных популяциях человека (UNSCEAR 2001).

В отчете НКДАР-2001 (UNSCEAR 2001) также обсуждались возможные генетические эффекты, связанные с аварией на Чернобыльской АЭС. В исследовании Czeizel et al. (1991) приведены данные об отсутствии повышения синдрома Дауна в Венгрии после аварии на Чернобыльской АЭС, однако, в исследовании Sperling et al. (1994) приводятся данные о группе из 12 случаев в Западном Берлине (в сравнении с ожидаемыми 2–3 случаями) через 9 месяцев после аварии. Результаты исследования Burkart et al. (1997) также свидетельствовали о повышении частоты синдрома Дауна в Северной Баварии. В двух последних случаях уровни радиационного воздействия были крайне низкими, а в исследовании Burkart указано, что биологические данные свидетельствуют против Чернобыля как правдоподобной причины. В исследовании DeWals et al. (1988) приводятся данные о хромосомных нарушениях, включая синдром Дауна, в Европе, однако увеличения после мая 1986 года не наблюдалось.

#### ***Отрицательные репродуктивные последствия внутриутробного облучения***

В исследовании Schull et al (1981) изучались другие типы отрицательных репродуктивных эффектов в результате облучения родителей в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку. Результаты исследования были разделены на следующие категории: 1) неблагоприятные исходы: частота беременностей, завершающихся рождением ребенка с чрезвычайными нарушениями развития, мертворожденным или новорожденным, умершим в течение первого месяца жизни; 2) детская выживаемость; 3) соотношение полов; и 4) общие навыки детей, родители которых подверглись облучению вблизи места взрыва. Результаты исследования не свидетельствовали о статистически значимых радиационных эффектах в результате облучения родителей до зачатия ребенка.

В 2003 году МКРЗ опубликовала обзор биологических эффектов внутриутробного облучения эмбриона и плода (ICRP, 2003). Основным выводом обзора заключался в следующем: в пред-имплантационный период (0–10 дней после зачатия) основным эффектом является смертность эмбриона, а облучение плода/эмбриона в дозах порядка

0,5 Гр и ниже может привести к его смертности на определенных радиочувствительных этапах. Эти данные получены из опытов на животных, однако нет оснований полагать наличие значительного риска для здоровья, проявляющегося после рождения ребенка. Кроме того, риск возникновения рака и врожденных пороков развития в предимплантационном периоде мало вероятен. Риск врожденных пороков развития является максимальным в период основного органогенеза (3–7 недель после зачатия), который характеризуется пороговым значением дозы облучения плода около 0,1 Гр для излучений с низкой ЛПЭ. Из этого утверждается, что при низких дозах облучения возникновение врожденных пороков развития можно не принимать во внимание. Риск снижения показателя умственного развития (IQ) после облучения в наиболее чувствительном периоде (8–15 недель после зачатия) наилучшим образом описывается коэффициентом снижения, составляющим около 30 баллов/Гр (для острого облучения). Пороговое значение дозы облучения, приводящего к значительной задержке умственного развития, составляет около 0,3 Гр. Предполагается, что номинальное значение коэффициента риска раковой смертности в результате внутриутробного облучения, как максимум в несколько раз выше, чем в популяции в целом.

Летальные радиационные эффекты у человека в последний период внутриутробного развития изучались очень мало. В исследовании Harris (1932) изучались эффекты у 138 женщин, облученных рентгеновскими лучами с максимальным напряжением на рентгеновской трубке до 200 кВ в дозах около 5 Гр в период от 6 до 18 недель беременности (Harris, 1932). Облучение в такой дозе было достаточным для прекращения развития плода через 2 недели и привело к прерыванию беременности у 129 из 138 женщин в течение 4 недель. В аналогичном исследовании (Mayer et al. 1936) прерывание беременности у большинства женщин было вызвано острым облучением в дозах 3,6 Гр. Некоторые летальные эффекты внутриутробного облучения наблюдались в когорте лиц, переживших бомбардировки городов Хиросима и Нагасаки (Yamazaki, Wright, and Wright, 1954a; 1954b). Из 30 беременных женщин с признаками острой лучевой болезни у 7 женщин (23%) беременность закончилась внутриутробной смертью плода и у 6 женщин (20%) – смертью новорожденного ребенка или младенца. Среди 68 женщин, находившихся на том же расстоянии от эпицентра взрыва, но без признаков острой лучевой болезни, младенческая смертность составила 10%. Однако, этот показатель лишь незначительно превышал внутриутробную смертность в контрольной группе (6%).

В публикации Little (1993) приводится обширный обзор всех чернобыльских исследований, связанных с изучением врожденных пороков развития и отрицательных репродуктивных исходов. В результате обзора были сделаны следующие выводы 1) отдельные сообщения о синдроме Дауна не подтверждены результатами крупных Европейских исследований, 2) не наблюдается очевидных изменений врожденных пороков развития на Украине и в Беларуси, 3) отсутствуют непротиворечивые данные по другим измеримым неблагоприятным исходам беременности (выкидыши, перинатальная смертность, низкий вес новорожденных, смещение в соотношении полов), 4) наблюдалось увеличение косвенных эффектов, например, связанные со страхом частота выкидышей и низкая рождаемость, и 5) отсутствуют данные по исходам беременности у женщин, беременных на момент эвакуации из 30-км зоны.

## **Современное состояние проблемы**

### ***Фертильность***

Несмотря на то, что снижение рождаемости в трех пострадавших республиках было отнесено к эффектам аварии на Чернобыльской АЭС, данные о дозовой зависимости

эффектов или радиобиологических механизмах отсутствуют. Экспертная группа не располагает опубликованной или официальной информацией по этому вопросу. Тем не менее, как будет обсуждаться далее, облучение гонад родителей для большинства облученных является недостаточным для снижения репродуктивной функции. Исключением могут быть лица, перенесшие острую лучевую болезнь.

### ***Рождаемость***

Рождаемость на Украине снижается в течение длительного времени, и в настоящее время уровень рождаемости составляет менее 500 тыс. новорожденных в год по сравнению с 800 тыс. новорожденных в 1976 году. Для сравнения, с начала 1990 годов общая рождаемость на Украине снизилась на 30%. Рождаемость в регионах, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, примерно равна средней по Украине.

Наблюдается постоянное снижение показателей рождаемости с 12,1 живых новорожденных на 1000 населения в 1991 году до 7,8 на 1000 населения в начале 2001 года. Снижение рождаемости у женщин, возможно, является результатом добровольных медицинских аборт, осуществляемых из-за беспокойства матери. В 2000 году зафиксировано 113 случаев абортов на 100 живых новорожденных, и этот показатель продолжает расти. Рождаемость в западных регионах Украины составляет 10,0–11,9 новорожденных на 1000 населения, однако, в восточных регионах, в Крыму и Киеве около 6,1–6,5 детей на 1000 населения (Bobylyova, 2001; EUROHIS, 2000). Экспертная группа не располагала данными по рождаемости в Беларуси и России.

### ***Мертворождаемость и беременность с родовыми осложнениями***

Как сообщается, в целом, в загрязненных и незагрязненных областях Украины мертворождаемость снижалась со временем, а количество беременностей с осложнениями и врожденными пороками оставалось повышенным. Вопросы, связанные с врожденными пороками развития, обсуждаются в следующем разделе. Несмотря на то, что экспертной группе предоставили опубликованную информацию, данные в целом носили описательный характер и характеризовали процентные изменения без указания периода времени или числа изученных групп. В связи с этим, экспертная группа не смогла оценить имеющиеся данные и сформулировать определенные выводы.

### ***Врожденные пороки и синдром Дауна***

В настоящее время в Беларуси проводится исследование (Lazjuk et.al. 1999; 2003) по сопоставлению до- и послечернобыльских данных по частоте врожденных пороков развития у абортированных плодов и новорожденных. В исследовании анализируются следующие показатели: 1) анэнцефалия, 2) расщелина позвоночника, 3) расщелина верхней губы и/или неба, 4) полидактилия, 5) дефекты уменьшения конечностей, 6) пищеводная атрезия/стеноз, 7) неперфорированный анус/анальный стеноз, 8) группа множественных врожденных пороков и 9) синдром Дауна. Результаты исследования приведены на рис. 3. Как видно из рис. 3, наблюдается медленное, но устойчивое увеличение врожденных пороков на территориях с низкими и высокими уровнями радиоактивного загрязнения, однако оно не зависит от дозы облучения. В период с 1983 по 1999 гг. зарегистрировано 12167 врожденных пороков развития у абортусов и новорожденных. Фактически, на территориях с высокими уровнями радиоактивного загрязнения зарегистрировано статистически значимо меньшее число врожденных пороков по сравнению с территориями с низкими уровнями загрязнения: значение RR составило 0,88 (95% ДИ=0,84 – 0,91).

Кроме того, результаты исследования указывали на повышение частоты зарегистрированных пороков развития, начиная с доаварийного периода до 1994 года, после чего тренд стабилизировался. Причина такого повышения остается неясной, однако, оно не представляется напрямую обусловленным радиационным воздействием. Эти же авторы проводили ретроспективное исследование среди новорожденных Беларуси, подвергшихся облучению во время внутриутробного развития, которым проводили измерения обхвата головы. Результаты свидетельствовали о более низких значениях окружности головы в облученной группе. Стоит повторить, что причины таких результатов являются неопределенными, и сами авторы указывали на необходимость проведения дальнейших исследований.

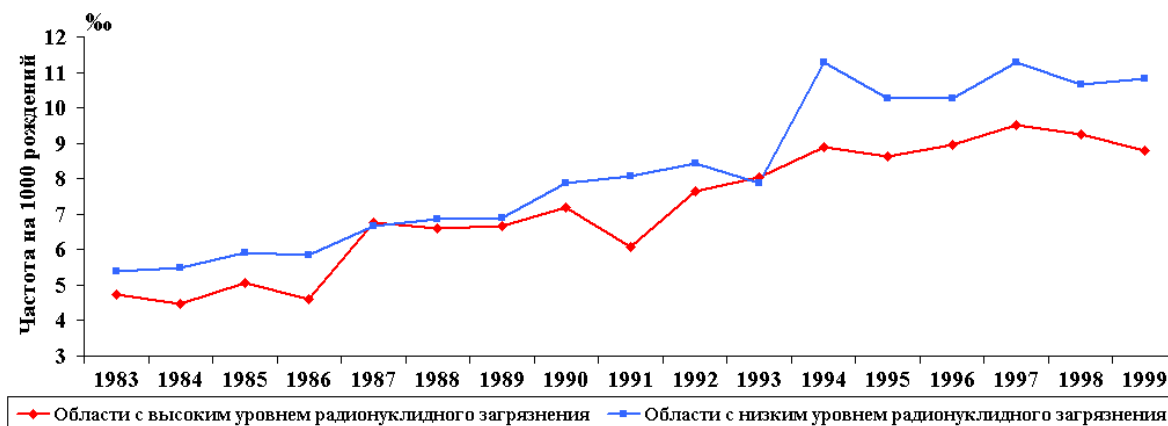


Рис. 3. Преобладание 9 признаков врожденных пороков развития у новорожденных в четырех областях с низкими (кривая голубого цвета) и высокими (кривая красного цвета) уровнями радиоактивного загрязнения территорий (Lazjuk et al., 1999)

В России и Украине проводится государственный мониторинг зарегистрированных пороков развития, однако, доступны только немногочисленные опубликованные материалы, а данные опубликованных работ, как правило, противоречивы. В исследовании, проведенном на Украине (Fedoryshyn et al. 2002), обнаружено статистически значимое повышение частоты врожденных пороков развития на загрязненных территориях (Житомир) по сравнению с контрольными территориями (Львов), однако, по признанию авторов, эта величина «находится в пределах спонтанной вариабельности». Анализ хорошо распознаваемых и регистрируемых «модельных» пороков развития выявил отсутствие статистически значимых различий (32,4±17,9 на 10.000 новорожденных для загрязненных территорий и 26,6±7,2 для контрольных территорий).

Информация о врожденных дефектах и наследственных заболеваниях среди потомства родителей, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, включена в Государственную систему медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины. На практике, в случае рождения ребенка с врожденными пороками развития или наследственным заболеванием/синдромом акушерка или педиатр заполняют специальную регистрационную форму. Аномалии конечностей (например, полидактилия) являются наиболее часто обнаруживаемыми у детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС (по материалам, представленным на третьей международной конференции «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований» [Kiev, 2001]). Однако, эта информация должна быть использована с осторожностью, так как для подтверждения этих данных необходимо проведение дальнейших аналитических исследований.



Результаты исследования, проведенного в Беларуси, свидетельствовали о повышении синдрома Дауна у детей, зачатых в период высокого радиационного воздействия (Zatsepin et al., 2004) (рис. 4). Как следует из рис. 4, максимальная частота синдрома Дауна наблюдалась в январе 1987 года. Однако в целом, не наблюдается тенденции в повышении заболеваемости синдромом Дауна ни после аварии на Чернобыльской АЭС, ни по сравнению с доаварийными уровнями.

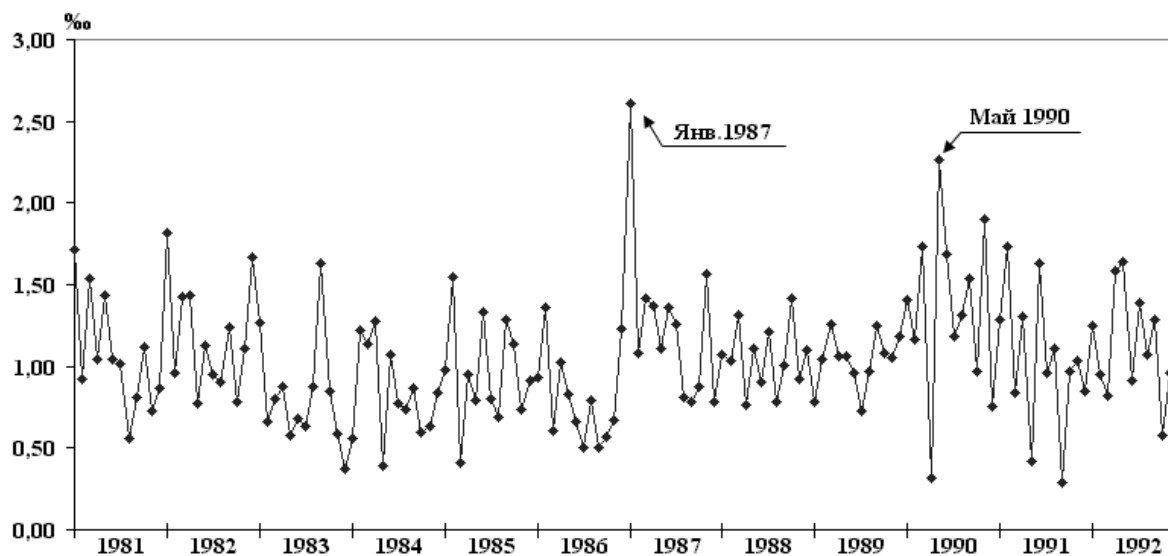


Рис. 4. Ежемесячная распространенность синдрома Дауна у новорожденных в Беларуси в период с 1981 по 1992 (n=1961) (Zatsepin et al., 2004).

#### ***Младенческая смертность.***

Для описания младенческой смертности используется несколько определений. Перинатальная смертность – смертность в течение первых 7 дней жизни, неонатальная смертность – смертность в течение первых 27 дней жизни и младенческая смертность – смертность в течение первого года жизни. Показатель младенческой смертности представляет собой отношение числа новорожденных, умерших в течение первого года жизни, к числу живых новорожденных, рожденных в течение года, и обычно приводится на 1000 живых новорожденных.

В рамках программы «Франко-немецкая инициатива для Чернобыля», проведенной в 2000-2003 гг., изучалось изменение младенческой смертности на загрязненных территориях Житомирской и Киевской областей Украины и в наиболее загрязненных районах этих областей (5 районов в каждой области) по сравнению с показателями Полтавской области, не подвергшейся радиоактивному загрязнению (Bebeshko, 2004). В исследовании использовались данные государственной статистики и следующие дозиметрические оценки: доза облучения щитовидной железы, коллективная и эффективная дозы облучения, несмотря на то, что доза облучения щитовидной железы или коллективная доза не имеют отношения к исследованию младенческой смертности. Среднее значение эффективной дозы облучения населения этих районов в период с 1986 по 2000 гг. изменялось от 6,0 мЗв для Полесья до 29,4 мЗв для Лугинского района. Данные национальной статистики приведены на рис. 5-9.

Как видно на рис. 5, до аварии на Чернобыльской АЭС (1981-1985) младенческая смертность на Украине в целом, в Киевской и Житомирской областях (загрязненные области) и в Полтавской области (незагрязненная область) была выше в доаварийный

период. Предпоследняя группа столбцов на рис. 5 демонстрирует данные, полученные для наиболее загрязненных территорий; сопоставление этой группы с другими свидетельствует о более низкой младенческой смертности на наиболее загрязненных территориях по сравнению с другими территориями и контрольной группой в доаварийный период. После аварии наблюдается снижение младенческой смертности на загрязненных и незагрязненных территориях, за исключением территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в наибольшей степени, где наблюдалось увеличение (статистически незначимое) младенческой смертности после аварии.

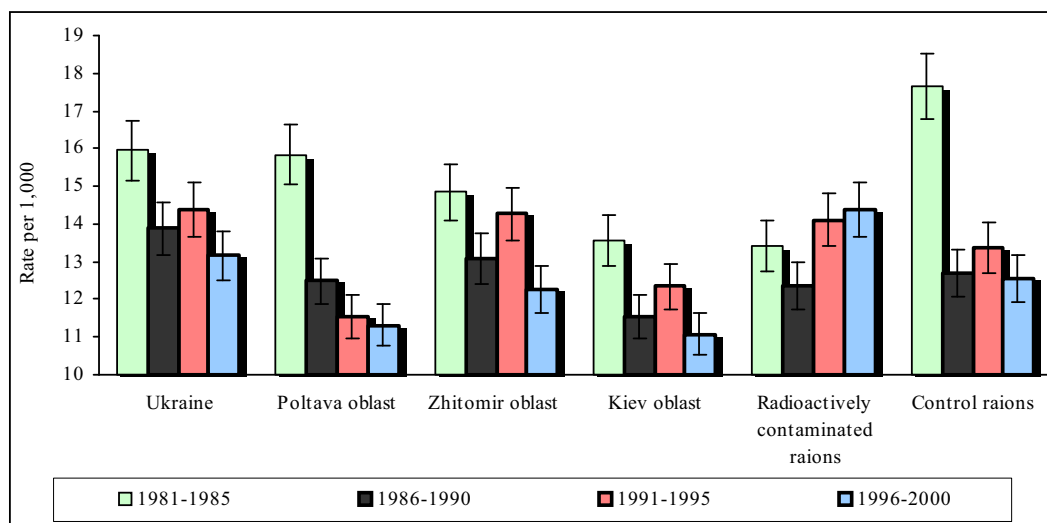


Рис. 5. Младенческая смертность на 1000 живых новорожденных (95% ДИ) на Украине в различные периоды времени.

На рис. 6 представлена аналогичная информация, как и на рис. 5, по областям и Украине в целом, однако данные представлены по каждому году, а не сгруппированы в многолетние периоды. Данные повторно свидетельствуют о тенденции к снижению младенческой смертности на Украине в целом и в отдельных областях.

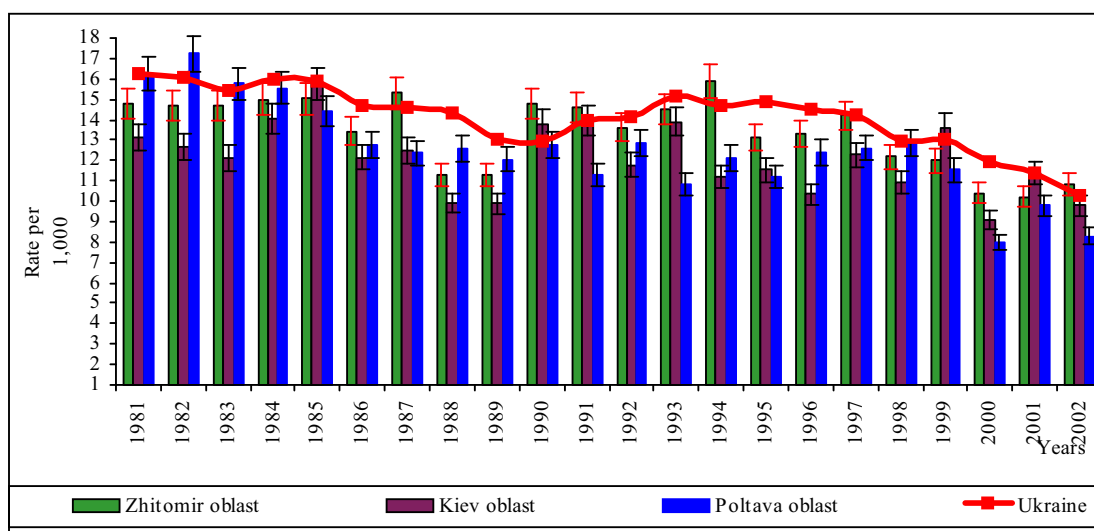


Рис. 6. Динамика младенческой смертности на 1000 живых новорожденных (95% ДИ) в рассматриваемых областях и на Украине в целом в период 1981-2002 гг.

На рис. 7 представлены ежегодные данные по младенческой смертности в наиболее загрязненных районах Киевской области для доаварийного и послеаварийного периодов. Очевидного тренда нет, но есть значительная вариация ежегодных показателей (возможно в связи с незначительным числом случаев). На рис. 7 также наблюдаются аномальные всплески в Полесском районе в 1996 и 2000 гг по неизвестным причинам.

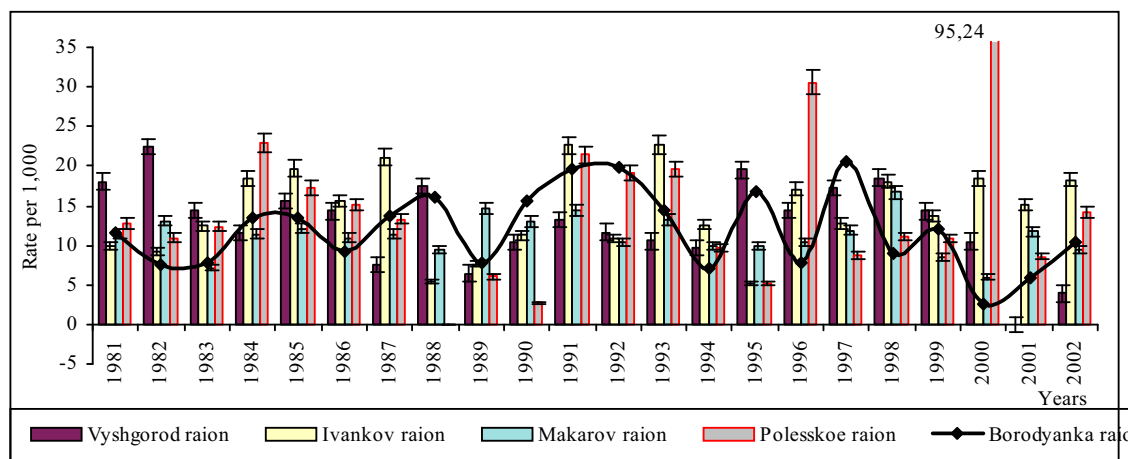


Рис. 7. Динамика младенческой смертности на 1000 живых новорожденных (95% ДИ) в наиболее загрязненных районах Киевской области в период 1981-2002 гг. Следует отметить, что кривой представлены не средние данные, а данные для отдельного района.

На рис. 8 представлены годовые данные для 5 наиболее загрязненных районов Житомирской области. Аналогично, нет очевидного тренда, но выбросы наблюдаются в 1987 и 2001 гг. в Народичском районе. По необъяснимым причинам младенческая смертность в Народичском районе превышает показатели других загрязненных районов в послеаварийный период.

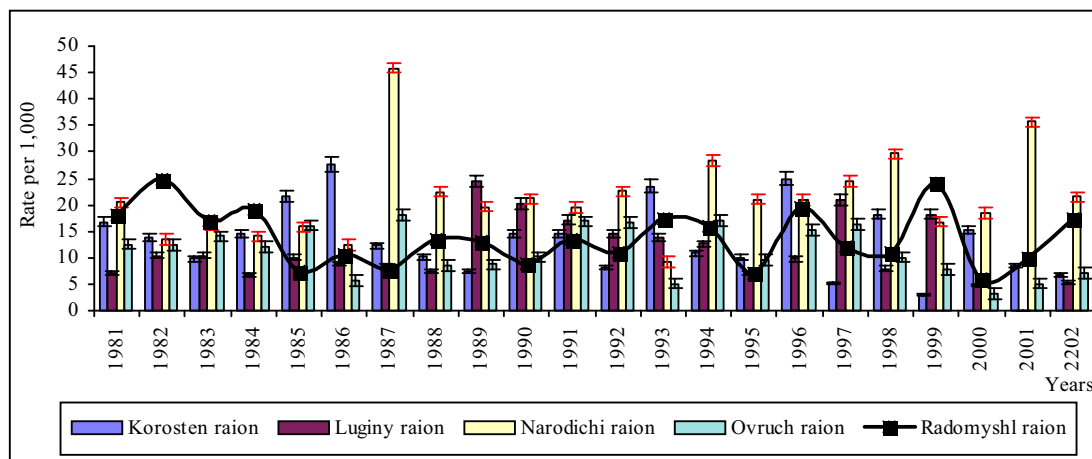


Рис. 8. Динамика младенческой смертности на 1000 живых новорожденных (95% ДИ) в наиболее загрязненных районах Житомирской области в период 1981-2002 гг. Кривая представляет не усредненные данные, а данные для отдельного района.

На рис. 9 представлены ежегодные данные по младенческой смертности для загрязненных и контрольных районов. Наблюдается незначительная тенденция к снижению младенческой смертности на контрольных территориях и незначительная тенденция к повышению младенческой смертности на загрязненных территориях. На рис. 9 видны значительные различия показателей смертности для контрольного и загрязненных районов в 1981 и 1982 гг., которые и определяют наблюдаемые тенденции.

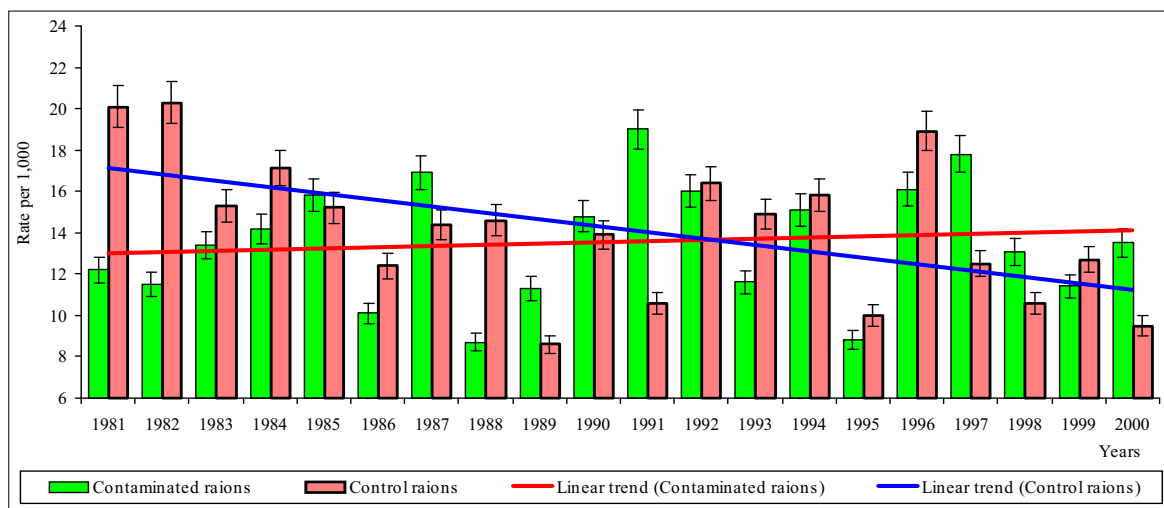


Рис. 9. Динамика младенческой смертности на 1000 живых новорожденных (95% ДИ) в радиоактивно загрязненных и контрольных районах в период 1981-2000 гг.

Без сомнения использование этих данных для доаварийного периода, характеризовавшегося отсутствием радиоактивного загрязнения, не правильно для интерпретации эффектов радиационного воздействия. Если рассматривать данные для 15-летнего периода после аварии, кажущаяся тенденция к увеличению младенческой смертности на загрязненных территориях со временем после аварии исчезает.

### **Состояние здоровья детей и подростков**

В многочисленных сообщениях из Украины, России и Беларуси утверждалось о значительном ухудшении состояния здоровья детей и подростков в результате радиационного воздействия и психологического стресса после аварии на Чернобыльской АЭС. Экспертная группа располагала различными печатными материалами по этой проблеме. Однако информация носила описательный характер и касалась относительных изменений без указания периодов времени, абсолютного числа рассматриваемых параметров и связи с поглощенной дозой. В целом, результаты украинских исследований не свидетельствовали о различиях показателей смертности в облученной и необлученной группе детей (Bobylyova, 2001).

При обследовании, проведенном на Украине, обнаружено, что некоторые подростки, подвергшиеся облучению в детском возрасте, чувствуют себя обреченными и потому проявляют безрассудность в поведении (например, вовлечение в криминальные действия, проституция, употребление алкоголя/наркотиков и т.д.). Это послужило созданию различных программ по охране репродуктивного здоровья, которые включают проведение образовательных программ с привлечением специалистов в области здравоохранения и образования. Такие общественные мероприятия способствуют информированности подростков о сексуальном здоровье, оказывают психологическую

поддержку и поддержку в решении социальных, юридических и индивидуальных вопросов, способствуют созданию индивидуальных или групповых систем поддержки во время беременности и после рождения ребенка (Buzunov, et al., 2003).

### ***Современные исследования***

В настоящее время проводится ряд исследований, направленных на изучение различных аспектов нераковых медицинских последствий у населения, облученного в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Экспертная группа не имела возможности рассмотреть все имеющиеся исследования, однако, в этой главе приводится обзор некоторых из них, связанных с репродуктивным здоровьем. В одном исследовании, проводимом в 2004-2006 гг. Институтом гигиены и медицинской экологии Академии медицинских наук Украины, изучаются показатели спонтанных аборт и врожденных пороков развития. В исследовании, проводимом совместно Научным центром радиационной медицины Украины и медицинской школой Университета г. Нагасаки (Япония), производится сбор данных по дисменорее и менструальным синдромам (Korol and Omelianets, 2004).

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Данные, рассмотренные экспертной группой, не свидетельствуют о снижении репродуктивности мужского и женского населения, непосредственно обусловленного радиационным воздействием. На основе имеющихся научных данных не следует ожидать такие эффекты у населения в связи с низкими уровнями облучения.

Более низкие показатели рождаемости, наблюдаемые для загрязненных территорий, могут быть обусловлены опасением иметь ребенка. Анализ такой ситуации усугубляется наблюдаемой высокой частотой медицинских аборт. Экспертная группа не располагает данными по воспроизводству у ликвидаторов, перенесших острую лучевую болезнь.

С учетом оценок НКДАР-2001 о низкой частоте возникновения наследственных заболеваний и информации, полученной в предыдущих отчетах о медицинских последствиях аварии на Чернобыльской АЭС, не ожидалось регистрируемого повышения наследственных эффектов. После 2000 года не получено никакой дополнительной информации, служившей для изменения этого вывода.

Несмотря на сообщения о повышении частоты врожденных пороков развития до 1994 года, различия показателей для территорий с низкими и высокими уровнями радиоактивного загрязнения отсутствуют. Эти данные не противоречат имеющимся научным данным о наиболее вероятном пороге для возникновения врожденных пороков развития при дозе внутриутробного облучения равной или превышающей 100 мЗв.

Показатели детской смертности в пострадавших странах значительно превышают показатели других стран, однако, на незагрязненных территориях в целом наблюдалось снижение показателя младенческой смертности; менее выраженное снижение наблюдалось и на территориях с высокими уровнями радиоактивного загрязнения. Такие региональные различия могут быть обусловлены различным уровнем медицинского обслуживания.

На основе материала, предоставленного экспертной группе, было достаточно сложно оценить показатели мертворождаемости, осложнений при беременности и родах, а также общего состояния здоровья детей. Как указывалось в некоторых исследованиях умственных и психологических эффектов, многие результаты, касающиеся исследования общего состояния здоровья детей, возможно подвержены систематическим ошибкам. Кроме того, данные, предоставленные экспертной группе, не включали информацию об индивидуальных дозах облучения. По этим причинам, экспертная группа не смогла сделать определенные выводы по рассматриваемым аспектам. Тщательного рассмотрения и обсуждения требуют вопросы психического здоровья лиц, подвергшихся облучению в детском возрасте.

### ***Пробелы в знаниях***

Основные причины высокого уровня младенческой смертности на загрязненных и контрольных территориях до сих пор остаются невыясненными.

Данные по летальным эффектам радиационного воздействия в предимплантационный период получены только на моделях животных и отсутствуют для человека.

Отсутствует опубликованная информация для оценки возможности повышенного риска раковых заболеваний в результате облучения в период внутриутробного развития.

### **Выводы**

С учетом диапазона поглощенных доз облучения, характерного для большинства родителей в период до зачатия ребенка, результаты эпидемиологических исследований в связи с аварией на Чернобыльской АЭС не противоречат имеющимся научным данным. В целом, результаты исследований не свидетельствуют о радиационно-индуцированном повышении частоты врожденных пороков и младенческой смертности.

Начиная с 1986 года, на радиоактивно загрязненных и контрольных территориях наблюдалось незначительное, но устойчивое увеличение частоты зарегистрированных врожденных пороков развития. Такая тенденция возможно не связана с радиационным воздействием, а обусловлена повышением уровня медицинских наблюдений и документирования.

Маловероятно, что облучение взрослых в дозах, характерных после аварии на Чернобыльской АЭС, за исключением лиц, перенесших ОЛБ, оказало влияние на репродуктивность.

Описательный характер информации о мертворождаемости, осложнениях при беременности, полученной после 2000 года, которой располагала экспертная группа, не позволяет сделать определенных заключений о радиационных эффектах. Однако, данные научных исследований в таком диапазоне доз, проведенных до аварии на Чернобыльской АЭС, не дают оснований для радиационно-обусловленных последствий. Более того, экспертная группа не располагала адекватными научными данными, указывающими на такие эффекты.

Показатели младенческой смертности являются высокими для загрязненных и контрольных территорий, особенно в некоторых регионах. Причина такой ситуации до сих пор не выяснена. Анализ показателей младенческой смертности с момента аварии не

выявил очевидных временных трендов, указывающих на непосредственное воздействие радиационного фактора, обуславливающего высокую младенческую смертность.

Несмотря на сообщения о значительном ухудшении состояния здоровья детей, связь с радиационным воздействием не была показана. Возможно, наблюдаемые изменения связаны с повышенным беспокойством населения, увеличением уровня медицинского документирования, ухудшением системы здравоохранения и другими причинами, не связанными с радиационным воздействием. Однако, ограниченность имеющейся информации не позволила сделать определенные выводы в этом направлении. Учитывая другие научные данные, нет оснований ожидать ухудшение состояния здоровья детей в результате облучения их родителей.

## **Рекомендации**

Необходимо определить причины и принять решительные меры к снижению младенческой смертности на загрязненных и незагрязненных территориях трех пострадавших стран. Следует провести тщательный анализ высокой смертности в отдельных районах, таких как Народичкий район.

Хотя маловероятно, что регистры данных репродуктивного здоровья принесут ценную научную информацию о радиационных эффектах, рекомендуется дальнейшая поддержка и улучшение этих регистров для целей здравоохранения.

Оценивание риска отдаленных раковых заболеваний в результате облучения в период внутриутробного развития может быть ценным в случае надежной дозиметрической поддержки таких исследований.

Требуется принятие мер к снижению социально-психологических последствий аварии для детей или людей, облученных в детском возрасте (см. также следующий раздел).

Необходимо информировать и успокоить население по вопросу об отсутствии повышения частоты наследственных заболеваний и врожденных пороков развития в результате аварии.

Необходимо оценить общие превентивные медицинские мероприятия и рассмотреть возможность их расширения для новорожденных и детей, проживающих на загрязненных и незагрязненных территориях.

Не следует поддерживать исследования, носящие описательный характер, которые не дают информации о спонтанных уровнях в популяции, рассматриваемом периоде времени, характеристиках исследуемой когорты и в которых не оцениваются дозовые зависимости эффектов. Следует поощрять исследования, в которых используется подходящий контроль, индивидуальные оценки доз облучения, анализируются и учитываются мешающие факторы и проводится оценивание случаев и анализ результатов с использованием «слепых» методов.

## **Действие на умственное развитие, психологию и состояние центральной нервной системы**

### **Основные сведения**

В связи с аварией на Чернобыльской АЭС в области психического здоровья основной интерес представляют следующие четыре направления: симптомы, связанные со стрессом, воздействие на формирующийся мозг, органические нарушения мозга и частота суицидов у ликвидаторов последствий аварии. У групп населения, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, наблюдались следующие стрессовые симптомы по сравнению с контрольной популяцией: повышенный уровень депрессии и беспокойства (включая посттравматические стрессовые симптомы) и клинически необъяснимые физические симптомы (Viinamaki et al., 1995; Havenaar et al., 1997a; Bromet et al., 2000). В результате исследований обнаружено двойное повышение уровня симптоматических беспокойств у облученного населения и 3-4-кратное повышение частоты сообщений о множественных необъяснимых физических симптомах и субъективных сообщений об ухудшении состояния здоровья (Havenaar et al., 1997b; Allen and Romyantseva, 1995; Bromet et al., 2002).

Такие симптомы у населения носили субклинический характер и не достигали критериев для констатации психических отклонений (Havenaar et al., 1997b). Тем не менее, проявление субклинических симптомов оказывало важное влияние на поведение индивидов в отношении собственного здоровья, выражавшееся в особом отношении к медицинской помощи и рекомендациям по безопасности (Havenaar et al., 1997a; Allen and Romyantseva, 1995). В некоторой степени эти симптомы объяснялись убеждением человека об ухудшении состояния здоровья только в результате аварии, особенно учитывая тот факт, что врачом ставился диагноз «в связи с аварией на Чернобыльской АЭС» (Bromet et al., 2002; Havenaar et al., 2003).

Значительное беспокойство проявлялось в отношении радиационного воздействия на формирующийся мозг плода в момент аварии (Nyagu, Loganovsky, and Loganovskaja, 1998; Igumnov and Drozdovitch, 2000). С одной стороны, минимальные уровни облучения, при которых проявлялась задержка умственного развития у потомства лиц, переживших атомную бомбардировку японских городов, были выше максимальных уровней облучения населения после аварии на Чернобыльской АЭС. С другой стороны, существует распространенное поверье о нарушении функций головного мозга у детей, подвергшихся облучению в результате Чернобыльской аварии. В связи с этим ВОЗ провела международное пилотное исследование повреждения головного мозга у детей, подвергшихся облучению во время внутриутробного развития, однако не обнаружила повышенного уровня умственной отсталости у облученных детей по сравнению с контролем (WHO, 1995b).

Результаты двух современных хорошо разработанных исследований с использованием набора нейропсихологических тестов согласовались с данными отчета ВОЗ и не свидетельствовали о систематических отличиях у детей, облученных внутриутробно (Litcher et al., 2000; Bar Joseph et al., 2004). Интересно отметить, что в исследовании Litcher et al. (2000) 31% матерей эвакуированных детей считали, что их дети имеют проблемы с памятью, по сравнению с 7% в контроле, при этом никаких различий в выполнении нейропсихологических тестов или школьных отметках обнаружено не было. Это указывает на существенную роль восприятия опасности в сообщениях о состоянии умственного и физического здоровья.



Имеются научные данные о радиационно-индуцированных эффектах в головном мозге после радиационной терапии при фракционированном облучении в суммарной дозе порядка 40 Гр. Имеются ограниченные литературные данные по радиационным эффектам у взрослых, подвергшихся однократному облучению в диапазоне доз 1–8 Гр; какое получили некоторые ликвидаторы. Многократные сообщения украинских и российских исследователей предполагали наличие когнитивных расстройств, изменений в электроэнцефалограмме, шизофрении, слабоумия, признаков органического нарушения функций головного мозга, изменений результатов сканирования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) у ликвидаторов, облученных в высоких дозах (Loganovsky and Loganovskaja, 2000). К сожалению результаты этих исследований не были подтверждены результатами независимых исследований, кроме того, в сообщениях не продемонстрированы биологические основы взаимосвязи эффектов с радиационным воздействием.

В исследовании Rahu et al. (1997) сообщается о суициде как лидирующей причине смертности среди эстонских ликвидаторов. В Литве стандартизованная по возрасту смертность от суицидов была выше у ликвидаторов последствий аварии по сравнению с населением (Kesminiene, Kurtinaitis, and Rimdeika, 1997). Методы регистрации причин смертности в группе литовских ликвидаторов существенно отличались от таковых для населения, делая сопоставление с показателями для населения проблематичным. Однако, в Эстонии, причины смертности были получены из актов о смерти, содержащихся в статистическом управлении Эстонии, а показатели смертности для ликвидаторов и населения рассчитаны по одной методике. Результаты этих исследований не были пока воспроизведены для ликвидаторов других стран.

В целом, результаты исследований психологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС согласовались с результатами исследований других радиационных ситуаций, например исследований когорты лиц, переживших атомные бомбардировки японских городов Хиросимы и Нагасаки, радиационной аварии в Три Майл Айленде, других ситуаций с воздействием нейро-токсических веществ на рабочем месте или загрязнением окружающей среды токсическими веществами (Yamada, Kodama, and Wong, 1991). Тем не менее, обстановка, в которой произошла авария на Чернобыльской АЭС, усугубляет интерпретацию полученных результатов в связи с серией событий, спровоцированных аварией, стрессом до и после аварии и культурными особенностями выражения душевных страданий. Дополнительно, пострадавшему населению было официально навязано клеймо «жертвы Чернобыля», которое часто воспринимало эту роль как «инвалидов» или калек. Известно, что если ситуация воспринимается в реальных масштабах, то она характеризуется реальными последствиями. Таким образом, население воспринимало себя не как «переживших аварию», а как «жертвы аварии», проявляло слабость и нежелание управлять своим будущим.

## **Современное состояние проблемы**

### ***Популяционные исследования***

Национальный институт здоровья США финансирует проводимое в настоящее время исследование, направленное на изучение состояния психического и физического здоровья в когорте 18-19-летних, подвергшихся облучению во время внутриутробного развития или в первые 15 месяцев жизни, бывших в возрасте 11 лет на момент первого обследования. В исследовании рассматриваются вопросы влияния первичного восприятия аварии на риск возможных психических расстройств и проводится анализ различий между группой 18-летних облученных подростков и их матерей с двумя контрольными группами: начальной

контрольной группой одноклассников в Киеве и новой популяционной контрольной группой из других незагрязненных городов Украины.

### ***Предпринимаемые меры***

Первые исследования состояния умственного здоровья облученных лиц были начаты в рамках датского гуманитарного проекта. В Гомеле, областном центре одной из наиболее загрязненных областей Беларуси, был учрежден медицинский информационный центр. Центр оказывает информационную поддержку населению, особенно, авторитетным лицам общества, например врачам и учителям. Центр также проводит социально-психологические консультации и периодически проводит просветительские мероприятия (Nijenhuis et al., 1995). Иные усилия были предприняты Организацией Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО). В тесном сотрудничестве с органами местного самоуправления, органами государственной власти и общественными организациями на территории Украины, Беларуси и России были организованы девять общественных центров по социальной и психологической реабилитации. Центры расположены в городах с большой численностью эвакуированного населения и ликвидаторов последствий аварии (Becker, 2002). Работа центров направлена на развитие общества и связана с проведением мероприятий для людей различного возраста, включающих индивидуальное или семейное консультирование, работу групп поддержки, ежедневный присмотр, игровую терапию, арт-терапию, проведение семинаров и классов, оказание информационных услуг, радиоэкологическое образование. Тысячи людей воспользовались услугами центров с начала их открытия в 1993-1994 гг. (Becker, 2002). Эти программы являются лишь примером усилий, предпринятых на региональном, государственном и международном уровне, для оказания психологической поддержки населению пострадавших стран.

### **Экспертная оценка**

#### ***Согласованное мнение экспертов***

Влияние Чернобыля на состояние психического здоровья в настоящий момент является самой большой проблемой здравоохранения, порожденной этой аварией. Величина и масштабы аварии, численность пострадавшего населения и долговременные последствия позволяют классифицировать аварию как крупнейшую промышленную катастрофу за всю историю человечества. Авария спровоцировала комплекс событий и трудностей, связанных с массовым переселением, потерей экономической стабильности, долговременной опасностью для здоровья населения настоящего и, возможно, будущих поколений, привела к обострению чувства разложения и снижению чувства физической и эмоциональной гармонии. Возможно, уже никогда не разделить стрессорных факторов, связанных с аварией и событиями, происходившими в то время, включая распад бывшего Советского Союза. Однако, высокий уровень беспокойства и сообщений о клинически необъяснимых физических симптомах наблюдается и по сей день. Исследования выявили необходимость изучения роли воспринимаемой угрозы в эпидемиологических исследованиях состояния здоровья.

#### ***Пробелы в знаниях***

Только в нескольких исследованиях изучалось физическое и психическое здоровье лиц в целом. Крупномасштабные когортные исследования раковых заболеваний, возможно, обладают возможностью совместного изучения этих медицинских вопросов.

Необходимо проведение исследований среди ликвидаторов, подвергшихся высоким уровням облучения, с целью подтверждения сообщений российских и

украинских исследователей, свидетельствующих об умственных и психологических расстройствах, а также с целью расширения знаний о посттравматическом стрессе, алкоголизме и нетрудоспособности как последствиях Чернобыльской аварии.

Необходимо проведение всестороннего несмещенного когортного исследования с требуемой статистической силой в группе лиц, облученных в период внутриутробного развития или в раннем возрасте, с целью определения их способности действовать как молодые взрослые и с целью обнаружения потенциальных психосоциальных или профессиональных расстройств.

Группа эвакуированных подростков характеризуется потенциально высоким риском психиатрических, психосоциальных и реальных трудностей в связи с выселением в эмоционально восприимчивый период их жизни и клейменем как «облученных». Всеобъемлющее когортное исследование этой группы лиц с целью определения их опыта преодоления возникшего стресса, не проводились.

Необходимо проведение активного исследования с целью определения наилучшего подхода к снижению уровня обеспокоенности у пострадавшего населения. Национальный опрос о состоянии психического здоровья на Украине при поддержке ВОЗ выявил, что люди с проблемами психологического плана обращаются за помощью к терапевтам, которые не обладают психиатрическими навыками.

## **Выводы**

Авария оказала серьезное влияние на психическое здоровье и благосостояние населения. Однако, важно отметить, что это влияние в основном проявилось на субклиническом уровне. Несмотря на то, что эмпирические исследования не поддерживают точки зрения, что обеспокоенность общества имеет общие признаки с клиническими психическими расстройствами, такими как фобия или психоз, катастрофа имела психологический эффект, который не ограничивался только психическими медицинскими расстройствами. Эта проблема пускает корни и в другие области, связанные с субъективным самочувствием и поведением человека в отношении здоровья, особенно в отношении репродуктивного здоровья, его отношения к медицинской помощи и уровнем доверия органам власти. Кроме того, это может оказывать влияние на готовность человека принимать рекомендации по безопасности, выпускаемыми органами власти.

Авария на Чернобыльской АЭС ясно продемонстрировала основную роль информации и средств ее передачи после радиационного или токсикологического инцидента (Besker, 2004). В Западных странах мероприятия, имеющие отношение к ядерной промышленности, также характеризовались тенденцией к сокрытию и секретности. Чернобыльский опыт привел к осознанию среди органов гражданской обороны и здравоохранения, что своевременное распространение точной информации людьми, которые обладают авторитетом и доверием общества, чрезвычайно важно.

## Рекомендации

В свете сложной природы стрессовых факторов, оказавших влияние на облученное население и выявления в рамках осмотра, предпринятого ВОЗ, высокой распространенности психиатрических и ценностных расстройств, рекомендуется проведение политики в области психического здоровья, которая не ограничивается только проблемами, связанными с Чернобылем .

Необходимо проведение исследования радиационно-индуцированного воздействия на головной мозг у ликвидаторов последствий аварии, подвергшихся максимальному облучению, с анализом корреляции с патологическими характеристиками, если возможно.

При проведении эпидемиологических исследований необходимо принимать любые усилия для учета восприятия людьми опасностей для их здоровья.

Оказание медицинской помощи должно проводиться не в рамках учреждений, а на базе центров первичной медицинской помощи (WHO, 2001), которые обеспечивают менее социально-нагруженный и более экономически эффективный путь управления вопросами психического здоровья.

Необходимо увеличение продолжительности курсов психического здоровья в рамках образовательных программ или курсов повышения квалификации врачей и медсестер, а также продолжение регулярных учебных программ на рабочих местах, особенно для распознавания и управления общими проблемами психического здоровья, алкоголизма и клинически необъяснимых физических симптомов.

Необходимо предпринять новые усилия к общению по вопросам риска с предоставлением населению и профессионалам точной информации о физических и психологических последствиях аварии на здоровье.

Любые новые клинические или эпидемиологические исследования должны проводиться совместно по пути, открытому и понятному не только исследователям различных стран, но и населению под риском.

## СМЕРТНОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

### Основные сведения

Вопрос о числе случаев смерти, которые можно или в конечном итоге можно будет отнести на счет Чернобыльской аварии, представляет огромный интерес для научного и политического общества, а также для населения и средств массовой информации. Появлялись заявления о десятках и даже сотнях тысяч людей, умерших в результате аварии. Ясно, что спустя двадцать лет после аварии значительное число ликвидаторов и населения, проживавшего на загрязненных территориях, умерли от различных причин. Целью этой главы является определение возможного числа смертей, которые можно отнести к радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Для начала поучительно рассмотреть некоторые данные по Беларуси, России и Украине, характеризующие демографическую ситуацию в 2000 году (таблица 9). Для сравнения приведены демографические данные Польши. После распада Советского Союза в 1991 году произошло существенное увеличение смертности от всех причин и значительное снижение средней продолжительности жизни, особенно среди мужского населения трех стран по многим причинам, не связанным с Чернобыльской аварией. В Польше, близкой по географическим и историческим характеристикам стране, показатели смертности и младенческой смертности были ниже, а ожидаемая продолжительность жизни выше, по сравнению с тремя странами. Учитывая быстрый рост смертности в трех пострадавших странах, оценивание вклада радиационного фактора в результате Чернобыльской аварии в общую смертность сопряжено со значительными трудностями.

Таблица 9. Сравнительные демографические данные для Беларуси, России, Украины и Польши\*.

Показатель	Беларусь	Россия	Украина	Польша
Население (млн. чел)	10,3	147	49	39
Возраст				
0-14	19%	18%	18%	19%
15-64	68%	69%	68%	69%
65+	13%	13%	14%	12%
Рождаемость на 1000 нас.	9	9	9	10
Смертность на 1000 нас.	14	15	16	10
Младенческая смертность на 1000 живых новорожденных	15	19	22	10
Ожидаемая продолжительность жизни (при рождении):				
для мужчин	62,6	58,4	66,7	70,6
для женщин	74,3	72,1	72,9	78,7

\* Международная база данных Управления Переписи США ([www.census.gov/ipc/www/idbnew.html](http://www.census.gov/ipc/www/idbnew.html)) и Всемирной Организации Здравоохранения ([www.who.int/countries](http://www.who.int/countries)) на 2000 год.

Число смертей, которые можно отнести к радиационному воздействию в результате Чернобыльской аварии, можно разделить на следующие группы: определенное число смертей у аварийных рабочих в 1986 году от острой лучевой болезни (ОЛБ), а также у лиц, перенесших ОЛБ, в 1987-2004 гг., и намного более неопределенное число смертей среди участников восстановительных работ и людей, проживающих на загрязненных территориях Беларуси, России и Украины, которое представляет собой грубую проекцию над спонтанными уровнями смертности.

Несмотря на то, что число острых смертельных исходов в результате ОЛБ в течение первых месяцев и первого года после аварии является достаточно точным, оценки числа смертей, обусловленных облучением, в последующий 15-летний период характеризуются умеренным диапазоном неопределенностей. Оценки числа будущих смертей намного менее определены, так как они связаны с действием мешающих факторов, включающих конкурирующие причины смертности и обоснованность моделей, применяемых для проекции, для определенных условий облучения. В действительности, реальное число смертей, обусловленных аварией на Чернобыльской АЭС, вряд ли будет известно точно.

### ***Современное состояние проблемы***

#### **Острая и подострая смертность**

Информация о ранних случаях смерти после аварии на Чернобыльской АЭС приведена в отчете НКДАР-2000 (UNSCEAR 2000). Некоторые аварийные рабочие и пожарные, повергшиеся острому облучению всего тела в высоких дозах (от 2 до 20 Гр), умерли в результате острой лучевой болезни (ОЛБ). Смерть произошла в период от одной недели до нескольких месяцев после облучения. Длительные осложнения могли послужить причиной смерти у некоторых лиц, перенесших ОЛБ, в последующие годы. Острая лучевая болезнь первоначально была диагностирована у 237 аварийных рабочих и в последующем была подтверждена у 134 человек в результате тщательного клинического анализа. Из 134 больных, 28 человек умерли от ОЛБ в 1986 году, а в 1987-2004 гг. умерло 19 человек от разных причин. Население, пострадавшее в результате аварии на Чернобыльской АЭС, подверглось облучению в дозах, намного меньших таковых, приводящих к острой лучевой болезни. По этой причине среди населения не наблюдалось острых или подострых смертей, вызванных облучением.

#### **Исследования ликвидаторов последствий аварии**

Число смертей среди ликвидаторов, облученных в диапазоне доз, не приводящих к возникновению симптомов ОЛБ, были оценены по данным Государственных регистров Беларуси, России и Украины, в которых содержится информация как о дозах облучения ликвидаторов, так и о результатах медицинских обследований.

Исследования с использованием сопоставимой по возрасту контрольной группы и анализ дозовых зависимостей проводились только для российских ликвидаторов. Такие исследования важны, т.к. оценивание дозовых зависимостей является наиболее надежным методом обнаружения радиационно-индуцированных медицинских последствий. Однако, обнаружение дозовой зависимости не всегда означает, что радиационное воздействие является прямой причиной смерти человека, подвергшегося облучению, из-за возможного влияния мешающих факторов, таких как интенсивное курение или употребление алкоголя людьми, знающими, что ни подверглись облучению.

Среди 61 тыс. российских ликвидаторов, включенных в исследование, из которых 49 тыс. человек были вовлечены в восстановительные работы в период 1986-1987 гг. и для которых имеются индивидуальные оценки доз внешнего облучения, в период с 1991 по 1998 годы было зарегистрировано 4995 смертей. По данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР) для 192 тыс. российских ликвидаторов, включенных в регистр, стандартизованные отношения показателей смертности (SMR) от всех причин (рис. 10) и от нераковых заболеваний (рис. 11), были ниже, но статистически значимо не отличались от соответствующих показателей для мужского населения России (Ivanov et al., 2001b; 2004a). Эти данные не являются особо неожиданными, т.к. в других облученных популяциях избыточный риск для большинства заболеваний солидным раком не проявляется в течение латентного периода, составляющего 10 и более лет после облучения.

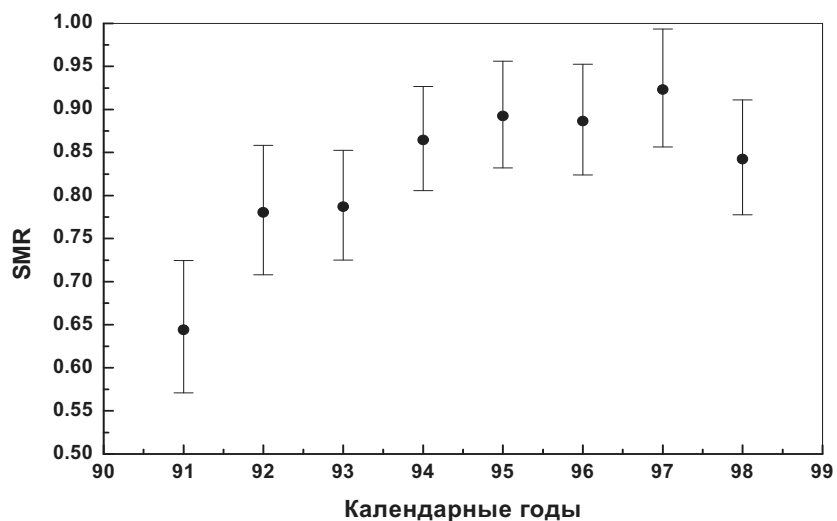


Рис. 10. Стандартизованные отношения смертности от всех причин для российских ликвидаторов в сравнении с мужским населением России в целом в период 1991-1998 гг. (Ivanov et al., 2001b; 2004a).

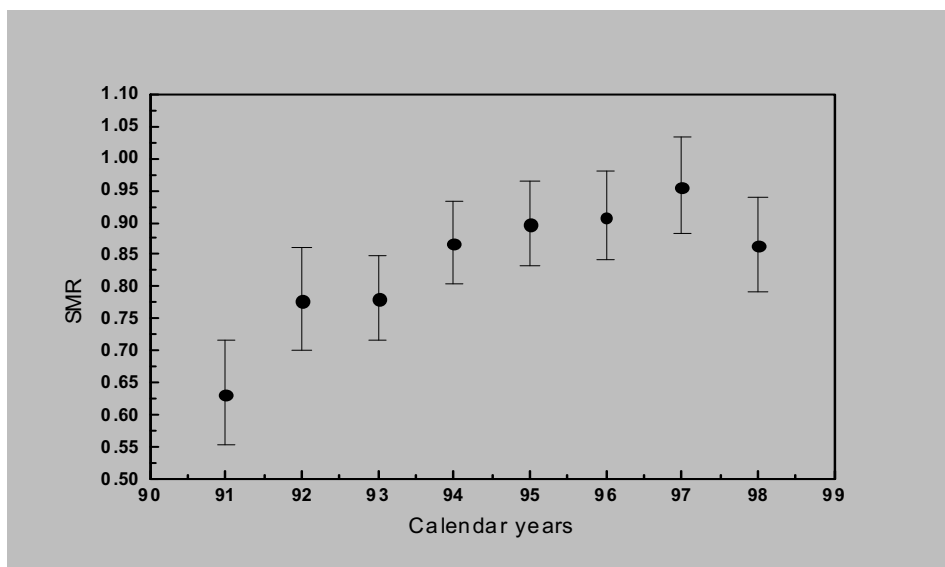


Рис. 11. Стандартизованные отношения смертности от нераковых заболеваний для российских ликвидаторов в сравнении с мужским населением России в целом в период 1991-1998 гг. (Ivanov et al., 2001b; 2004a).

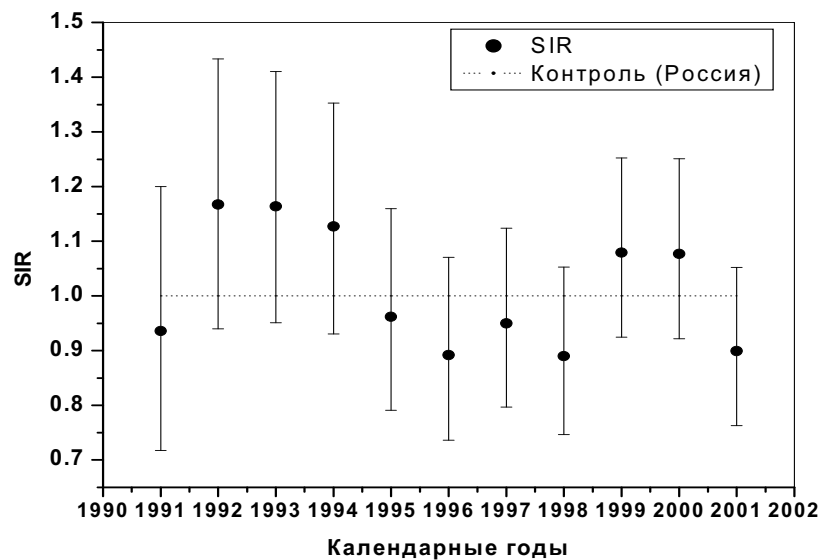


Рис. 12. Стандартизированные отношения заболеваемости солидным раком для российских ликвидаторов (точки со стандартными ошибками) в сравнении с мужским населением России (пунктирная горизонтальная кривая) для периода 1990-2001 гг.

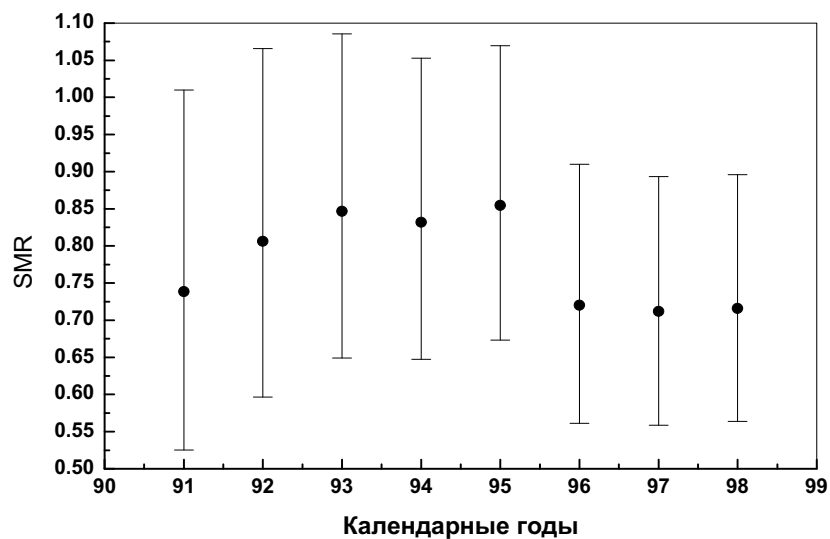


Рис. 13. Стандартизированные отношения смертности от солидного рака для российских ликвидаторов (точки со стандартными ошибками) в сравнении с населением в период 1991-1998 гг.

В последнее время наблюдается некоторое повышение уровней заболеваемости и смертности среди российских ликвидаторов от определенных заболеваний, а именно от лейкоза, солидных раков и, возможно, от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышение смертности от солидного рака характеризуется избыточным относительным риском на 1 Зв (ERR/Зв), равным 2,1 (95% ДИ=1,3 – 2,9). Аналогично наблюдалось повышение смертности от болезней системы кровообращения, для которых оценка ERR/Зв составила 0,5 и характеризовалась широким 95% ДИ=0,2 – 0,9 (Ivanov et al., 2001a; 2001b; 2004a; 2004b).

С учетом среднего значения дозы внешнего облучения рассматриваемой группы ликвидаторов, составляющего 107 мЗв, и оценок избыточного относительного риска на



единичную дозу облучения, приведенных в предыдущем параграфе, может быть оценено число смертей в когорте российских ликвидаторов от солидных раков и заболеваний системы кровообращения, обусловленных радиационным воздействием. В этом случае число смертей от солидных раков и заболеваний системы кровообращения составляет порядка 116 и 100 соответственно (таблица 10) и составляет 4,3% общего числа смертей от всех причин в период 1991-1998 гг., зафиксированных в этой когорте.

В другом исследовании этой же когорты российских ликвидаторов (Ivanov et al., 2001a; 2004c), в которой для 72 тыс. человек имеются индивидуальные оценки доз внешнего облучения, в период 1986-1998 гг. было зарегистрировано 58 случаев лейкоза (категории 204-208 по МКБ-9). Из них, шестнадцать случаев хронического лимфолейкоза были исключены из анализа, в связи с тем, что по данным многочисленных исследований эта форма лейкоза не является радиационно-индуцированным заболеванием. В исследовании была обнаружена статистически значимая дозовая зависимость смертности от лейкоза с  $ERR/Зв = 6,7$  (95% ДИ=0,8 – 23,5).

Таблица 10. Число смертей от основных причин в когорте российских ликвидаторов в период 1991-1998 гг. (Ivanov et al., 2001b; 2004b).

Причины смерти	Онкологические заболевания (солидные раки)	Нераковые заболевания			Всего
		Заболевания системы кровообращения	Травмы и отравления	Другие	
Все случаи	515	1728	1858	894	4995
Обусловленные облучением (среднее и 95% ДИ)	116 (72-161)	100 (33-168)	--	--	216 (105-329)

С учетом среднего значения дозы внешнего облучения рассматриваемой группы ликвидаторов, составляющего 107 мЗв, и оценок избыточного относительного риска на единичную дозу облучения, число случаев лейкоза, обусловленных облучением, составляет 30 ( $42 \times 6,7 \text{ Зв}^{-1} \times 0,107 \text{ Зв}$ ). Согласно современным данным (Ivanov et al., 2004c), смертность от лейкоза составила порядка 80%. С учетом этих данных число смертей от радиационно-индуцированного лейкоза в этой когорте ликвидаторов составляет около 24. Это составляет 57% всех случаев смерти от лейкоза (исключая ХЛЛ) и 0,3% случаев смерти от всех причин в исследуемой когорте ликвидаторов в период 1986-1998 гг.

Таким образом, согласно данным РГМДР, если средняя доза внешнего облучения ликвидаторов составляет 107 мЗв, 4,6% случаев смерти от всех причин в первые 12 лет после аварии на Чернобыльской АЭС были непосредственно или косвенно связаны с радиационно-индуцированными заболеваниями. Среди них, порядка 2,3% смертей были обусловлены солидными раками, около 2,0% заболеваниями системы кровообращения и 0,3% лейкозом. Такая оценка предполагает линейную зависимость риска рака от дозы, включая диапазон малых доз.

Несмотря на статистически значимую связь между смертностью от заболеваний системы кровообращения и дозой облучения, такая зависимость должна интерпретироваться с осторожностью в связи с возможным косвенным влиянием мешающих факторов, таких как стресс, нездоровый образ жизни и др. Оценки числа

радиационно-обусловленных смертей должны рассматриваться как предварительные и требуют дальнейшего анализа в продолжающихся исследованиях с целью более точной количественной оценки. Вопросы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями и отражающие взаимосвязь с радиационным воздействием, более подробно обсуждаются в главе 6.

Оценка смертности, которую можно отнести к Чернобыльскому радиационному воздействию, может быть получена на основе результатов исследования когорты российских ликвидаторов, описанного ранее, путем экстраполяции на всю группу российских ликвидаторов (192 тыс. человек) в предположении одинакового распределения групп по возрасту, полу и дозам облучения. Оценки, полученные в когорте российских ликвидаторов, могут быть использованы для оценки показателей смертности в когортах ликвидаторов Беларуси и Украины (74 тыс. и 291 тыс. человек соответственно) в предположении одинакового распределения групп по основным характеристикам. К сожалению, к настоящему времени такие оценки еще не выполнены.

К настоящему времени анализ смертности среди участников восстановительных работ был проведен до 1998 года. Исходя из данных долговременных эпидемиологических исследований, например когорты лиц, переживших атомную бомбардировку, следует ожидать увеличение радиационно-обусловленной заболеваемости и смертности в течение предстоящих десятилетий. Это особенно касается солидных раков, кроме рака щитовидной железы, поскольку период наблюдений лишь незначительно превышает минимальную продолжительность латентного периода многих раковых заболеваний, составляющую порядка 10 лет. В связи с тем, что риск лейкоза снижается через нескольких десятков лет после облучения, вклад этого заболевания в радиационно-индуцированную заболеваемость и смертность среди ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, возможно, будет снижаться со временем. Учитывая неопределенность значений параметров эпидемиологических моделей, любые прогностические оценки смертности, полученные на основе современных результатов РГМДР, должны выполняться с осторожностью.

### **Исследования населения, проживающего на загрязненных территориях**

К настоящему времени имеется мало рецензированных научных данных, свидетельствующих о повышении над спонтанными уровнями смертности от рака, лейкоза и нераковых заболеваний у населения территорий, загрязненных в результате радиоактивных чернобыльских выпадений. Частичная информация по общей смертности населения загрязненных территорий Украины представлена в таблице 11. По социально-экономическим причинам площадь территории, имеющей статус «радиоактивно-загрязненной», а, следовательно, и численность проживающего на ней населения, была административно расширена в период 1986-1992 гг.

С учетом населения Украины порядка 50 млн. человек и ежегодной смертности около 16,5 на 1000 человек, ожидаемое ежегодное количество смертей на Украине составляет около 825 тыс. Таким образом, число смертей от всех причин среди населения, проживающего на загрязненных территориях, составляет около 3-4% общего числа смертей на Украине за 15-летний период после аварии. Однако, не следует интерпретировать эти случаи смерти как обусловленные радиационным воздействием. Такая информация может быть получена только в результате аналитических эпидемиологических исследований с сопоставимыми по возрасту контрольными группами.

Ежегодный показатель смертности населения, проживающего на загрязненных территориях, составляет около 18,5 на 1000 человек по сравнению с 16,5 на 1000 человек для остального населения Украины. Причина таких различий неясна, однако без знания распределения этих двух групп населения по возрасту и полу нельзя сделать каких-либо заключений. Наблюдаемое увеличение младенческой смертности на загрязненных территориях, возможно, является одной из вероятных причин. Это обсуждается в главе 6. В отчете «Франко-германской инициативы» сообщается, что в загрязненных регионах Украины, проживает меньше долей детей и женщин молодого возраста по сравнению с типичной структурой населения других мест. Кроме того, в загрязненных областях не наблюдалось сопутствующего увеличения перинатальной или ранней неонатальной смертности. Эти вопросы также обсуждаются более подробно в разделе по репродуктивным эффектам (глава 6).

Таблица 11. Численность населения и показатели смертности на загрязненных территориях Украины (Korol and Omelianets, 2004).

Год	Численность населения	Общее число смертей	Смертность на тыс.чел.
1989	102340	1983	18,5
1990	109525	2271	20,7
1991	961179	14434	15,0
1992	1749694	30307	17,3
1993	1812862	33509	18,5
1994	1829341	32943	18,0
1995	1823084	33909	18,6
1996	1850508	34079	18,4
1997	1854671	33878	18,3
1998	1819858	32624	17,9
1999	1790995	32744	18,3
2000	1783092	33338	18,7
2001	1785090	32941	18,5

После аварии на Чернобыльской АЭС проводилось много исследований заболеваемости и смертности от рака щитовидной железы, других солидных раков и лейкоза среди населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях трех пострадавших стран. К настоящему времени обнаружено только статистически значимое повышение заболеваемости в отношении рака щитовидной железы у детей и подростков. Вопросы, связанные с раком щитовидной железы, подробно обсуждаются в главе 3. На рис. 14 представлены данные по заболеваемости солидным раком населения наиболее загрязненных территорий Брянской области в период 1980-1998 гг., которые не свидетельствуют о повышении показателей заболеваемости со временем, прошедшим с момента аварии, по сравнению с данными для населения России в целом.

В период с 1992 по 2000 гг. в Беларуси, России и Украине были диагностированы порядка 4000 случаев рака щитовидной железы у детей и подростков (в возрасте 0–18 лет), из которых порядка 3000 случаев были обнаружены в возрастной группе 0–14 лет. Выживаемость среди 1152 пациентов с раком щитовидной железы, диагностированного у детей Беларуси в период 1986-2002 гг., составила 98,8%. Восемь пациентов умерло в результате прогрессирования рака щитовидной железы, а шесть детей умерло от других причин (Demidchik and Reiners, 2003). Один больной с раком щитовидной железы умер в России (Ivanov et al., 2004c). С учетом высокого избыточного относительного риска рака

щитовидной железы у детей и подростков на единицу дозы ( $ERR/Гр > 10$ ) и высоких уровней облучения щитовидной железы можно оценить, что смертность от рака щитовидной железы в большинстве случаев может быть отнесена на счет радиационного фактора.

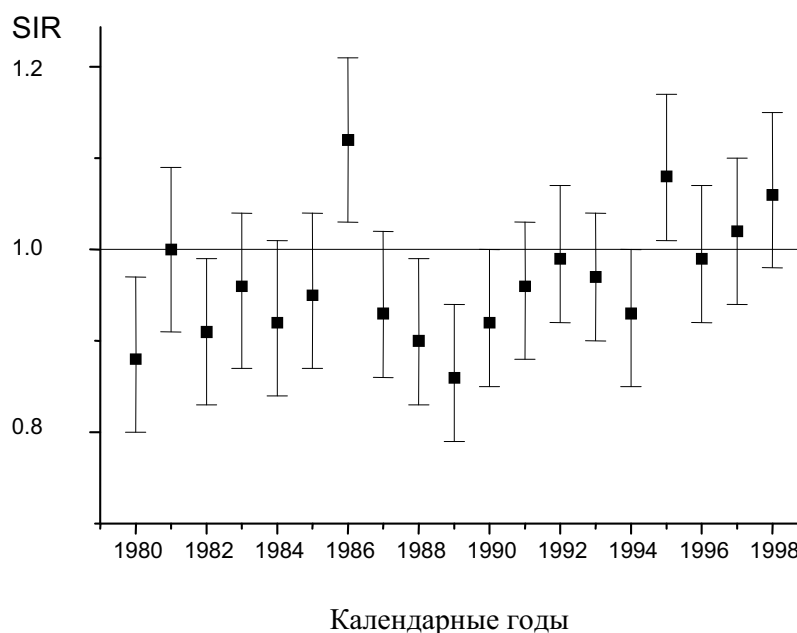


Рис. 14. Стандартизованные отношения заболеваемости всеми формами солидного рака у населения пяти наиболее загрязненных районов Брянской области (данные для мужчин и женщин).

Наиболее вероятно, что основными причинами отсутствия обнаруживаемого радиационно-обусловленного увеличения раковой заболеваемости и смертности населения, за исключением рака щитовидной железы, являются относительно низкие уровни облучения и высокие спонтанные уровни заболеваемости раком (за исключением лейкоза). Например, в Красногорском районе Брянской области России, с наибольшими уровнями радиоактивного загрязнения территории, средняя эффективная доза облучения взрослого населения, накопленная в период 1986–2001, составляет порядка 50 мЗв, тем не менее, в некоторых особенно загрязненных селах этого района средняя накопленная эффективная доза облучения превышает 200 мЗв (Брук, 2002).

В соответствии с современными моделями радиационного риска (ICRP, 1991; UNSCEAR, 2000) облучение в таком диапазоне доз может привести к радиационно-обусловленному повышению заболеваемости и смертности от раковых заболеваний над спонтанным уровнем порядка на 1–1,5% для всего района и на 4–6% в наиболее загрязненных селах. Такое повышение всех раковых заболеваний представляет значительные трудности для обнаружения в современных эпидемиологических исследованиях. В работе Cardis et al. (1996) представлен анализ прогноза случаев смерти от рака для населения, подвергнувшегося облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС, на основе ранних оценок численности населения. Этот анализ проводился с использованием имеющихся коэффициентов риска, оцененных в основном в исследовании когорты лиц, переживших атомные бомбардировки, без учета особенностей облучения популяции (хроническое облучение), различий в спонтанных уровнях онкозаболеваемости и демографических характеристиках населения, подвергнувшегося облучению от Чернобыльской аварии. По этой причине, эти оценки следует рассматривать

как оценки порядка величины или как грубые предварительные оценки для использования в целях планирования в области здравоохранения, а не для точного прогноза реальных случаев. Cardis et al. (1996) пришли к выводу, что оцененный вклад радиационно-обусловленных избыточных случаев смерти от солидных раков и лейкоза в общую смертность от этих заболеваний является малым (Cardis et al. 1996). Для солидных раков он составляет от менее 1% для населения, эвакуированного из 30-км зоны, и населения «загрязненных» территорий за пределами «зоны строгого контроля» до порядка 5% для ликвидаторов, работавших в 1986-1987 гг.

Как показано в таблице 12, пожизненный вклад радиационно-обусловленного лейкоза превышает вклад солидных раков для всех рассматриваемых групп облученных лиц и составляет 2–20%. Прогнозируемое пожизненное избыточное число смертей от раковых заболеваний и лейкоза среди 200 тыс. ликвидаторов, 135 тыс. жителей, эвакуированных из 30-км зоны, и 270 тыс. жителей «зоны строгого контроля» составляет 2200 для ликвидаторов, 160 для эвакуированных и 1600 для жителей «зоны строгого контроля». Пожизненный прогноз общего числа смертей, составляющего 4000 среди около 600 тыс. человек, в наибольшей степени пострадавших в результате аварии, составляет небольшую долю от общего числа случаев раковой смертности от всех причин, которое ожидается в рассматриваемой популяции. Необходимо подчеркнуть, что эта оценка сопряжена со значительными погрешностями, обусловленными лишь примерной применимостью коэффициентов риска и других факторов, перечисленных ранее. При интерпретации полученных результатов должны приниматься во внимание оговорки, приведенные к главе 5 в отношении риска солидных раков в связи с облучением после аварии на Чернобыльской АЭС.

Для населения, проживающего на других загрязненных территориях, численностью более 6 млн. человек, прогнозируемое число смертей составляет порядка 5000 (таблица 12). Эта оценка является особенно неопределенной, т.к. получена исходя из средней дозы у этой группы населения, составляющей 7 мЗв, которая незначительно отличается от уровней облучения от природных источников. Дополнительное облучение в таких уровнях не позволяет выявить радиационно-обусловленные случаи смерти среди случаев смерти от любых других причин. За исключением рака щитовидной железы, прямые эпидемиологические исследования, проводимые в Беларуси, России и Украине с 1986 года, не выявили статистически значимого увеличения радиационно-обусловленной онкологической заболеваемости или смертности.

Несмотря на отсутствие обнаруживаемого увеличения общей смертности от солидного рака, необходимо принимать во внимание имеющиеся данные, что при минимальном латентном периоде порядка 10 лет и среднем латентном периоде порядка 20–25 лет следует ожидать выхода радиационно-индуцированных раков в будущем. Теоретически, при численности популяции достаточной для проведения исследования с необходимой статистической силой могла быть зарегистрирована заболеваемость лейкозом. Однако, к настоящему времени эпидемиологические исследования не обнаружили увеличения лейкоза у облученного населения. В связи с тем, что риск лейкоза снижается через 10 лет после облучения, способность обнаружения лейкоза у облученного населения пострадавших стран постепенно снижается со временем.

### **Экспертная оценка**

Результаты современных исследований заболеваемости и смертности среди ликвидаторов последствий аварии и населения, проживающего на загрязненных территориях Беларуси, России и Украины, не противоречат научным данным и моделям, полученным в других

исследованиях до аварии на Чернобыльской АЭС. Прогноз смертности, выполненный на основе научных данных, полученных для других популяций до аварии на Чернобыльской АЭС, и имеющихся дозиметрических данных, представлен в работе Cardis et al. (1996) для ликвидаторов последствий аварии и населения, проживающего на загрязненных территориях. Оценка вклада радиационно-обусловленного лейкоза в общую смертность от лейкоза, составляющая 79% для первых 10 лет после облучения, хорошо согласуется с оценкой, полученной в этом отчете (57%). Для населения загрязненных территорий прогнозируемая пожизненная доля радиационно-обусловленных случаев смерти от солидных раков составляет порядка 3%. Эта оценка не противоречит результатам исследований, указывающих на отсутствие обнаруживаемого увеличения смертности от солидных раков до 2000 года.

## **Выводы**

Среди 134 аварийных рабочих, вовлеченных в немедленные мероприятия по смягчению последствий аварии на Чернобыльской АЭС, рабочих и пожарных, подвергшихся значительному облучению в течение первых дней после аварии, 28 человек умерло в 1986 году от ОЛБ. В последствии в 1987-2004 гг. умерло 19 человек от разных причин. Среди населения, подвергшегося облучению в результате выпадения радиоактивных осадков, случаи ОЛБ не наблюдались в связи с низкими уровнями радиационного воздействия.

Согласно данным РГМДР, общая смертность среди российских ликвидаторов статистически не отличалась от стандартизованной по полу и возрасту общей смертности населения России. Однако, в современных исследованиях обнаружено увеличение заболеваемости и смертности ликвидаторов от лейкоза, солидных раков и болезней системы кровообращения. Подробное обсуждение заболеваний системы кровообращения приводится в главе 6.

Данные РГМДР показывают, что для российских ликвидаторов 4,6% случаев смерти от всех причин в первые 12 лет после аварии на Чернобыльской АЭС могут быть связаны с радиационно-индуцированными заболеваниями. Среди них, около 2,3% смертей возможно обусловлены солидными раками, 2,0% заболеваниями системы кровообращения и 0,3% лейкозом. Представленные данные должны рассматриваться как предварительные и требуют рецензирования и анализа в дальнейших исследованиях.

Эпидемиологические исследования населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях Беларуси, России и Украины, проводимые начиная с 1986 года, к настоящему времени не выявили убедительных доказательств радиационно-индуцированного увеличения смертности от всех причин и, в частности, от лейкоза, солидных раков (исключая рак щитовидной железы) и других некарковых заболеваний.

В период 1992-2002 гг. в Беларуси, России и Украине диагностировано более 4000 случаев рака щитовидной железы у детей и подростков (0–18 лет). Менее 1% больных умерло от этого заболевания; остальным пациентам было успешно проведено лечение этого ракового заболевания.

Повышенная радиационно-индуцированная заболеваемость и смертность от солидных раков среди ликвидаторов и населения, проживающего на загрязненных территориях, еще можно ожидать в течение ближайших десятилетий, и этот вопрос требует дальнейших исследований до принятия определенных выводов.

В связи с неопределенностью параметров эпидемиологических моделей, прогноз заболеваемости и смертности, основанный на современных постчернобыльских данных, должен выполняться с особой осторожностью. Серьезным препятствием к обнаружению любого радиационного эффекта общей и раковой заболеваемости и смертности является значительное, не связанное с облучением, снижение средней продолжительности жизни, наблюдаемое в трех странах в течение 15-летнего периода времени после аварии.

## **Рекомендации**

Следует содействовать исследованиям ликвидаторов, включая анализ причин смертности, в случае, если в исследовании используются индивидуальные оценки доз облучения и имеется возможность оценивания точности дозиметрических оценок. Как указывалось ранее, эти вопросы могут препятствовать проведению полезных эпидемиологических исследований среди ликвидаторов.

Учитывая отсутствие статистической силы ввиду низких уровней облучения и влияния мешающих факторов от других причин смертности помимо радиационного воздействия, исследования населения или эвакуированных жителей, едва ли смогут принести ценную научную информацию, касающуюся радиационных эффектов. Однако, проведение таких исследований обладает некоторой ценностью для здравоохранения.

Таблица 12. Прогноз спонтанных и избыточных случаев смерти от солидных раков и лейкоза в группах лиц, подвергшихся облучению в результате аварии Чернобыльской АЭС (Cardis et al., 1996).

Группа населения	Численность/ средняя доза	Тип рака	Период	Спонтанное число случаев смерти от рака		Прогноз избыточных случаев смерти от рака		
				Число	Процент	Число	Процент	АФ <sup>а</sup> (%)
Ликвидаторы, 1986-1987 гг.	200 000 100 мЗв	Солидные раки	Пожизненный (95 лет)	41 500	21	2 000	1	5
		Лейкоз	Пожизненный (95 лет)	800	0,4	200	0,1	20
			Первые 10 лет	40	0,02	150	0,08	79
Население, эвакуированное из 30-км зоны	135 000 10 мЗв	Солидные раки	Пожизненный (95 лет)	21 500	16	150	0,1	0,1
		Лейкоз	Пожизненный (95 лет)	500	0,3	10	0,01	2
			Первые 10 лет	65	0,05	5	0,004	7
Население «зоны строгого контроля»	270 000 50 мЗв	Солидные раки	Пожизненный (95 лет)	43 500	16	1 500	0,5	3
		Лейкоз	Пожизненный (95 лет)	1000	0,3	100	0,04	9
			Первые 10 лет	130	0,05	60	0,02	32
Население других «загрязненных» территорий	6 800 000 7 мЗв	Солидные раки	Пожизненный (95 лет)	800 000	16	4 600	0,05	0,6
		Лейкоз	Пожизненный (95 лет)	24 000	0,03	370	0,01	1,5
			Первые 10 лет	3 300	0,05	190	0,003	5,5

<sup>а</sup> Атрибутивная фракция: доля случаев, обусловленная облучением = (избыточное число смертей / общее число смертей от того же заболевания) x 100



## Глава 8

# СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕГИОНЕ, ПОСТРАДАВШЕМ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

### *Основная информация о системе медицинского мониторинга и охраны здоровья*

#### **Основные сведения**

Охрана здоровья после аварии является принципиально важным вопросом. Термин «мониторинг» в отношении облученного населения несет различную смысловую нагрузку в зависимости от контекста. В начальной стадии после радиационного инцидента или аварии требуется проведение измерений с использованием переносных и стационарных дозиметров с целью обнаружения и определения уровней возможного внешнего и внутреннего облучения людей. Проведение таких измерений не должно препятствовать таким мероприятиям, как информирование населения о необходимости дезактивации (принятие душа, смена одежды) и последующего прохождения радиационных измерений, оказание необходимой медицинской помощи.

Дополнительно к проведению мониторинга уровней загрязнения, необходимо определить группы с потенциально высокими дозами внешнего облучения и выделить нуждающихся в оказании неотложной медицинской помощи. Обычно такой отбор проводят по клиническим показаниям, как тошнота, рвота и/или диарея, проявляющимся в первые часы или дни после облучения. Такой тип первичного мониторинга и сортировки облученных лиц по медицинским показаниям был проведен в первые часы после аварии на Чернобыльской АЭС и, безусловно, послужил спасению жизни многих людей. Дополнительное определение лиц с потенциально высокими дозами облучения может быть выполнено путем подсчета кровяных клеток.

В подострой или промежуточной фазе после аварии необходимо провести первичное медицинское оценивание облучившегося населения. Это полезно для определения категорий людей, нуждающихся в определенной медицинской помощи. Как правило, большинство людей подвергаются облучению в диапазоне малых доз, поэтому им не требуется оказание медицинской помощи или проведение долговременных медицинских наблюдений. Этим людям необходимо проинформировать о незначительном риске для здоровья. Вовлечение этой категории лиц в программу долговременного медицинского наблюдения часто может послужить повышению беспокойства. Безотносительно уровней облучения необходимо предоставлять точную и соответствующую информацию об уровнях и потенциальном риске.

Лица, подвергшиеся облучению в диапазоне малых доз, но проявляющие сильное беспокойство, могут обратиться за консультативной помощью. Эти вопросы более подробно обсуждаются в главе 6 о психическом здоровье. Первичный медицинский осмотр может определить потенциально восприимчивые и чувствительные подгруппы, которые требуют дополнительного внимания и обследования.

В восстановительной или отдаленной фазе после аварии может возникнуть вопрос, какие долгосрочные программы медицинской помощи необходимы. Можно ожидать, что долгосрочное медицинское наблюдение может быть затребовано любым человеком, чувствующим, что он подвергся радиационному воздействию. Поэтому любая программа

наблюдения медицинских последствий в облученной популяции должна быть тщательно проработана в отношении целей ее проведения и ожидаемых результатов. Кроме того, длительное медицинское наблюдение означает разные вещи для разных людей. Для целей этого документа рассматриваются следующие три основные категории:

- Первая категория наблюдения лучше всего может быть названа «клинической помощью». Такие наблюдения проводятся для лиц, подвергшихся облучению в высоких дозах, которое привело (или может привести) к возникновению клинически значимых детерминистских эффектов (например, ожоги кожных покровов, катаракта и др.) и которым требуется оказание не только первой медицинской помощи, но и длительное медицинское наблюдение, направленное на наблюдение за состоянием определенных органов или систем.
- Вторая категория наблюдения лучше всего может быть названа «медицинским мониторингом» облученного населения, который направлен на изучение потенциальных негативных последствий для здоровья с целью изменения их исходов. В большинстве облученных популяций медицинский мониторинг главным образом направлен на исследование онкологических заболеваний. В этой категории может быть выделен мониторинг потенциально «чувствительных подгрупп» (например, детей).
- Третья категория наблюдения проводится для «эпидемиологических» целей, связанных с изучением зависимости эффектов от дозы излучения, которые главным образом направлены на получение новых научных знаний и не связаны с прямыми выгодами для вовлеченных в исследование людей.

### **Оказание клинической помощи пациентам с острой лучевой болезнью**

Облучение в высоких дозах может в конечном итоге привести к отдаленным медицинским последствиям, включающим непроходимость кишечника, кожные язвы, гипофункцию щитовидной железы, т.д. Такие клинические исходы являются специфичными для радиационной ситуации и для пациента. Наилучшим подходом в таком случае является анализ индивидуальных доз облучения органов пациента в отношении известных эффектов облучения органов и разработка индивидуальной программы медицинского наблюдения и лечения. Как правило, такой подход применим для людей, подвергшихся острому облучению всего тела в дозах, превышающих 1 Гр, или локальному облучению в дозах, превышающих 5 Гр. В этом отчете не обсуждаются вопросы, касающиеся ведения медицинского лечения ОЛБ, в связи с имеющимся обширным материалом, опубликованным по этой проблеме.

### **Медицинский мониторинг или скрининг**

Для людей, облученных в невысоких дозах (менее 1 Гр), остается открытым вопрос о целесообразности проведения медицинского мониторинга. Термин «медицинский мониторинг» относится к скринингу населения, не обнаруживающего симптомов заболеваний, для обнаружения специфических пре-клинических состояний с целью задержки или предупреждения развития заболевания у рассматриваемых людей.

Реальное или предполагаемое радиационное воздействие само по себе не является достаточной причиной для оправдания программы медицинского мониторинга (Guskova, Gusev, and Mettler, 2001; IOM, 1995; 1999). Решение о правомерности и необходимости программы медицинского мониторинга в рассматриваемой ситуации должно опираться на рассмотрении нескольких факторов, включая тщательный анализ затрат и выгод. В анализе должны быть учтены следующие характеристики: 1) радиационная ситуация

(напр., достоверность облучения, дозы облучения, соотношение облучения и наблюдений во времени); 2) заболевание, представляющее интерес (напр., естественный ход заболевания и распространенность в популяции); 3) характеристики имеющихся методов скрининга (напр., эффективность, чувствительность и специфичность); 4) возможность нанесения вреда при использовании методов; 5) возможность действий в случае положительных результатов скрининга (напр, выгоды и риски при долгосрочном наблюдении); и 6) возможность улучшения клинических выходов в результате вмешательства.

Обоснование для предлагаемой программы скрининга и мониторинга может быть оценено при рассмотрении спонтанных уровней заболеваемости в сопоставлении с избыточным числом случаев, ожидаемых в результате некоторого облучения. Например, если 1000 человек подверглись облучению в дозах, приводящих к увеличению риска развития рака на один случай из тысячи, то может возникнуть один дополнительный случай рака по сравнению со спонтанным уровнем, превышающим 200 случаев рака. В этом случае скрининг всей популяции с целью обнаружения одного дополнительного случая не будет оправданным.

Злокачественные заболевания, для которых в эпидемиологических исследованиях обнаружена связь с предшествующим радиационным воздействием, называются *радиогенными*. С разной степенью определенности к радиогенным ракам относятся: лейкоз (все формы за исключением хронического лимфолейкоза), рак молочной железы у женщин, остеосаркома, рак легкого, желудка, щитовидной железы, пищевода, тонкого кишечника, центральной нервной системы, яичников, кожи за исключением меланомы, и рак слюнных желез. Для некоторых раковых заболеваний (например, неходжкинской лимфомы) повышенный риск не очевиден. Для некоторых других онкологических заболеваний, например, рака шейки матки, матки, поджелудочной железы, множественной миеломы и предстательной железы, недостаточно доказательств о повышенном риске, связанном с радиационным воздействием.

Продолжительность латентного периода между радиационным воздействием и возникновением клинически обнаруживаемого рака определяет план программы скрининга. Например, в случае с чернобыльскими ликвидаторами, большинство которых подверглось облучению в возрасте 20-40 лет, основные раковые заболевания будут проявлять клинические признаки в возрасте пациентов старше 40 лет и в большинстве случаев в возрасте старше 50 лет.

### ***Ежегодные медицинские осмотры***

Начиная с 1922 года, Американская медицинская ассоциация рекомендовала проведение рутинных медицинских осмотров населения с целью обнаружения текущих и предотвращения будущих заболеваний (Dodson, 1925). Применение этого подхода в сочетании с многофазным тестированием не принесло полезных результатов и служило подтверждением уже диагностированных заболеваний. В связи с этим, в 1983 году Американская медицинская ассоциация издала меморандум, отзывающий поддержку стандартных медицинских осмотров взрослых (АМА, 1983). Власти Канады и Австралии сделали аналогичные выводы (Han, 1997). Ежегодные медицинские осмотры людей, не проявляющих симптомов заболеваний (взрослых и детей), в настоящее время не рекомендуются ВОЗ.

### ***Рекомендации по скринингу раковых заболеваний***

В связи с тем, что в популяции, облученной в дозах менее 1 Гр, основным заболеванием, вызывающим озабоченность, является рак, необходимо рассмотреть современные

рекомендации по скринингу рака. Рекомендуемые методы для скрининга рака изменяются со временем в связи с новыми результатами клинических исследований в случайных выборках и развитием технологии. Одним из всеобъемлющих источников современной информации и руководства является отчет Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям (U.S. Preventive Services Task Force, 1996). В отчете приводятся результаты анализа более 50 программ скрининга, однако большинство из них не могли быть рекомендованы по причине неэффективности. Скрининг был рекомендован для рака молочной железы, толстой кишки и шейки матки.

В 2002 году ВОЗ выпустила руководства к скринингу рака в популяциях, не обнаруживающих симптомов заболевания. В руководствах указано, что «проведение скрининга рака молочной железы и рака шейки матки рекомендуется в случае, если скрининг оправдан уровнем заболеваемости раком и имеются необходимые ресурсы для его проведения». ВОЗ также сделала заявление, что «скрининг других раковых заболеваний должен рассматриваться как экспериментальный и в настоящее время не может быть рекомендован для здравоохранения» (WHO, 2002).

### ***Скрининг радиогенных раковых заболеваний в облученной популяции***

К настоящему времени эффективность программ скрининга, позволяющих снизить показатели смертности потенциальных радиогенных раков, показана только в отношении рака молочной железы и, возможно, рака толстой кишки. К настоящему времени отсутствуют данные, подтверждающие возможность раннего обнаружения или снижения смертности от лейкоза путем проведения ежегодного анализа крови в связи с быстрым развитием симптомов заболевания после обнаружения в результате лабораторных тестов. К настоящему времени эффект скрининга рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС не ясен, и по этому вопросу отсутствуют методические рекомендации. Скрининг рака щитовидной железы является уникальным в ситуациях с выбросом радиоактивных изотопов йода в окружающую среду и не необходим в других радиационных ситуациях. К настоящему времени эффективность скрининга в отношении снижения смертности или заболеваемости остается неочевидной. Вероятно, следует продолжать скрининг в соответствующих популяциях до накопления большего количества данных.

Несмотря на то, что цитологический тест *Папаниколау* является доказанным высокоэффективным тестом для раннего обнаружения рака шейки матки и снижения показателей смертности женщин от этого ракового заболевания, связь рака шейки матки с радиационным воздействием сомнительна. По этой причине, данный тест не является целесообразным в случае радиационного облучения. Аналогичная ситуация касается скрининговых тестов в отношении рака предстательной железы.

### ***Точность мониторинга и распространенность заболевания***

Проведение мониторинга неизбежно связано с ошибочно-положительным и ошибочно-отрицательным диагностированием заболевания, что должно быть учтено при планировании программы мониторинга. Ошибочный диагноз в обоих случаях может сопровождаться серьезными медицинскими последствиями. Необходимо учитывать психологические последствия ошибочно-положительных результатов. Распространенность интересующего заболевания в популяции оказывает влияние на точность методов скрининга. Если скрининг применяется в популяции, обнаруживающей симптомы заболевания, распространенность ожидаемого заболевания достаточно высока. Однако, при скрининге в популяции, не обнаруживающей симптомы заболевания, вероятность действительного возникновения заболевания будет низкой. Например, если скрининг проводится в группе из 10.000 человек с распространенностью заболевания 1

случай из 10.000, а метод, использующийся для скрининга, характеризуется 5% ошибочно-положительного диагностирования, в результате проведения скрининга этим методом будет обнаружен 501 положительный результат, из которых 1 случай действительно является заболеванием, а 500 случаев являются ошибочно-положительными результатами (положительный прогноз составит 1/501 или 0,2%). Использование более, чем одного теста сопряжено с еще большим снижением положительного прогноза. Даже если распространенность заболевания в исследуемой группе выше (напр. 1%), положительный прогноз программы скрининга с использованием одного теста повысится только до 16%.

### ***Популяции повышенного риска***

Имеются ситуации с низким риском, когда мониторинг всей популяции не оправдан, но программа мониторинга может быть обоснованной для особых подгрупп. В отношении радиационного воздействия доминирующим фактором, оказывающим влияние на восприимчивость к радиационно-индуцированному раку (например, раку щитовидной железы), является возраст на момент облучения. Другим фактором, определяющим заболеваемость раковыми заболеваниями в результате облучения, является пол; так как риск рака на единицу дозы для женщин несколько выше, чем для мужчин. Таким образом, в группу особого рассмотрения могут быть отнесены дети и беременные женщины на момент облучения.

Существует вопрос об эффективности использования генетических тестов или скрининга для оценки риска в результате радиационного воздействия. В настоящее время генетические тесты/скрининг не распространены широко, и сферы их применения недостаточно очевидны (Wilfond et al., 1997). Генетические тесты в основном применяются для клинического управления в семьях с выявленными унаследованными синдромами рака и в определенных акушерских случаях. В 1996 году Американское общество клинической онкологии (ASCO) выпустило бюллетень по генетическому тестированию предрасположенности к раку, в котором сформулированы рекомендации в отношении клинической практики, исследовательских потребностей, образовательных возможностей, необходимости информированного согласия, указаний к генетическому тестированию, управления лабораториями и защиты от дискриминации (ASCO, 1996). В бюллетене также освещены вопросы, связанные с доступом и возмещением расходов на проведение генетического тестирования предрасположенности к раку в США. В новой редакции бюллетеня 2003 года ASCO приводит рекомендации к проведению генетического тестирования в следующих случаях: 1) индивидуальная или семейная история предполагает наличие у человека условий к генетической предрасположенности к раку, 2) результаты теста должны быть корректно интерпретированы и 3) результаты являются полезными для уточнения диагноза, либо могут оказать влияние на медицинское наблюдение или хирургическое лечение самого пациента или членов его семьи с риском наследственной восприимчивости к раку (ASCO, 2003).

Рассматриваемые в этой главе вопросы эффективности вмешательства, затраты на проведение тестов и их точность, а также вопросы, связанные с распространенностью заболеваний, могут быть применены в области генетического тестирования в связи с аварией на Чернобыльской АЭС.

### ***Оценка полезности проведения медицинского мониторинга***

Даже при наличии точных методов скрининга необходимо основательно просчитать и продемонстрировать пользу раннего обнаружения заболевания. Кроме того, необходимо принимать во внимание период времени между обнаружением рака в результате проведения мониторинга и клиническими проявлениями заболевания. В случае, если тест

выдает положительный результат только в момент проявления клинических симптомов, систематические наблюдения с использованием такого теста не имеют преимуществ (напр., лейкоз).

Наличие чувствительного и точного метода для обнаружения рака до проявления клинических симптомов не является достаточным обоснованием к применению этого метода для скрининга состояния здоровья популяции, т.к. необходимо наличие возможностей для эффективного, доступного и приемлемого пациентом вмешательства или лечения. В нескольких программах скрининга популяций с высоким риском были обнаружены малые раковые опухоли (напр., флюорография легких в группах курильщиков), однако показатели смертности в этих популяциях не изменились, вероятно, по причине распространения рака в другие органы и системы организма. В связи с этим, даже в группах курильщиков, у которых риск рака легких в 5-10 раз выше, чем у некурильщиков, флюорография легких в целях медицинского мониторинга или скрининга не рекомендуется (Manser et al., 2003; Miller, 1985).

Обоснованием к проведению программы скрининга могут послужить результаты рандомизированных исследований с использованием методов скрининга, свидетельствующие о его выгодах. Существует несколько методов для оценивания выгод. Обычно для определения выгод применяются параметры, характеризующие процент вылеченных пациентов и процент предотвращенных смертей. Более сложными параметрами для оценки и по этой причине менее желательными в исследовании являются снижение числа потерянных лет жизни и повышение качества жизни в продленный период. И наконец, эффективное использование метода определяется квалификацией клинициста, достаточно понимающего характеристики метода, включая знание необходимых интервалов времени для повторения скрининга, затраты и риска применения метода.

#### ***Затраты на поведение медицинского мониторинга***

Международное агентство по исследованию рака (IARC, 1990) обращает внимание на то, что при рассмотрении затрат на проведение медицинского скрининга следует включать не только финансовые ресурсы на первичные медицинские действия, но и следующие:

- Затраты на проведение интенсивного медицинского наблюдения ошибочно-положительных результатов;
- Эмоциональные затраты, связанные с ошибочно-положительными результатами;
- Затраты, связанные с более поздним диагностированием в связи с ошибочно-отрицательными результатами;
- Затраты, связанные с увеличением периода течения болезни у пациентов, для которых раннее обнаружение заболевания не привело к улучшению исхода;
- Физический дискомфорт от скрининга (напр., колоноскопия);
- Риск других негативных последствий при проведении скрининга (напр., маммография в молодом возрасте может повлечь за собой повышенный риск рака молочной железы).

В качестве примера больших психологических затрат при проведении скрининга можно привести пример с маммографией. Маммография характеризуется высоким показателем ошибочно-положительного результата, составляющим от 70 до 80%. Это означает, что трем из четырех женщин диагноз поставлен ошибочно и назначена биопсия или хирургическое вмешательство, сопряженные с физическим риском и психологическим страхом, присутствующим до обнаружения отсутствия онкологического заболевания.

### ***Краткий обзор вопросов, связанных с медицинским мониторингом***

Программы медицинского мониторинга людей, подвергшихся радиационному воздействию, и не обнаруживающих признаков заболеваний, должны принимать во внимание большой спектр факторов, до введения мониторинга. Основным отдаленным эффектом облучения в диапазоне доз ниже 1 Гр может являться возникновение рака. К сожалению, в любой популяции, если риск рака является высоким, только несколько методов скрининга оказываются эффективными и характеризуются выгодами в отношении улучшения показателей выживаемости популяции и улучшения качества жизни. Рекомендованные методы включают маммографию и *мазок Папаниколау*.

Следует отметить, что заболеваемость радиационно-индуцированным раком в популяции облученных людей с дозами облучения органов менее 1,0 Гр практически всегда будет ниже спонтанных уровней заболеваемости раком в необлученных популяциях. При наличии разработанного метода медицинского мониторинга или скрининга и эффективных методов лечения решение о проведении мониторинга должно приниматься на основе высокого риска спонтанного, а не радиогенного ракового заболевания в популяции. Теоретически возможна разработка методов, оценивающих радиационно-индуцированное повреждение генетического материала, которое может привести к возникновению онкологического заболевания. Если такой тест будет разработан, он может оказаться полезным. Представленные выводы и рекомендации не должны препятствовать проведению соответствующих диагностических процедур для пациентов, обнаруживающим симптомы заболевания.

### **Эпидемиологические наблюдения**

Эпидемиологическое наблюдение за группой людей, которая в действительности или предположительно подверглась воздействию потенциально опасного агента, может проводиться для целей:

- Определения неблагоприятных медицинских последствий в группе *под риском* и определения величины риска таких последствий по сравнению с группой людей, не подвергшихся воздействию агента,
- Определения статистической связи между потенциально обнаруживаемым повышенным риском и действием агента,
- Определения факторов, оказывающих возможное влияние на наблюдаемый повышенный риск, связанных или не связанных с воздействием агента (напр., курение и радон), и
- Получение дополнительных научных знаний, применяемых для определения или усовершенствования оценок риска и разработки программы вмешательства.

Эпидемиологические исследования могут быть направлены на описание ситуации по заболеваемости в определенной группе в определенный момент времени (исследования взаимной распространенности) или направлены на сбор информации в одной группе людей в течение длительного периода времени (продолжительные исследования). В проспективных продолжительных исследованиях определенная популяция (или когорта), которая подверглась определенному воздействию, наблюдается от момента воздействия в течение длительного периода времени с целью определения возможного повышенного риска заболевания в этой когорте относительно сопоставимой когорты, не подвергшейся воздействию агента. Альтернативно, группы лиц, имеющих или не имеющих определенное заболевание, условия или причины смерти, могут быть сопоставлены ретроспективно, на основе имеющихся накопленных данных, с целью определения, был ли риск выше в результате воздействия агента в группе лиц с заболеваниями относительно группы лиц без заболеваний.

Планирование и выполнение эпидемиологических исследований включает рассмотрение многих практических вопросов, а именно:

- Наличие четко определенной и пригодной для исследования популяции с уникальными характеристиками индивидов.
- Численность и состав исследуемой популяции (как правило, для оценивания канцерогенных эффектов облучения при дозах порядка 1 Гр необходима популяция порядка 1000 человек; для обнаружения эффектов облучения порядка 0,1 Гр требуется порядка 100 тыс. человек; для определения эффектов облучения порядка 10 мГр численность популяции должна составлять порядка 10 млн. человек).
- Полнота (и отсутствие смещений) включения объектов в исследование.
- Величина и распределение воздействия в отношении исследуемого вреда.
- Точность, включая несмещенный сбор данных и соблюдение определенного диапазона времени, когда могут быть измерены уровни воздействия (измерение поглощенной дозы, как например, в когорте лиц, переживших атомные бомбардировки, является особенно важным, т.к. доказательством причинной связи является обнаружение дозовой зависимости эффектов).
- Идентификация заболевания (история болезни должна быть подтверждена записями в медицинских картах пациента, а причины смерти подтверждены свидетельством о смерти).
- Изучение спонтанного уровня заболевания.
- Ожидаемое увеличение показателей заболеваемости в группе, подвергшейся действию агента.
- Доступность информации о других факторах риска, которые могут оказать влияние на результаты исследования.
- Протоколы для получения согласия лиц, вовлеченных в исследование, в необходимых случаях.

Эпидемиологическое исследование, как правило, начинается с определения двух групп людей: подвергшихся и не подвергшихся действию агента, лечения или других изучаемых характеристик. Далее, в исследовании проводится сравнительный анализ различных медицинских последствий в сформированных группах. При этом выбор изучаемых медицинских последствий или характеристики состояния здоровья определяют методологию, сложность и возможность проведения исследования.

Смертность от различных заболеваний является наилучшим исследуемым параметром при проведении эпидемиологического исследования, т.к. случаи смерти легко определяются, смертность, в отличие от заболеваемости, происходит у человека однажды, и записи о смертности характеризуются полнотой и доступностью информации во многих странах. Однако, смертность не всегда является интересующим медицинским последствием. Многие вопросы эпидемиологических исследований связаны с изучением заболеваний и условий, которые оказывают влияние на качество жизни больного, но не приводят к его смерти. Физическое и эмоциональное здоровье обычно объединяют в группу заболеваемости. В возрастающей степени в качестве меры эффекта используют такие сопутствующие показатели, как профессиональная занятость, экономический и социальный статус человека. Наконец, в качестве косвенной меры индивидуального здоровья могут служить показатели оказания медицинской помощи и связанной с ней затрат для индивида и государственных учреждений. Выбор таких параметров является обоснованным при проведении некоторых эпидемиологических исследований. Изучение смертности, заболеваемости и затрат является существенной и сложной задачей для эпидемиологов.



## **Современное состояние медицинского обслуживания пострадавших групп населения**

### **Специальные программы для различных групп населения**

В этом разделе приводится общее описание медицинских программ, разработанных в Беларуси, России и Украине, которые различны для лиц, перенесших острую лучевую болезнь, ликвидаторов, населения, проживающего на загрязненных территориях, и населения в целом.

#### ***Лица, перенесшие острую лучевую болезнь***

Практически все аварийные рабочие, которые были вовлечены в мероприятия по ликвидации последствий аварии в первые дни, принимали стабильный йод для защиты щитовидной железы. Симптомы острой лучевой болезни первоначально подозревались у 237 пациентов. Эти пациенты проходили лечение в Институте биофизике в Москве и нескольких клиниках в Киеве. Позднее, в 1989 году диагноз ОЛБ был подтвержден у 134 человек. Однако, все пациенты, первоначально диагностированные с ОЛБ, независимо от подтверждения диагноза находятся под длительным медицинским наблюдением в Институте биофизики (Российская Федерация) и Научном центре радиационной медицины Украины. В этих двух центрах проводится сбор информации о состоянии здоровья лиц, перенесших ОЛБ (Bebeshko, 2004; Guskova et al., 2001).

#### ***Ликвидаторы***

Вскоре после аварии на Чернобыльской АЭС в трех пострадавших странах была учреждена система специализированных диспансеров для ежегодного медицинского осмотра ликвидаторов. В настоящее время на территории России функционируют семь специализированных диспансеров в семи административных округах по всей Российской Федерации. В Украине мониторинг состояния здоровья ликвидаторов проводится силами 13 диспансеров. В Беларуси до 2002 года мониторинг проводился в четырех специализированных диспансерах, а после 2002 года соответствующие функции были переданы местным медицинским учреждениям по месту проживания ликвидаторов. Общая координация и методологическая поддержка мониторинга ликвидаторов Беларуси оказывается Национальным научным центром радиационной медицины и экологии человека, расположенного в Гомеле. Данные по заболеваемости и смертности ликвидаторов поступают и содержатся в Государственных чернобыльских регистрах, учрежденных в следующих центрах:

- Национальный научный центр радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель) в сотрудничестве с Белорусским центром медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения (БелЦМТ, г. Минск) в Беларуси
- Медицинский радиологический научный центр (г. Обнинск) в России
- Национальный центр информационных технологий и Национальный регистр Министерства здравоохранения (г. Киев) на Украине.

Ликвидаторы могут получить неотложную медицинскую помощь в любом медицинском учреждении по месту проживания. Специализированная медицинская помощь в России предоставляется в нескольких центрах Министерства здравоохранения, Российской академии медицинских наук и Министерства по чрезвычайным ситуациям. Эти центры расположены в Москве, Санкт-Петербурге, Обнинске, Ростове и Екатеринбурге. В Украине специализированная медицинская помощь предоставляется в четырех учреждениях: Научном центре радиационной медицины Украины, Институте

эндокринологии, Институте урологии и в Институте нейрохирургии в Киеве. В Беларуси медицинская помощь предоставляется ликвидаторам в региональных медицинских профилактических учреждениях, диспансерах и национальных специализированных центрах. В трех пострадавших странах в дополнение к медицинским центрам, где проводятся регулярные наблюдения и лечение, имеется сеть национальных реабилитационных центров и санаториев. Ликвидаторы обладают правом бесплатного ежегодного лечения в этих реабилитационных центрах, что является частью их социального пакета.

### ***Население загрязненных территорий***

Вскоре после аварии, силами Министерств здравоохранения Беларуси и Украины проводились мероприятия по предупреждению облучения радиоактивными изотопами йода и другими радионуклидами. Утром 23 мая 1986 года Правительственной комиссией была издана официальная инструкция для Министерств здравоохранения России, Беларуси и Украины с целью принятия мер по предупреждению облучения от радиоактивных изотопов йода в отношении детей, проживающих в сельских населенных пунктах с повышенными уровнями радиоактивного загрязнения.

В наиболее загрязненных регионах трех стран была учреждена сеть диагностических центров. Силами этих центров проводится регулярное медицинское наблюдение за населением. Финансируемая правительством каждой страны медицинская помощь на загрязненных территориях предоставляется на трех уровнях медицинской системы: районном, областном и государственном. Как правило, случаями наиболее сложных заболеваний, требующих привлечения усовершенствованного оборудования и методов диагностики и лечения, занимаются крупные национальные клинические и научные центры.

### ***Дети, проживающие на загрязненных территориях или рожденные от облученных родителей***

В России и Украине все члены этой группы проходят регулярное обследование в диспансерах и амбулаторных отделениях районного и областного уровня. Лечение проводится в детских больницах, ближайших к месту проживания ребенка. В России, результаты медицинских осмотров и лечения, проводимых на местном уровне, передаются в научно-практический центр радиационной защиты детей Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии. Центр был основан в 1991 году и имеет четыре отделения в Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Ростове и Барнауле. В центре и его отделениях предоставляется специализированная медицинская помощь для детей. Лечение детского рака щитовидной железы выполняется в Онкологическом научном центре в Москве и Медицинском радиологическом научном центре в Обнинске. В научно-практическом центре радиационной защиты детей создан Всероссийский чернобыльский детский регистр, в котором содержится информация о детях, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС и детях, рожденных от облученных родителей. Система оказания медицинской помощи чернобыльским детям также включает 13 реабилитационных центров, функционирующих на базе детских санаториев, расположенных на незагрязненных территориях России.

На Украине, результаты мониторинга состояния здоровья детей поступают и содержатся в Национальном регистре Украины, в Министерстве здравоохранения и специальных субрегистрах по гематологии, эндокринологии и педиатрии соответствующих институтов в Киеве. Бесплатная реабилитация здоровья детей проводится в различных центрах и санаториях.

В Беларуси, все дети, подвергшиеся облучению в результате Чернобыльской аварии, при необходимости проходят ежегодный медицинский осмотр и лечение в местных детских поликлиниках и больницах. Информация о состоянии здоровья детей накапливается в Национальном чернобыльском регистре. Во всех трех странах сформированы передвижные группы высоко квалифицированных медицинских специалистов, оказывающих медицинскую помощь в отдаленных населенных пунктах.

### **Масштабы существующих программ по регулярному медицинскому осмотру**

В соответствии с государственными регулирующими распоряжениями, изданными в трех странах, проведение регулярных медицинских осмотров является обязательным для всех групп облученных лиц. Эти распоряжения не затрагивают население, проживающее на незагрязненных территориях. Состав медицинской группы, проводящей ежегодные медицинские осмотры в рассматриваемых группах облученных лиц, различен в трех государствах. В состав группы включены следующие специалисты: терапевт, невропатолог, эндокринолог, онколог, гематолог, отоларинголог, гинеколог, офтальмолог и педиатр.

В ежегодный осмотр могут быть включены ультразвуковые исследования и измерения на спектрометрах излучений человека. Лабораторные исследования включают анализы крови, мочи и общий биохимический анализ. В случае необходимости проводится анализ гормонов щитовидной железы. Рутинные исследования, проводимые в Беларуси, включают подсчет числа тромбоцитов, дозиметрический контроль, ультразвуковое обследование щитовидной железы и электрокардиограмму. Для группы людей с высоким радиационным риском проводятся специфические анализы с использованием методов биологической дозиметрии (т.е. цитогенетический анализ и ЭПР-дозиметрия эмали зубов).

### ***Психологическая поддержка***

На Украине, в России и Беларуси были созданы общественные центры для социальной и психологической поддержки облученного населения. В рамках чернобыльской программы ЮНЕСКО были открыты три центра на Украине, четыре центра в России и четыре центра в Беларуси. Эти центры работают в населенных пунктах, которые по-разному пострадали в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Общественные центры работают с населением по широкому кругу психологических проблем, вызванных аварией. Основные цели, преследуемые общественными центрами для психологической реабилитации, включают следующие: 1) улучшение состояния психического здоровья всех возрастных и социальных групп общества; 2) поощрение взаимодействия внутри общества; 3) оказание содействия членам общества с целью контроля собственной жизни; 4) развитие социальной ответственности; 5) содействие.

Общественные центры содействуют позитивному развитию общества, что в свою очередь оказывают благотворное влияние на индивидуальное душевное здоровье. Сеть общественных центров разработала психосоциальные модели для поставарийного периода (усиленного социальным и экономическим кризисом), которые могут быть применены для различных типов кризисов (Korol and Omelianets, 2004).

В Украинской ассоциации медицины окружающей среды разработана программа для определения поведения подростков, которое подвергает их риску расстройства репродуктивного здоровья (т.е. ранний опыт сексуальных связей, часто приводящий к нежелательной беременности, злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков, социально нестабильные семьи). Ассоциация разрабатывает и доносит до средств

массовой информации, ориентированных на подростков, вопросы, включающие гигиену сексуальных отношений, психологическую поддержку и коррекцию, социальную ориентацию, умение планировать жизнь и возможное юридическое консультирование. Ассоциация предоставляет систему индивидуальной и групповой поддержки беременных девушек-подростков и молодых родителей, а также подростков, имеющих другие психосоциальные проблемы (напр., пристрастие к алкоголю или наркотикам, незащищенные и беспорядочные сексуальные отношения, азартные игры и др.) (Korol and Omelianets, 2004).

### ***Инвалидизация в результате Чернобыльской аварии***

Общепризнано, что вопрос об определении статуса чернобыльского «инвалида» или нетрудоспособного, тесно связан с государственной социальной системой и законодательством каждой из пострадавших стран. Таким образом, группа международных экспертов не уполномочена разрабатывать рекомендации и инструкции по критериям нетрудоспособности. Однако, вопрос нетрудоспособности напрямую связан с состоянием здоровья и в определенной степени рассматривается в этом отчете. Термин «инвалид» и его применение обсуждается в разделе, посвященном вопросам психического здоровья (глава 6).

В соответствии с государственными законами Украины статус «инвалида Чернобыльской аварии» признается в случае соответствия конкретного человека одновременно следующим трем критериям (Bebehsko 2004; Korol 2004):

- Принадлежность одной из чернобыльских популяций (проживание на загрязненной территории и/или запись об участии в восстановительных работах).
- Наличие диагноза заболевания, включенного в «официальный» список заболеваний, расстройств и синдромов, рассмотренных государственными органами здравоохранения как связанных с воздействием облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС.
- Потеря трудоспособности (50% и более).

Есть некоторые сведения из Беларуси, России и Украины о манипуляции диагнозами, позволяющими получить статус инвалида аварии на Чернобыльской АЭС без тщательного обоснования, с целью получения социальных привилегий. Для предотвращения таких ситуаций в трех странах были учреждены специальные экспертные комиссии. Эти комиссии разработали стандартные формы документов, предоставляемых для рассмотрения каждого случая. Рассмотрение случаев проводится на регулярной основе каждые 3-5 лет в зависимости от диагноза. Пожизненная нетрудоспособность признается в некоторых случаях тяжелого ущерба и/или у пожилых пациентов. Больные дети, имеющие право на получение статуса «инвалида», получают свидетельство о нетрудоспособности, которое действительно до 16-летнего возраста. По достижении 16-летнего возраста экспертная комиссия проводит пересмотр случая.

### ***Национальные регистры***

После аварии на Чернобыльской АЭС летом 1986 года был учрежден Всесоюзный регистр лиц, подвергшихся радиационному воздействию. После распада СССР в 1991 году были созданы Национальные чернобыльские регистры в Беларуси, России и Украине.

Для сбора информации регистры были установлены на национальном, областном и районном уровнях. Для унификации сбора информации в трех странах были созданы специальные протоколы и формы. К ним относятся формы регистрации, клинического

обследования, дозиметрии и исправления информации. Лица, включенные в регистр, составляют четыре основные группы:

- Группа 1: Лица, вовлеченные в восстановительные работы на территории Чернобыльской АЭС (ликвидаторы).
- Группа 2: Лица, эвакуированные из зоны отчуждения в 1986 году.
- Группа 3: Лица, проживающие на наблюдаемой территории (зона переселения) или проживали на этой территории непосредственно после аварии.
- Группа 4: Дети, рожденные от родителей из группы 1 в России или групп 1-3 в Беларуси и Украине.

По состоянию на 2003 год в чернобыльском регистре России содержатся данные о более 192 тыс. ликвидаторов и около 360 тыс. жителей четырех загрязненных областей России, включающих Брянскую, Калужскую, Орловскую и Тульскую области (Ivanov, 2004). Украинский центр информационных технологий и Национальный регистр содержат информацию о 291 тыс. ликвидаторах, 77 тыс. эвакуированных жителей, 1498 тыс. жителях загрязненных территорий и 294 тыс. детей, рожденных от родителей, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Bebeshko, 2004). Чернобыльский регистр Беларуси включает записи о 54 тыс. ликвидаторах (1986-1987 гг.), 20 тыс. ликвидаторах (1988-1989 гг.), 6 тыс. эвакуированных жителей, 74 тыс. переехавших и постоянных жителей загрязненных территорий и порядка 17 тыс. детей, рожденных от облученных родителей (Kenigsberg, 2004). Таким образом, в регистры трех стран включены данные о порядка 3 миллионах человек.

## **Экспертная оценка**

### ***Согласованное мнение экспертов***

Проведение первичного медицинского осмотра полезно для определения лиц под риском и отнесения их к различным категориям согласно потребности в медицинской помощи. Кроме того, медицинский осмотр важен для информирования и успокоения населения.

Включение лиц, облученных в диапазоне малых доз и не обнаруживающих признаков заболеваний, в программу долговременного медицинского мониторинга может повысить беспокойство общества и не принести каких-либо медицинских выгод. В научной литературе отсутствуют данные, убедительно свидетельствующие об эффективности или ценности проведения скрининга или медицинского мониторинга в условиях облучения в диапазоне малых доз излучения. Данные по заболеваемости и смертности, представленные в этом отчете, не показывают эффективность ежегодного скрининга или медицинского мониторинга за возможным исключением рака щитовидной железы.

В настоящее время ВОЗ не рекомендует проведение ежегодных медицинских осмотров людей, не обнаруживающих симптомов заболеваний. Основное внимание при поглощенных дозах ниже 1 Гр обращено на предупреждение развития и раннюю диагностику раковых заболеваний и лейкоза. В настоящее время единственными методами для скрининга рака, рекомендуемым ВОЗ, являются маммография для рака молочной железы и мазок *Папаниколау* для рака шейки матки. Для большинства раковых заболеваний, которые считаются радиогенными, к настоящему времени нет эффективных методов скрининга. Кроме того, до сих пор требует оценивания эффективность скрининга рака щитовидной железы.

С другой стороны, лица, обнаруживающие симптомы заболеваний, или лица с очевидными радиационными повреждениями выигрывают от медицинской помощи.

Необходимо продолжение оказания клинической помощи лицам с радиационными повреждениями, которые, как правило, подверглись облучению всего тела в дозах, превышающих 1 Гр или в дозах локального облучения, превышающих 5 Гр.

В настоящее время в трех странах, подвергшихся радиоактивному загрязнению, проводятся крупномасштабные и интенсивные программы медицинского оценивания и наблюдения за ликвидаторами, лицами, проживающими на загрязненных территориях, и детьми, рожденными от облученных родителей. Очевидно, что эффективность этих программ в отношении необходимости их дальнейшего продолжения к настоящему времени не оценена.

### ***Пробелы в знаниях***

Ликвидаторам, подвергшимся облучению в высоких дозах, оказывалось значительное внимание и медицинская помощь. Определение наиболее эффективных методов вмешательства может существенно улучшить медицинскую помощь в случае будущих радиационных аварий.

После аварии проводился интенсивный скрининг рака щитовидной железы. Однако, к настоящему времени отсутствуют данные, свидетельствующие о влиянии скрининга на конечные результаты и качество жизни.

В рамках некоторых программ скрининга была предпринята попытка определения групп лиц, которые могут быть особенно восприимчивыми к определенным заболеваниям, например, к лейкозу. Однако, на основе представленных данных сложно судить об эффективности этих программ.

Остается неясным, полезны ли постоянный медицинский мониторинг и статус «инвалида аварии на Чернобыльской АЭС» для здоровья или они оказывают негативное влияние на психологическое состояние населения.

В нескольких разделах отчета рассматривались вопросы, связанные с помутнением хрусталика. Было бы полезно периодически оценивать программы наблюдения катаракт.

### **Рекомендации**

Рекомендуется продолжение медицинского наблюдения и ежегодного медицинского осмотра ликвидаторов, облученных в высоких дозах.

Необходимо пересмотреть современные программы медицинского мониторинга лиц, подвергшихся облучению в диапазоне доз менее 1 Гр, в отношении их необходимости и экономической эффективности. На основе знаний, накопленных ранее, подобные программы скрининга не являются экономически эффективными или выгодными для облученных лиц. Всесторонние ежегодные обследования группой специалистов и проведение анализов мочи и крови не представляются необходимыми. Требуется проведение специальных программ, направленных на снижение младенческой смертности, пропаганду здорового образа жизни и питания, предупреждение или раннее диагностирование сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение психического здоровья населения.

Рекомендуется рассмотреть проведение специальных программ мониторинга наиболее восприимчивых групп лиц (например, скрининг рака щитовидной железы у детей, подвергшихся облучению радиойодом).

Рекомендуется продолжение скрининга рака щитовидной железы, однако необходимо оценить затраты/выгоду. Это связано с тем, что во взрослеющей/старееющей популяции будет обнаруживаться большое число дополнительных доброкачественных повреждений щитовидной железы, и возникнет риск излишних инвазивных процедур.

Рекомендуется продолжение регистров облученных лиц и исследований по заболеваемости и смертности. Эта работа содействует сбору и документированию информации и проведению научных исследований и обычно не приносит прямых медицинских выгод индивидуумам.

Если возникают новые научные технологии или результаты исследований, которые могут оказывать существенное влияние на смягчение потенциальных радиационных эффектов, рекомендуется планирование новых или продолжение выполняющихся исследований.

Любое последующее медицинское исследование должно проводиться с оцениванием индивидуальных поглощенных доз в изучаемом органе или ткани, с соответствующей контрольной группой и оценкой мешающих факторов.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

### **ГЛАВА 1**

GOULKO,G.M., CHEPURNY,N.I., JACOB,P., KAIRO,I.A., LIKHTAREV,I.A., PROHL,G. and SOBOLEV,B.G. (1998) Thyroid dose and thyroid cancer incidence after the Chernobyl accident: assessments for the Zhytomyr region (Ukraine). *Radiat Environ Biophys* **36**, 261-73.

JACOB,P., KENIGSBERG,Y., GOULKO,G., BUGLOVA,E., GERING,F., GOLOVNEVA,A., KRUK,J. and DEMIDCHIK,E.P. (2000) Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. *Radiat Environ Biophys* **39**, 25-31.

JACOB,P., KENIGSBERG,Y., ZVONOVA,I., GOULKO,G., BUGLOVA,E., et al. (1999) Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* **80**, 1461-9.

LIKHTAREV,I.A., SOBOLEV,B.G., KAIRO,I.A., TRONKO,N.D., BOGDANOVA,T.I., OLEINIC,V.A., EPSHTEIN,E.V. and BERAL,V. (1995) Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature* **375**, 365.

ROTHMAN,K.J. and GREENLAND,S. (1998a) *Modern Epidemiology* 2nd Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia.

ROTHMAN,K.J. and GREENLAND,S. (1998b) *Modern Epidemiology*, Lippincott-Raven, Philadelphia.

SHAKHTARIN,V.V., TSYB,A.F., STEPANENKO,V.F., ORLOV,M.Y., KOPECKY,K.J. and DAVIS,S. (2003) Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol* **32**, 584-91.

SOBOLEV,B., HEIDENREICH,W.F., KAIRO,I., JACOB,P., GOULKO,G. and LIKHTAREV,I. (1997) Thyroid cancer incidence in the Ukraine after the Chernobyl accident: comparison with spontaneous incidences. *Radiat Environ Biophys* **36**, 195-9.

STSJAZHKO,V.A., TSYB,A.F., TRONKO,N.D., SOUCHKEVITCH,G. and BAVERSTOCK,K.F. (1995) Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *Br Med J* **310**, 801.

UNSCEAR (2000). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects.. New York, United Nations.

### **ГЛАВА 2**

БАЛОНОВ М.И. и ЗВОНОВА И.А. (ред) (2002) Средние дозы облучения щитовидной железы жителей разного возраста, проживающих в 1986 году в населенных пунктах



Брянской, Тульской, Орловской и Калужской областей, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. *Радиация и риск: Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. Специальный выпуск, Обнинск-Москва* – 94 с.

ИЛЬИН Л.А., КРЮЧКОВ В.П., ОСАНОВ Д.П., ПАВЛОВ Д.А. (1995) Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986-1987 гг. и верификация дозиметрических данных. *Радиационная биология. Радиоэкология*. **35 (№6)**, 803-828.

ЗВОНОВА И.А. Реконструкция доз и оценка риска облучения населения России радиоактивным йодом Чернобыльской аварии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора технических наук. Санкт-Петербург, Россия, 2003

ASTAKHOVA,L.N., ANSPAUGH,L.R., BEEBE,G.W., BOUVILLE,A., DROZDOVITCH,V.V. et al. (1998) Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. *Radiat Res* **150**, 349-56.

BALONOV,M, BRUK,G.YA., GOLIKOV,V., ERKIN,V, ZVONOVA,I.A., PARKHOMENKO,V and SHUTOV,V.N. (1995) Long term exposure of the population of the Russian Federation as a consequence of the accident at the Chernobyl power plant. In: *Environmental Impact of Radioactive Releases*. 397-411. IAEA, Vienna, Austria.

BALONOV,M., KAIDANOVSKY,G., ZVONOVA,I., KOVTUN,A., BOUVILLE,A., LUCKYANOV,N. and VOILLEQUE,P. (2003) Contributions of short-lived radioiodines to thyroid doses received by evacuees from the Chernobyl area estimated using early in vivo activity measurements. *Radiat Prot Dosimetry* **105**, 593-9.

BALONOV,M.I., BRUK,G.YA., ZVONOVA,I.A., PITKEVICH,V.A., BRATILOVA,A.A., JESKO,T.V. and SHUTOV,V.N. (2000) Methodology of internal dose reconstruction for Russian population after the Chernobyl accident. *Radiat Prot Dosimetry* **92 (1-3)**, 247-253.

BENNETT,B., BOUVILLE,A., HALL,P., SAVKIN,M. and STORM,H. Chernobyl accident: exposures and effects. Proceedings of the 10th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-10). Paper T-12-1. Hiroshima, Japan; May 14-19. 2000.

BERKOVSKI,V. (1999a) Radioiodine biokinetics in the mother and fetus. Part 1. Pregnant woman. Publication No. EUR 18552 EN of the European Commission. World Scientific Publishing.

BERKOVSKI,V. (1999b) Radioiodine biokinetics in the mother and fetus. Part 2. Fetus. Publication No. EUR 18552 EN of the European Commission. World Scientific Publishing.

CARDIS,E. and OKEANOV,A.E. (1996) What is feasible and desirable in the epidemiologic follow-up of Chernobyl? p. 835-850 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.

CARDIS,E., KESMINIENE,A., IVANOV,V., MALAKHOVA,I., SHIBATA,Y., et al. (2005) Risk of thyroid cancer after exposure to  $^{131}\text{I}$  in childhood. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. **97(10)**, 724-732.

CHUMAK,V., Worgul, B., Kundiyev Y.I., et al. Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl clean-up workers (2005) Accepted for publication at *Rad Res*.

CHUMAK,V., KRUCHKOV,V., BAKHANOVA,E. and MUSIJACHENKO,N. Dosimetric monitoring at time of Chernobyl clean-up: a retrospective view. In: Proceedings of the 10th International Congress of the International Radiation Protection Association. Hiroshima, Japan. May 14-19 2000. CD-ROM. P-11-226. 2000.

CHUMAK,V., LIKHTAREV,I. and PAVLENKO,J. (1999) Monitoring of individual doses of populations residing in the territories contaminated after the Chernobyl accident. *Radiat. Prot. Dosim* **85**, 137-139.

CHUMAK,V., SHOLOM,S., BAKHANOVA,E., PALSALSKAYA,L. and MUSIJACHENKO,N. (2005) High precision EPR dosimetry as a reference tool for validation of other techniques. *Appl Radiat Isot* **62**, 141-146.

CHUMAK,V. and KRJUCHKOV,V. Problem of verification of Chernobyl dosimetric registries. Pages I-545 to I-552 in: Technologies for the New Century. Proceedings of the 1998 ANS Radiation Protection and Shielding Topical Conference. April 19-23, 1998. American Nuclear Society, La Grange Park, Illinois. 1998.

GAVRILIN,Y., KHROUCH,V., SHINKAREV,S., DROZDOVITCH,V., MINENKO,V., et al. (2004) Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus-part I:  $^{131}\text{I}$ , short-lived radioiodines ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ,  $^{135}\text{I}$ ), and short-lived radiotelluriums ( $^{131\text{m}}\text{Te}$  and  $^{132}\text{Te}$ ). *Health Phys* **86**, 565-85.

GAVRILIN,Yu.I., KHROUCH,V.T., SHINKAREV,S.M., KRYSENKO,N.A., SKRYABIN,A.M., BOUVILLE,A. and ANSPAUGH,L. (1999) Chernobyl Accident: Reconstruction of Thyroid Dose for Inhabitants of the Republic of Belarus. *Health Physics* **76** (2), 105-118.

GOLIKOV,V.Y., BALONOV,M.I. and JACOB,P. (2002) External exposure of the population living in areas of Russia contaminated due to the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **41**, 185-93.

GOULKO,G.M., CHUMAK,V.V., CHEPURNY,N.I., HENRICHS,K., JACOB,P., et al. (1996) Estimation of  $^{131}\text{I}$  thyroid doses for the evacuees from Pripjat. *Radiat Environ Biophys* **35**, 81-7.

ICRP (1979) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Oxford. Pergamon Press.

ICRP (2001) International Commission on Radiological Protection. Publication 88. Doses received by the offspring from intakes of radionuclides by the mother. Chapter 7. Iodine. 45-51. Pergamon Press.

ILYIN,L., ARKHANGELSKAY,G.V., KONSTANTINOV,YU.O. and LIKHTAREV,I.A. (1972) Radioiodine in the problem of radiation safety. Atomizdat. Moscow.

JOHNSON,J.R. (1982) Fetal thyroid dose from intakes of radioiodine by the mother. *Health Phys* **43**, 573-82.

KENIGSBERG,J. and KRUK,J. (2004a) Exposure of Belarusian Liquidators of the Chernobyl accident consequences and possibilities of stochastic effects prognosis. In: Proceeding 2nd International Scientific Conference Mitigation of the Consequences of the Catastrophe at the Chernobyl NPP: Status and Perspectives. 62-66. Gomel, Belarus. 4-26-0040a.

KENIGSBERG,J. and KRUK,J. (2004b) Exposure of thyroid of Belarus population due to Chernobyl accident: doses and effects. 121pp. Gomel, Belarus.

KHROUCH,V., DROZDOVITCH,V., MACEIKA,E., ZVONOVA,I., BALONOV,M., BOUVILLE,A., et al. (2004) Reconstruction of individual doses for subjects of case-control study of thyroid cancer among young people in Belarus and Russia. In: Proceedings of the 11th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-11). Madrid, Spain; May 23-28; 2004.

KHROUCH,V.T., GAVRILIN,Yu.I., KONSTANTINOV,Yu.O., KOTCHETOV,O.A., MARGULIS,Y.U., POPOV,V.I., REPIN,V.S. and CHUMAK,V.V. (1988) Characteristics of the radionuclides inhalation intake. pp.76-87 in: Medical Aspects of the Accident at the ChNPP. Proceedings of the International Conference, Kiev, May 1988. Zdorovie Publishing House.

KRAJEWSKI,P. (1990) Effect of administrating stable iodine to the Warsaw population to reduce thyroid content of iodine-131 after the Chernobyl accident. Proceedings of symposium - Recovery Operations in the Event of a Nuclear Accident or Radiological Emergency. November 1989. IAEA,Vienna, 257-271.

KRJUCHKOV,V., GOLOVANOV,I., MACEIKA,E., ANSPAUGH,L., BOUVILLE,A. et al. (2004) Dose reconstruction for Chernobyl liquidators in cancer case-control studies. In: Proceedings of the 11th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-11). Madrid, Spain; May 23-28; 2004. 5-23-0040.

KRJUTCHKOV,V.P., NOSOVSKY,A.V. et al. (1996) Retrospective Dosimetry of Persons Involved in Recovery Operations Following the Accident at the Chernobyl NPP. Seda-Style, Kiev.

KRUK,J.E., PROHL,G. and KENIGSBERG,J.I. (2004) A radioecological model for thyroid dose reconstruction of the Belarus population following the Chernobyl accident. *Radiat. Environ. Biophys.* **43**, 101-110.

LIKHTAREV,I., SOBOLEV,B., KAIRO,I. et al. Results of large-scale thyroid dose reconstruction in Ukraine. European Commission 16544 EN; pp. 1021-1034. Luxembourg. 1996.

LIKHTAREV,I., MINENKO,V., KHROUCH,V. and BOUVILLE,A. (2003) Uncertainties in thyroid dose reconstruction after Chernobyl. *Radiat Prot Dosimetry* **105**, 601-608.

LIKHTAREV,I.A., KOVGAN,L.N., JACOB,P. and ANSPAUGH,L.R. (2002) Chernobyl accident: retrospective and prospective estimates of external dose of the population of Ukraine. *Health Phys* **82**, 290-303.

MAKHONKO,K.P.et al. (1996) Radioiodine accumulation on soil and reconstruction of doses from iodine exposure on the territory contaminated after the Chernobyl accident. *Radiation and Risk (translated to English)* **7**, 90-112.

MINENKO,V., ULANOVSKY,A., DROZDOVITCH,V., SHEMIAKHINA,E., GAVRILIN, Y. et al. (2004) Individual thyroid dose estimates for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus. Part II: Contribution from long-lived radionuclides and external radiation. *Health Phys* (submitted).

MINENKO,V.F., DROZDOVICH,V.V. and TRET'YAKEVICH,S.S. Methodological approaches to calculation of annual effective dose for the population of Belarus. p. 246-252 in: Bulletin of the All-Russian Medical and Dosimetric State Registry, Issue No. 7. Moscow-Obninsk. 1996.

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE (1999) Chernobyl State Registry Data. Kiev.

MUCK,K., PROHL,G., LIKHTAREV,I., KOVGAN,L., MECKBACH,R. and GOLIKOV,V. (2002) A consistent radionuclide vector after the Chernobyl accident. *Health Phys*. **82**, 141-156.

NAUMAN,J.A. (1999) Practical experience of prophylaxis for large scale exposure after a nuclear accident. In: Radiation and Thyroid Cancer. Ed. G.Thomas, A.Karaoglou, E.D.Williams. EUR 18552 EN, ISBN 981-02-3814-2, 377-386.

NCRP (1985) National Council on Radiation Protection and Measurements. Induction of Thyroid Cancer by Ionizing Radiation. NCRP Report No. 80. Bethesda.

NEDVEKAITE,T., FILISTOVIC,V., MASTAUSKAS,A. and THIESSEN,K. (2004) Thyroid dosimetry in the western trace of the Chernobyl accident plume. *Radiat Prot Dosimetry* **108**, 133-141.

OSANOV,D.P., KRJUTCHKOV,V.P. and SHAKS,A.I. (1993) Determination of beta radiation doses received by personnel involved in the mitigation of the Chernobyl accident; pp. 313-348 In: The Chernobyl Papers. Doses to the Soviet Population and Early Health Effects Studies, Volume I Research Enterprises Inc., Richland, Washington. Eds.:S.E.Merwin and M.I.Balonov.

PITKEVICH,V.A., IVANOV,V.K., TSYB,A.F., MAKSYOUTOV,M.A., MATIASH,V.A. and SHCHUKINA,N.V. (1997) Exposure levels for persons involved in recovery operations after the Chernobyl accident. Statistical analysis based on the data of the Russian National Medical and Dosimetric Registry (RNMDR). *Radiat Environ Biophys* **36**, 149-160.

PROHL,G., MUCK,K., LIKHTAREV,I., KOVGAN,L. and GOLIKOV,V. (2002) Reconstruction of the ingestion doses received by the population evacuated from the settlements in the 30-km zone around the Chernobyl reactor. *Health Phys*. **82**, 173-181.

SHAKHTARIN,V.V., TSYB,A.F., STEPANENKO,V.F., ORLOV,M.Y., KOPECKY,K.J. and DAVIS,S. (2003) Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among

children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol* **32**, 584-91.

TRAVNIKOVA,I.G., BAZJUKIN,A.N., BRUK,G.J., SHUTOV,V.N., BALONOV,M.I., SKUTERUD,L., MEHLI,H. and STRAND,P. (2004) Lake fish as the main contributor of internal dose to lakeshore residents in the Chernobyl contaminated area. *Journal of Environmental Radioactivity* **77**, 63-75.

UNSCEAR (2000) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. New York, United Nations.

YAMASHITA,S. and SHIBATA,Y. (1997) Chernobyl: A Decade. Proceedings of the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, 14-15 October 1996, Elsevier Science B.V. Amsterdam.

ZVONOVA,I.A. (1998) Estimation of thyroid doses in-utero and for newborns after the Chernobyl NPP accident. *Radiation and Risk (translated to English)* **10**, 117-125.

ZVONOVA,I., BALONOV,M., BRATILOVA,A., VLASOV,A., PITKEVICH,V., VLASOV,O. and SHISHKANOV,N. (2000) Methodology of Thyroid Dose Reconstruction for Population of Russia after the Chernobyl Accident. In: Harmonization of Radiation, Human Life and the Ecosystem, Proceedings of 10th International Congress of the IRPA, International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, P-11-265.

ZVONOVA,I.A. (1989) Dietary intake of stable I and some aspects of radioiodine dosimetry. *Health Phys* **57**, 471-5.

ZVONOVA,I.A. and BALONOV,M.I. Radioiodine Dosimetry and Forecast for Consequences of Thyroid Exposure of the RSFSR Inhabitants Following the Chernobyl Accident. In: The Chernobyl Papers. V. I: Doses to the Soviet Population and Early Health Effects Studies. Eds.: S. Merwin and M. Balonov. Research Enterprises, 71-125. 1993.

### **ГЛАВА 3**

ВИНОГРАДОВ, А.П. (1946) Геохимическая ситуация на территориях с зобом щитовидной железы. *Известия Академии Наук СССР. Серия географ. и геофиз.* **10**, 341-356.

ЛОЗОВСКИЙ, Л.Н. (1971) Йод в почвах Белоруссии. МГУ, Москва, СССР.

ТЮРЮКАНОВ, А.Н. и др. (1964) Карты содержания йода в Калужской области и методы определения. Научные доклады школы повышения квалификации, факультет биологических наук. 196-198.

ASHIKAWA,K., SHIBATA,Y., YAMASHITA,S., NAMBA,H., HOSHI,M., YOKOYAMA,N., IZUMI,M. and NAGATAKI,S. (1997) Prevalence of goiter and urinary iodine excretion levels in children around Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 3430-3.

BASOLO,F., MOLINARO,E., AGATE,L., PINCHERA,A., POLLINA,L., CHIAPPETTA,G., et al. (2001) RET protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* **145**, 599-604.

BAVERSTOCK,K. and CARDIS E. (1996) The WHO activities on thyroid cancer. In: Proceedings of the EU conference "The radiobiological Consequences of the Chernobyl Accident", 18-22 March 1996, Minsk Belarus. Karaoglou A, Desmet G, Kelly N, and Menzel H. 715-726. European Commission, Brussels. 5-18-9960.

BHATIA,S., YASUI,Y., ROBISON,L.L., BIRCH,J.M., BOGUE,M.K., DILLER,L., DELAAT,C., et al. (2003) High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* **21**, 4386-94.

BIONDI,B., FAZIO,S., CARELLA,C., SABATINI,D., AMATO,G., CITTADINI,A., et al. (1994) Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* **78**, 1028-33.

BONGARZONE,I., VIGNERI,P., MARIANI,L., COLLINI,P., PILOTTI,S. and PIEROTTI,M.A. (1998) RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumours of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* **4**, 223-8.

BOUNACER,A., WICKER,R., CAILLOU,B., CAILLEUX,A.F., SARASIN,A., SCHLUMBERGER,M. and SUAREZ,H.G. (1997) High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumours from patients who had received external radiation. *Oncogene* **15**, 1263-73.

BUCHDUNGER,E., O'REILLY,T. and WOOD,J. (2002) Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Cancer* **38 Suppl 5**, 28-36.

CARDIS,E., IVANOV,V., KESMINIENE,A., MALAKHOVA,I., SHIBATA,Y. et al. Joint Belarus/Russia/EU/IARC/SMHF case-control studies on thyroid cancer in young people following the Chernobyl accident. In: Chernobyl: Message for the 21st Century. Eds.: Yamashita S, Shibata Y, Hoshi M, Fujimura K. International Congress Series 1234 105-113. 2002. I.

CARDIS,E., KESMINIENE,A., IVANOV,V., MALAKHOVA,I., SHIBATA,Y., KHROUCH,V., et al. (2005) Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. May 18. **97** (10), 724-732.

CECCARELLI,C., BATTISTI,P., GASPERI,M., FANTUZZI,E., PACINI,F., GUALDRINI,G., et al. (1999) Radiation dose to the testes after <sup>131</sup>I therapy for ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl. Med* **40**, 1716-1721.

CECCARELLI,C., BENCIVELLI,W., MORCIANO,D., PINCHERA,A. and PACINI,F. (2001) <sup>131</sup>I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin. Endocrinol. Metab* **86**, 3512-3515.

CECCARELLI,C., PACINI,F., LIPPI,F., ELISEI,R., ARGANINI,M., MICCOLI,P. and PINCHERA,A. (1988) Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* **104**, 1143-1148.

CHIOVATO,L., GIUSTI,L., TONACCHERA,M., CIAMPI,M., MAMMOLI,C., LIPPI,F., et al. (1991) Evaluation of L-thyroxine replacement therapy in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol. Invest* **14**, 957-964.

COHEN,Y., XING,M., MAMBO,E., GUO,Z., WU,G., TRINK,B., et al. (2003) BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **95**, 625-7.

DAVIS,S., KOPECKY,K., STEPANENKO,V., RIVKIND,N., VOILLEQUE,P., SHAKHTARIN,V., et al. (2004) Risk of thyroid cancer in the Bryansk Oblast of the Russian Federation following the Chernobyl Power Station accident. *Radiation Research* **162**, 241-248.

DEMETRI,G.D., VON MEHREN,M., BLANKE,C.D., VAN DEN ABEELE,A.D., EISENBERG,B., ROBERTS,P.J., et al. (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* **347**, 472-80.

DEMIDCHIK,Y.E., DEMIDCHIK,E.P., REINERS,C., BIKO,J., MINE,M., SAENKO,V.A. and YAMASHITA,S. (2005) Comprehensive clinical assessment of 741 operated pediatric thyroid cancer cases in Belarus. (Submitted). *Annals of Surgery*.

DEMIDCHIK,Yu. and REINERS,Ch. Personal communication to WHO/EGH Secretariat. 2003.

DETOURS V, WATTE S, VENET D, MIRCESCU H, BURNIAT A, HUTSEBAUT N, BOGDANOVA T, TRONKO MD, DUMONT JE, FRANC F, THOMAS GA, MAENHAUT C (2005) Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancer. *Br J Cancer* **92**, 1545-1552.

DROZD,V., MITYUKOVA,T., BAZYLCHIK,S., DAVIDOVA,E., OKULEVICH,N., GOROBETZ,L. et al. (2003) Screening of thyroid status in children exposed to ionizing radiation in utero and the first year of life as a result of the Chernobyl accident. *Int J Rad Med* **5**, 167-179.

EDEN,K., MAHON,S. and HELFAND,M. (2001) Screening high-risk populations for thyroid cancer. *Med Pediatr Oncol* **36**, 583-91.

EHEMAN,C.R., GARBE,P. and TUTTLE,R.M. (2003) Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid* **13**, 453-64.

ELISEI,R., ROMEI,C., VORONTSOVA,T., COSCI,B., VEREMEYCHIK,V., KUCHINSKAYA,E., et al. (2001) RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 3211-6.

FARAHATI,J., BUCKSKY,P., PARLOWSKY,T., MADER,U. and REINERS,C. (1997) Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer* **80**, 2156-62.

FARAHATI,J., DEMIDCHIK,E.P., BIKO,J. and REINERS,C. (2000) Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer* **88**, 1470-6.

FARAHATI,J., REINERS,C. and DEMIDCHIK,E.P. (1999) Is the UICC/AJCC classification of primary tumour in childhood thyroid carcinoma valid? *J Nucl Med* **40**, 2125.

FARAHATI,J., REINERS,C., STUSCHKE,M., MULLER,S.P., STUBEN,G., SAUERWEIN,W. and SACK,H. (1996) Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumour infiltration (stage pT4). *Cancer* **77**, 172-80.

FAZIO,S., BIONDI,B., CARELLA,C., SABATINI,D., CITTADINI,A., PANZA,N., LOMBARDI,G. and SACCA,L. (1995) Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* **80**, 2222-6.

FENTON,C.L., LUKES,Y., NICHOLSON,D., DINAUER,C.A., FRANCIS,G.L. and TUTTLE,R.M. (2000) The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 1170-5.

FERDEGHINI,G., BONI,M., GROSSO,R., BELLINA,R., BIANCHE,P., MICCOLI,C. et al. (1999) Outcome of post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas treated by surgery, radiiodine and TSH suppressive therapy. In: Proceedings of the First International Symposium on Radiation and Thyroid Cancer, Cambridge UK, July 20-23 1998. G.Thomas, A. Karaoglou E. D. Williams. 481-487. World Scientific Publishing. 6-20-9980.

FRANC,B., VALENTY,M., GALAKHIN,K., KOVALCHUK,E., KULAGENKO,V., PUCHKOU,A., SIDOROV,Y. and TIRMARCHE,M. (2003) Histological validation of diagnoses of thyroid cancer among adults in the registries of Belarus and the Ukraine. *Br J Cancer* **89**, 2098-103.

FUGGAZZOLA,L., PILOTTI,S., PINCHERA,A., et al. (1995) Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res* **55**, 5617-5620.

GEMBICKI,M., STOZHAROV,A.N., ARINCHIN,A.N., MOSCHIK,K.V., PETRENKO,S., KHMARA,I.M. and BAVERSTOCK,K.F. (1997) Iodine deficiency in Belarusian children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe. *Environ Health Perspect* **105 Suppl 6**, 1487-90.

GEMSENJAGER,E., HEITZ,P.U., MARTINA,B. and SCHWEIZER,I. (2000) Therapy concept in differentiated thyroid gland carcinoma - results of 25 years with 257 patients. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **89**, 1779-1797.

HAUGEN,B.R., PACINI,F., REINERS,C., SCHLUMBERGER,M., LADENSON,P.W., SHERMAN,S.I., et al. (1999) A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 3877-85.



HEIDENREICH,W.F., BOGDANOVA,T.I., JACOB,P., BIRYUKOV,A.G. and TRONKO,N.D. (2000) Age and time patterns in thyroid cancer after the Chernobyl accidents in the Ukraine. *Radiat Res* **154**, 731-2.

HYER,S., VINI,L., O'CONNELL,M., PRATT,B. and HARMER,C. (2002a) Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **56**, 755-758.

HYER,S., VINI,L., O'CONNELL,M., PRATT,B. and HARMER,C. (2002b) Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **56**, 755-758.

INSKIP,P.D., TEKKEL,M., RAHU,M., VEIDEBAUM,T., HAKULINEN,T., AUVINEN,A., et al. Studies of leukemia and thyroid disease among Chernobyl clean-up workers from the Baltics. *NCRP Proc* **18**, 123-141. 1997.

ITO,M., NAKASHIMA,M., NAKAYAMA,T., OHTSURU,A., NAGAYAMA,Y., TAKAMURA,N., et al. (2002) Expression of receptor-type tyrosine kinase, Axl, and its ligand, Gas6, in pediatric thyroid carcinomas around chernobyl. *Thyroid* **12**, 971-5.

IVANOV,V.K., GORSKI,A.I., MAKSIOUTOV,M.A., VLASOV,O.K., GODKO,A.M., TSYB,A.F., TIRMARCHE,M., VALENTY,M. and VERGER,P. (2003) Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys* **84**, 46-60.

IVANOV,V.K., TSYB A.F., CHEKIN S.YU., PARSHIN V.S., MAKSIOUTOV M.A., SAENKO A.S., et al. Risk of radiogenic malignant and benign thyroid diseases for the population of the Oryol oblast after the Chernobyl accident: outcome of large-scale epidemiological studies. 2003. International Congress Series N 1258.

IVANOV,V.K., TSYB,A.F., NILOVA,E.V., EFENDIEV,V.F., GORSKY,A.I., PITKEVICH,V.A., LESHAKOV,S.Y. and SHIRYAEV,V.I. (1997) Cancer risks in the Kaluga oblast of the Russian Federation 10 years after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **36**, 161-7.

IVANOV,V.K., TSYB,A.F., PETROV,A.V., MAKSIOUTOV,M.A., SHILYAEVA,T.P. and KOCHERGINA,E.V. (2002) Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. Absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat Environ Biophys* **41**, 195-8.

IVANOV,V.T.A. (1997) Morbidity, disability and mortality among persons affected by radiation as a result of the Chernobyl accident: radiation risks and prognosis. In: Proceedings of the 4th Symposium on Chernobyl-related Health Effects, Tokyo.

IVANOV,V.T.A. (2002) Medical Radiological Effects of the Chernobyl Catastrophe on the Population of Russia: Estimation of Radiation Risks. Moscow. *Meditina*.

JACOB,P., KENIGSBERG,Y., GOULKO,G., BUGLOVA,E., GERING,F., GOLOVNEVA,A., KRUK,J. and DEMIDCHIK,E (2000) Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. *Radiat Environ Biophys* **39**, 25-31.

JACOB,P., KENIGSBERG,Y., ZVONOVA,I., GOULKO,G., BUGLOVA,E., HEIDENREICH,W.F., et al. (1999) Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* **80**, 1461-9.

KANNO,J., ONODERA,H., FURUTA,K., MAEKAWA,A., KASUGA,T. and HAYASHI,Y. (1992) Tumour-promoting effects of both iodine deficiency and iodine excess in the rat thyroid. *Toxicol Pathol* **20**, 226-35.

KENIGSBERG,J., BUGLOVA,E., KRUK,J. et al. (2002) Thyroid cancer among children and adolescents of Belarus exposed due to the Chernobyl accident: dose and risk assessment. . In: Chernobyl: Message for the 21st Century. Eds.: S. Yamashita, Y. Shibata, M. Hoshi, K. Fujimura. International Congress Series 1234 293-300.

KERBER,R.A., TILL,J.E., SIMON,S.L., LYON,J.L., THOMAS,D.C., PRESTON-MARTIN,S., RALLISON,M.L., LLOYD,R.D. and STEVENS,W. (1993) A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *Jama* **270**, 2076-82.

KESMINIENE,A., CARDIS,E., TENET,V., IVANOV,V.K., KURTINAITIS,J., MALAKHOVA,I., STENGREVICS,A. and TEKKELE,M. (2002) Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J Radiol Prot* **22**, 137-41.

KIMURA,E.T., NIKIFOROVA,M.N., ZHU,Z., KNAUF,J.A., NIKIFOROV,Y.E. and FAGIN,J.A. (2003) High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* **63**, 1454-7.

KLUGBAUER,S., LENGFELDER,E., DEMIDCHIK,E.P. and RABES,H.M. (1995) High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumours of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene* **11**, 2459-67.

LA VECCHIA,C., RON,E., FRANCESCHI,S., DAL MASO,L., MARK,S.D., CHATENOU,L., et al. (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* **10**, 157-66.

LEENHARDT,L. and AURENGO,A. (2000) Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **14**, 667-77.

LIKHTAREV,I.A., SOBOLEV,B.G., KAIRO,I.A., TRONKO,N.D., BOGDANOVA,T.I., OLEINIC,V.A., EPSHTEIN,E.V. and BERAL,V. (1995) Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature* **375**, 365.

LIMA,J., TROVISCO V, SOARES P, MAXIMO V and ET AL. (2003) Low frequency of B-raf mutations in post Chernobyl thyroid carcinomas. (*submitted*).

LOHRER,H.D., HIEBER,L. and ZITZELSBERGER,H. (2002) Differential mutation frequency in mitochondrial DNA from thyroid tumours. *Carcinogenesis* **23**, 1577-1582.

LOMAT,L., GALBURT,G., QUASTEL,M.R., POLYAKOV,S., OKEANOV,A. and ROZIN,S. (1997) Incidence of childhood disease in Belarus associated with the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect* **105 Suppl 6**, 1529-32.

LYSHCHIK,A., DROZD,V., DEMIDCHIK,Y. and REINERS,C. (2005) Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology* **235**, 604-613.

LYSHCHIK,A., DROZD,V. and REINERS,C. (2004) Accuracy of three-dimensional ultrasound for thyroid volume measurement in children and adolescents. *Thyroid* **14**, 113-120.

MARCOCCI,C., GOLIA,F., VIGNALI,E. and PINCHERA,A. (1997) Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res* **12**, 72-7.

MAZZAFERI,E.L. (2000) Carcinoma of follicular epithelium. Radiiodine and other treatment outcomes. In: *The Thyroid*, 8th ed. Eds: L.E. Braverman, R.D. Utiger. Philadelphia. Lippincot Williams and Wilkins. 904-929.

MAZZAFERRI,E.L. and KLOOS,R.T. (2001) Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1447-63.

MERCURO,G., PANZUTO,M.G., BINA,A., LEO,M., CABULA,R., PETRINI,L., PIGLIARU,F. and MARIOTTI,S. (2000) Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin. Endocrinol. Metab* **85**, 159-164.

MOYSICH,K.B., MENEZES,R.J. and MICHALEK,A.M. (2002) Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* **3**, 269-79.

MUSHOLT,T.J., MUSHOLT,P.B., KHALADJ,N., SCHULZ,D., SCHEUMANN,G.F. and KLEMPNAUER,J. (2000) Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery* **128**, 984-93.

NAGATAKI,S. (2002) Comments: Lessons from the International Collaboration. In: *Chernobyl: Message for the 21st Century*. International Congress Series 1234, 95-102.

NEGRI,E., DAL MASO,L., RON,E., LA VECCHIA,C., MARK,S.D., PRESTON-MARTIN,S., et al. (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* **10**, 143-55.

NIKIFOROVA,M.N., CIAMPI,R., SALVATORE,G., SANTORO,M., GANDHI,M., KNAUF,J.A., et al. (2004) Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumours in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Lett* **209**, 1-6.

OHSHIMA,M. and WARD,J.M. (1986) Dietary iodine deficiency as a tumour promoter and carcinogen in male F344/NCr rats. *Cancer Res* **46**, 877-83.

- OLIYNYK,V., EPSHTEIN,O., SOVENKO,T., TRONKO,M., ELISEI,R., PACINI,F. and PINCHERA,A. (2001) Post-surgical ablation of thyroid residues with radioiodine in Ukrainian children and adolescents affected by post-Chernobyl differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* **24**, 445-7.
- PACINI,F., GASPERI,M., FUGAZZOLA,L., CECCARELLI,C., LIPPI,F., CENTONI,R., MARTINO,E. and PINCHERA,A. (1994) Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* **35**, 1418-1422.
- PACINI,F. and LIPPI,F. (1999) Clinical experience with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest* **22**, 25-29.
- PACINI,F., VORONTSOVA,T., MOLINARO,E., SHAVROVA,E., AGATE,L., KUCHINSKAYA,E., ELISEI,R., DEMIDCHIK,E.P. and PINCHERA,A. (1999) Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr Suppl* **88**, 23-7.
- PIERCE,D.A., STRAM,D.O. and VAETH,M. (1990) Allowing for random errors in radiation dose estimates for the atomic bomb survivor data. *Radiat Res* **123**, 275-84.
- POWELL Jr.,D.J., RUSSELL,J., NIBU,K., LI,G., RHEE,E., LIAO,M., et al. (1998) The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res* **58**, 5523-8.
- POWELL HG, JEREMIAH J, MORISHITA M, BETHEL J, BOGDANOVA T, TRONKO M, THOMAS GA (2005) Frequency of BRAF T1794A mutation in thyroid papillary carcinoma relates to age to patient at diagnosis and not to radiation exposure. *J Pathol* **205**, 558-564.
- RADETTI,G., CASTELLAN,C., TATO,L., PLATTER,K., GENTILI,L. and ADAMI,S. (1993) Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res* **39**, 127-31.
- REINERS,C. (1994) Prophylaxis of radiation-induced thyroid cancers in children after the reactor catastrophe of Chernobyl. *Nuklearmedizin* **33**, 229-34.
- REINERS,C. (1998) Sequelae of Czernobyl. *Internist (Berl)* **39**, 592-593.
- REINERS,C. (2003) Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **30**, 939-942.
- REINERS,C. and DEMIDCHIK,Y. Differentiated thyroid cancer in childhood: pathology, diagnosis, therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* (in press).
- REINERS,C. and DEMIDCHIK,Y. (2003) Differentiated thyroid cancer in childhood: pathology, diagnosis, therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* **Suppl 2**, 230-236.
- ROGOUNOVITCH,T.I., SAENKO,V.A., SHIMIZU-YOSHIDA,Y., ABROSIMOV,A.Y., LUSHNIKOV,E.F., ROUMIANTSEV,P.O., et al. (2002) Large deletions in mitochondrial DNA in radiation-associated human thyroid tumours. *Cancer Res* **62**, 7031-41.

- RON,E., LUBIN,J.H., SHORE,R.E., MABUCHI,K., MODAN,B., POTTERN,L.M., et al. (1995) Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* **141**, 259-77.
- RON,E., MODAN,B., PRESTON,D., ALFANDARY,E., STOVALL,M. and BOICE,J.D., Jr. (1989) Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* **120**, 516-31.
- RYBAKOV,S.J., KOMISSARENKO,I.V., TRONKO,N.D., KVACHENYUK,A.N., BOGDANOVA,T.I., KOVALENKO,A.E. and BOLGOV,M.Y. (2000) Thyroid cancer in children of Ukraine after the Chernobyl accident. *World J Surg* **24**, 1446-9.
- SANTORO,M., THOMAS,G.A., VECCHIO,G., WILLIAMS,G.H., FUSCO,A., CHIAPPETTA,G., et al. (2000) Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. *Br J Cancer* **82**, 315-22.
- SAWIN,C.T., GELLER,A., WOLF,P.A., BELANGER,A.J., BAKER,E., BACHARACH,P., WILSON,P.W., BENJAMIN,E.J. and D'AGOSTINO,R.B. (1994) Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* **331**, 1249-52.
- SCHAFFER,D.W., LUBIN,J.H., RON,E., STOVALL,M. and CARROLL,R.J. (2001) Thyroid cancer following scalp irradiation: a reanalysis accounting for uncertainty in dosimetry. *Biometrics* **57**, 689-97.
- SCHLUMBERGER,M., DE VATHAIRE,F., CECCARELLI,C., DELISLE,M.J., FRANCESE,C., COUETTE,J.E., PINCHERA,A. and PARMENTIER,C. (1996) Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl. Med* **37**, 606-612.
- SCHLUMBERGER,M., RICARD,M. and PACINI,F. (2000) Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* **143**, 557-563.
- SCHNEIDER,A.B., RON,E., LUBIN,J., STOVALL,M. and GIERLOWSKI,T.C. (1993) Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* **77**, 362-9.
- SCHNEIDER,P., BIKO,J., REINERS,C., DEMIDCHIK,Y.E., DROZD,V.M., CAPOZZA,R.F., COINTRY,G.R. and FERRETTI,J.L. (2004) Impact of parathyroid status and Ca and vitamin-D supplementation on bone mass and muscle-bone relationships in 208 Belarussian children after thyroidectomy because of thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **112**, 444-450.
- SHAKHTARIN,V.V., TSYB,A.F., STEPANENKO,V.F. and MARCHENKO,L.F. (2002) Correlation between endemic iodine deficiency and radiation-induced thyroid cancer in children and adolescents. *Vopr Onkol* **48**, 311-7.
- SHAKHTARIN,V.V., TSYB,A.F., STEPANENKO,V.F., ORLOV,M.Y., KOPECKY,K.J. and DAVIS,S. (2003) Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol* **32**, 584-91.

SHAPIRO,L.E., SIEVERT,R., ONG,L., OCAMPO,E.L., CHANCE,R.A., LEE,M., NANNA,M., FERRICK,K. and SURKS,M.I. (1997) Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 2592-5.

SHIBATA,Y., YAMASHITA,S., MASYAKIN,V.B., PANASYUK,G.D. and NAGATAKI,S. (2001) 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* **358**, 1965-6.

SHORE,R.E. (1992) Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* **131**, 98-111.

SHORE,R.E., HILDRETH,N., DVORETSKY,P., PASTERNAK,B. and ANDRESEN,E. (1993) Benign thyroid adenomas among persons X-irradiated in infancy for enlarged thymus glands. *Radiat Res* **134**, 217-23.

SHORE,R.E. and XUE,X. (1999) Comparative thyroid cancer risk of childhood and adult radiation exposure and estimation of lifetime risk. Eds.: D. Thomas, A. Karaoglou and E.D. Williams. *Radiation and Thyroid Cancer*, pp. 491-498, World Scientific Publishing, Singapore.

SIMON,D., KORBER,C., KRAUSCH,M., SEGERING,J., GROTH,P., GORGES,R., et al. (2002) Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 775-82.

SOARES,P., TROVISCO,V., ROCHA,A.S., LIMA,J., CASTRO,P., PRETO,A., et al. (2003) BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* **22**, 4578-80.

SOLANS,R., BOSCH,J.A., GALOFRE,P., PORTA,F., ROSELLO,J., SELVA-O'CALLAGAN,A. and VILARDELL,M. (2001) Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* **42**, 738-743.

STEZHKO,V.A., BUGLOVA,E.E., DANILOVA,L.I., DROZD,V.M., KRYSENKO,N.A., LESNIKOVA,N.R., et al. (2004) A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: objectives, design and methods. *Radiat Res* **161**, 481-92.

STRAM,D., et.al. (2003) Monte Carlo treatment of the impact of measurement error in dosimetry on risk estimates. (*in preparation*).

SUCHY,B., WALDMANN,V., KLUGBAUER,S. and RABES,H.M. (1998) Absence of RAS and p53 mutations in thyroid carcinomas of children after Chernobyl in contrast to adult thyroid tumours. *Br J Cancer* **77**, 952-5.

SUGG,S.L., ZHENG,L., ROSEN,I.B., FREEMAN,J.L., EZZAT,S. and ASA,S.L. (1996) ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 3360-5.

SWERDLOW,A.J., BARBER,J.A., HUDSON,G.V., CUNNINGHAM,D., GUPTA,R.K., HANCOCK,B.W., HORWICH,A., LISTER,T.A. and LINCH,D.C. (2000) Risk of second

malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* **18**, 498-509.

THOMAS,D., STRAM,D. and DWYER,J. (1993) Exposure measurement error: influence on exposure-disease. Relationships and methods of correction. *Annu Rev Public Health* **14**, 69-93.

THOMAS,G.A., BUNNELL,H., COOK,H.A., WILLIAMS,E.D., NEROVNYA,A., CHERSTVOY,E.D., et al. (1999) High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 4232-8.

THOMAS,G.A., WILLIAMS,D. and WILLIAMS,E.D. (1991) Reversibility of the malignant phenotype in monoclonal tumours in the mouse. *Br J Cancer* **63**, 213-6.

THOMAS,G.A. and WILLIAMS,E.D. (2001) International cooperation post-Chernobyl. Scientific Project Panel of the International Cooperation to Establish Post Chernobyl Thyroid Tissue, Nucleic Acid and Databanks. *Int. J. Radiat Biol.* **77**, 254.

THOMAS,G.A., WILLIAMS,E.D., BECKER,D.V., BOGDANOVA,T.I., DEMIDCHIK,E.P., LUSHNIKOV,E., et al. (2000) Chernobyl tumour bank. *Thyroid* **10**, 1126-1127.

THOMPSON,D.E., MABUCHI,K., RON,E., SODA,M., TOKUNAGA,M., OCHIKUBO,S., et al. (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumours, 1958-1987. *Radiat Res* **137**, 17-67.

TRONKO,N.D., BOGDANOVA,T.I. and LIKHTAREV,I.A., et al. (2003) Summary of the 15-year observation of thyroid cancer among Ukrainian children after the Chernobyl accident. In: Radiation and humankind. Eds.: Y.Shibata, S.Yamashita, M.Watanabe, M.Tomonaga. Excerpta Medica. International Congress Series, Elsevier: Amsterdam 91-104.

TRONKO,N.D., BOGDANOVA,T.I., EPSTEIN,O.V., OLEYNYK,V.A., KOMISSARENKO,I.V., RYBAKOV,S.I., et al. (2002) Thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine having been exposed as a result of the Chornobyl accident (15-year expertise of investigations). *Int J Rad Med* **4**, 222-232.

UNGER K, ZITZELSBERGER H, SALVATORE G et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas (2004) *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4272-9.

UNSCEAR (2000) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. New York, United Nations.

UZZAN,B., CAMPOS,J., CUCHERAT,M., NONY,P., BOISSEL,J.P. and PERRET,G.Y. (1996) Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 4278-89.

VAN DE VIJVER,M.J., HE,Y.D., VAN'T VEER,L.J., DAI,H., HART,A.A., VOSKUIL,D.W., et al. (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* **347**, 1999-2009.

VAN LEEUWEN,F.E., KLOKMAN,W.J., STOVALL,M., DAHLER,E.C., VAN'T VEER,M.B., NOORDIJK,E.M., et al. (2003) Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* **95**, 971-80.

VERMIGLIO,F., CASTAGNA,M.G., VOLNOVA,E., LO PRESTI,V.P., MOLETI,M., VIOLI,M.A., ARTEMISIA,A. and TRIMARCHI,F. (1999) Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid* **9**, 781-6.

VINI,L., HYER,S., AL SAADI,A., PRATT,B. and HARMER,C. (2002) Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* **78**, 92-93.

VON HARNACK,G.A., TANNER,J.M., WHITEHOUSE,R.H. and RODRIGUEZ,C.A. (1972) Catch-up in height and skeletal maturity in children on long-term treatment for hypothyroidism. *Z Kinderheilkd* **112**, 1-17.

VYKHOVANETS,E.V., CHERNYSHOV,V.P., SLUKVIN,I., ANTIPKIN,Y.G., VASYUK,A.N., KLIMENKO,H.F. and STRAUSS,K.W. (1997) <sup>131</sup>I dose-dependent thyroid autoimmune disorders in children living around Chernobyl. *Clin Immunol Immunopathol* **84**, 251-9.

VYKHOVANETS,Y.V. Long-term study (1993-2000) of the thyroid autoimmunity and cell immune response in children and adolescents <sup>131</sup>I exposed as a result of Chernobyl fallout. 2004. Seattle. Prepared for Hanford Litigation Office.

WIERSINGA,W.M. (2001) Thyroid cancer in children and adolescents--consequences in later life. *J Pediatr Endocrinol Metab* **14 Suppl 5**, 1289-96.

WILLIAMS,E.D. (2000) Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumours. *Int J Surg Pathol* **8**, 181-183.

WILLIAMS,E.D., ABROSIMOV,A., BOGDANOVA,T., DEMIDCHIK,E.P., ITO,M., LIVOLSI,V., et al. (2004) Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer* **90**, 2219-24.

WILLIAMS,G.H., ROONEY,S., THOMAS,G.A., CUMMINS,G. and WILLIAMS,E.D. (1996) RET activation in adult and childhood papillary thyroid carcinoma using a reverse transcriptase-n-polymerase chain reaction approach on archival-nested material. *Br J Cancer* **74**, 585-9.

YAMASHITA,S. and SHIBATA,Y. (1997) Chernobyl: A Decade. Proceedings of the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, 14-15 October 1996, Elsevier Science B.V. Amsterdam.



YARDEN, Y. (2001) The EGFR family and its ligands in human cancer. Signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* **37 Suppl 4**, 3-8.

YOSHIMOTO, Y., EZAKI, H., ETOH, R., HIRAOKA, T. and AKIBA, S. (1995) Prevalence rate of thyroid diseases among autopsy cases of the atomic bomb survivors in Hiroshima, 1951-1985. *Radiat Res* **141**, 278-86.

## ГЛАВА 4

ИВАНОВ В.К., ГОРСКИЙ А. И., ЦЫБ А. Ф., ХАИТ С. Е (2003а). Заболеваемость раком щитовидной железы и лейкозами детского и подросткового населения Брянской области после аварии на ЧАЭС: Оценка радиационных рисков *Вопросы онкологии* **49(4)**, 445-449.

AUVINEN, A., HAKAMA, M., ARVELA, H., HAKULINEN, T., RAHOLA, T., SUOMELA, M., SODERMAN, B. and RYTOMAA, T. (1994) Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland, 1976-92. *Br Med J* **309**, 151-4.

BEBESHKO, V.G., BRUSLOVA, E.M., KLIMENKO, V.I., et al. (1997) Leukemias and lymphomas in Ukraine population exposed to chronic low dose irradiation. In: *Low Doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control. Contributed papers. International Conference. Seville, Spain, November 1997 IAEA-TECDOC-976*, p. 337-338.

BITHELL, J.F. and STEWART, A.M. (1975) Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* **31**, 271-287.

BUZUNOV, V.N., OMELYANETZ, N., STRAPKO et al. (1996) Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants in Ukraine - health status epidemiologic study - main results. p. 871-878 In: *The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. Proceedings of the First International Conference, Minsk, Belarus, March 1996 Eds.: A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly et al. EUR 16544*.

CARDIS, E., GILBERT, E.S., CARPENTER, L., HOWE, G., KATO, I., ARMSTRONG, B.K., et al. (1995) Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* **142**, 117-32.

GAPANOVICH, V.N., IAROSHEVICH, R.F., SHUVAEVA, L.P., BECKER, S.I., NEKOLLA, E.A. and KELLERER, A.M. (2001) Childhood leukemia in Belarus before and after the Chernobyl accident: continued follow-up. *Radiat Environ Biophys* **40**, 259-67.

GUNAY, U., MERAL, A. and SEVINIR, B. (1996) Pediatric malignancies in Bursa, Turkey. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* **15**, 263-5.

HJALMARS, U., KULLDORFF, M. and GUSTAFSSON, G. (1994) Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident. Swedish Child Leukaemia Group. *Br Med J* **309**, 154-7.

IVANOV, E.P., TOLOCHKO, G., LAZAREV, V.S. and SHUVAEVA, L. (1993) Child leukaemia after Chernobyl. *Nature* **365**, 702.

IVANOV,E.P., TOLOCHKO,G.V., SHUVAEVA,L.P., IVANOV,V.E., IAROSHEVICH,R.F., BECKER,S., NEKOLLA,E. and KELLERER,A.M. (1998) Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **37**, 53-5.

IVANOV,V. (1996) Health status and follow-up of the liquidators in Russia. p. 861-870 in: The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. Proceedings of the First International Conference, Minsk, Belarus, March 1996 Eds.: A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly et al. EUR 16544.

IVANOV,V.K., TSYB,A.F., NILOVA,E.V., EFENDIEV,V.F., GORSKY,A.I., PITKEVICH,V.A., LESHAKOV,S.Y. and SHIRYAEV,V.I. (1997) Cancer risks in the Kaluga oblast of the Russian Federation 10 years after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **36**, 161-7.

IVANOV,V.K., GORSKI,A.I., TSYB,A.F. and KHAIT,S.E. (2002) Radiation risks of leukemia incidence among Russian emergency workers, 1986-1997. In. *Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry. Special Issue 2002*. Obninsk, Moscow. Chapter 4: <http://phys4.harvard.edu/~wilson/radiation/Si2002/TITLE.html>

IVANOV,V.K. and TSYB,A.F. (2002) Medical radiological effects of the Chernobyl catastrophe on the population of Russia: Estimation of radiation risks. Moscow. *Meditcina*.

IVANOV,V.K., TSYB,A.F., GORSKY,A.I., MAKSIOUTOV,M.A., KHAIT,S.E., PRESTON,D. and SHIBATA,Y. (2003b) Elevated leukemia rates in Chernobyl accident liquidators. *Br Med J* <http://bmj.com/cgi/eletters/319/7203/145/a#31231>.

KESMINIENE,A., CARDIS,E., TENET,V., IVANOV,V.K., KURTINAITIS,J., MALAKHOVA,I., STENGREVICS,A. and TEKKEL,M. (2002) Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J Radiol Prot* **22**, 137-41.

KONOGOROV,A.P., IVANOV,V.K., CHEKIN,S.Y. and KHAIT,S.E. (2000) A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* **19**, 143-51.

LOOS A . Personal Communication to the WHO EGH Secretariat, Geneva. 2004.

NOSHCHENKO,A.G., MOYSICH,K.B., BONDAR,A., ZAMOSTYAN,P.V., DROSDOVA,V.D. and MICHALEK,A.M. (2001) Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region. *Int J Epidemiol* **30**, 125-9.

NOSHCHENKO,A.G., ZAMOSTYAN,P.V., BONDAR,O.Y. and DROZDOVA,V.D. (2002) 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* **99**, 609-18.

OSECHINSKY, I.V., A.R. MARTIROSOV, B.V. ZINGERMAN et al. Leukemia and lymphomas in population of Bryansk oblast after the Chernobyl accident. in: Health Consequences of the Chernobyl and other Radiological Accidents. Materials of the International Conference, WHO, Geneva, November 1995.

PARKIN,D.M., CARDIS,E., MASUYER,E. et al., (1993) Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). *Eur J Cancer* **29A**, 87-95.

PARKIN,D.M., CLAYTON,D., BLACK,R.J., MASUYER,E., FRIEDL,H.P., IVANOV,E., et al. (1996) Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* **73**, 1006-12.

PETRIDOU,E., PROUKAKIS,C., TONG,D., KASSIMOS,D., ATHANASSIADOU-PIPEROPOULOU,F., HAIDAS,S., et al. (1994) Trends and geographical distribution of childhood leukemia in Greece in relation to the Chernobyl accident. *Scand J Soc Med* **22**, 127-31.

PETRIDOU,E., TRICHOPOULOS,D., DESSYPRIS,N., FLYTZANI,V., HAIDAS,S., KALMANTI,M., et al. (1996) Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* **382**, 352-3.

PRESTON,D.L., KUSUMI,S., TOMONAGA,M., IZUMI,S., RON,E., KURAMOTO,A., et al. (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* **137**, 68-97.

PRISYAZHIUK,A., PJATAK,O.A., BUZANOV,V.A., REEVES,G.K. and BERAL,V. (1991) Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl. *Lancet* **338**, 1334-5.

PRISYAZHNIUK,A., GRISTCHENKO,V., ZAKORDONETS,V., FOUZIK,N., SLIPENIUK,Y. and RYZHAK,I. (1995) The time trends of cancer incidence in the most contaminated regions of the Ukraine before and after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **34**, 3-6.

PUKKALA, E., A. KESMINIENE, S. POLIAKOV et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer* 119(3): 651-658 (2006).

RAHU,M., TEKKEL,M., VEIDEBAUM,T., PUKKALA,E., HAKULINEN,T., AUVINEN,A., RYTOMAA,T., INSKIP,P.D. and BOICE,J.D., Jr. (1997) The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* **147**, 653-7.

RON,E. (2003) Cancer risks from medical radiation. *Health Phys.* **85**, 47-59.

SHANTYR,I. MAKAROVA,N.V. and SAIGINA,E.B (1997) Cancer morbidity among the emergency workers of the Chernobyl accident.. In: *Low Doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control*, IAEA-TECDOC-976, IAEA-CN-67/115. p366-36.

STEINER,M., BURKART,W., GROSCHE,B., KALETSCHE,U. and MICHAELIS,J. (1998) Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* **37**, 87-93.

STEVENS,W., THOMAS,D.C., LYON,J.L., TILL,J.E., KERBER,R.A., SIMON,S.L., LLOYD,R.D., ELGHANY,N.A. and PRESTONMARTIN,S. (1990) Leukemia in Utah and Radioactive Fallout from the Nevada Test Site - A Case-Control Study. *Jama-Journal of the American Medical Association* **264**, 585-591.

TONDEL,M., CARLSSON,G., HARDELL,L., ERIKSSON,M., JAKOBSSON,S., FLODIN,U., SKOLDESTIG,A. and AXELSON,O. (1996) Incidence of neoplasms in ages 0-19 y in parts of Sweden with high <sup>137</sup>Cs fallout after the Chernobyl accident. *Health Phys* **71**, 947-50.

TUKOV,A. and DZAGOEVA LG. (1993) Morbidity of atomic industry workers of Russia who participated in the work of liquidating the consequences of the Chernobyl accident. In: *Medical Aspects of Eliminating the Consequences of the Chernobyl Accident*. 97-99. Moscow. Central Scientific Research Institute.

WAKEFORD,R. and LITTLE,M.P. (2003) Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol*. **79**, 293-309.

YOSHIMOTO,Y., SCHULL,W.J., KATO,H. and NEEL,J.V. (1991) Mortality among the offspring (F1) of atomic bomb survivors, 1946-85. *J Radiat Res. (Tokyo)* **32**, 327-351.

YOSHINAGA,S., MABUCHI,K., SIGURDSON,A.J., DOODY,M.M. and RON,E. (2004) Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology* **233**, 313-321.

## **ГЛАВА 5**

HOEL,D.G. and LI,P. (1998) Threshold models in radiation carcinogenesis. *Health Phys* **75**, 241-50.

IARC (2000) International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. In: *Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ) Radiation, and Neutrons*. Lyon, France.

IARC (2005) Final Technical Report. CONTRACT: FIGH-CT-2002-00215 (under the 5th Framework Euratom Programme) GENE-RAD-INTERACT Gene-radiation interactions: Their Influence on Pre-menopausal Breast Cancer Risk after Chernobyl.

IVANOV,V., ILYIN,L., GORSKI,A., TUKOV,A. and NAUMENKO,R. (2004a) Radiation and epidemiological analysis for solid cancer incidence among nuclear workers who participated in recovery operations following the accident at the Chernobyl NPP. *J Radiat Res (Tokyo)* **45**, 41-4.

IVANOV,V.K., GORSKI,A.I., TSYB,A.F., IVANOV,S.I., NAUMENKO,R.N. and IVANOVA,L.V. (2004b) Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat Environ Biophys* **43**, 35-42.

MORIMURA,K., ROMANENKO,A., MIN,W., SALIM,E.I., KINOSHITA,A., WANIBUCHI,H., VOZIANOV,A. and FUKUSHIMA,S. (2004) Possible distinct molecular carcinogenic pathways for bladder cancer in Ukraine, before and after the Chernobyl disaster. *Oncol Rep* **11**, 881-6.

PIERCE,D.A. and PRESTON,D.L. (2000) Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* **154**, 178-86.

PIERCE,D.A., SHIMIZU,Y., PRESTON,D.L., VAETH,M. and MABUCHI,K. (1996) Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* **146**, 1-27.

PIERCE,D.A. and VAETH,M. (1991) The shape of the cancer mortality dose-response curve for the A-bomb survivors. *Radiat Res* **126**, 36-42.

PRYSYAZHNYUK,A., et al. (2002) Cancer incidence in Ukraine after the Chernobyl accident. In Chernobyl: Message for the 21st Century. Proceedings of the Sixth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium. New York: Elsevier.

ROMANENKO,A., MORELL-QUADRENY,L., NEPOMNYASCHY,V., VOZIANOV,A. and LLOMBART-BOSCH,A. (2000) Pathology and proliferative activity of renal-cell carcinomas (RCCS) and renal oncocytomas in patients with different radiation exposure after the Chernobyl accident in Ukraine. *Int J Cancer* **87**, 880-883.

ROMANENKO,A., MORELL-QUADRENY,L., NEPOMNYASCHY,V., VOZIANOV,A. and LLOMBART-BOSCH,A. (2001) Radiation sclerosing proliferative atypical nephropathy of peritumoral tissue of renal-cell carcinomas after the Chernobyl accident in Ukraine. *Virchows Arch* **438**, 146-53.

ROMANENKO,A., MORIMURA,K., WANIBUCHI,H., WEI,M., ZAPARIN,W., VINNICHENKO,W., KINOSHITA,A., VOZIANOV,A. and FUKUSHIMA,S. (2003) Urinary bladder lesions induced by persistent chronic low-dose ionizing radiation. *Cancer Sci* **94**, 328-33.

ROMANENKO,A., et al. (2002) DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine. *J Urol* **22(3A)**, 137-41.

RON,E., DOODY,M.M., BECKER,D.V., BRILL,A.B., CURTIS,R.E., GOLDMAN,M.B., et al. (1998) Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *Jama* **280**, 347-55.

## **ГЛАВА 6**

ГАЛИЦКАЯ Н.Н. и др. (1990) Оценка состояния иммунной системы детей, проживающих в зоне повышенной радиации *Здравоохранение Белоруссии* **6**, 33-35

15 YEARS AFTER THE CHORNOBYL ACCIDENT (2001) The 3<sup>rd</sup> International Conference: Lessons Learned. National Report of Ukraine (Summary). Kyiv, 2001. *Int J of Rad Med*. **3**, 32.

ADAMS,M.J., LIPSITZ,S.R., COLAN,S.D., TARBELL,N.J., TREVES,S.T., DILLER,L., GREENBAUM,N., MAUCH,P. and LIPSHULTZ,S.E. (2004) Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* **22**, 3139-48.

- AKIYAMA,M. (1995) Late effects of radiation on the human immune system: an overview of immune response among the atomic-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* **68**, 497-508.
- AKLEEV,A.V. and KOSENKO,M.M. (1991) Quantitative functional and cytogenetic character of lymphocytes and some indices of immunological status of persons participated in recovery operation works in Chernobyl. *J Haematol Transfusiol* **36**, 24-26.
- AKLEYEV,A., VEREMEYEVA,G.A., SILKINA,L.A. and VOZILOVA,A.V. (1999) Long-term hemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine* **5**, 113-129.
- AL-MUBARAK,N., ROUBIN,G.S., IYER,S.S., GOMEZ,C.R., LIU,M.W. and VITEK,J.J. (2000) Carotid stenting for severe radiation-induced extracranial carotid artery occlusive disease. *J Endovasc Ther* **7**, 36-40.
- ALLEN,P.T. and RUMYANTSEVA G . (1995) The contribution of social and psychological factors to relative radiation ingestion dose in two Russian towns affected by the Chernobyl NPP accident. Society for Risk Analysis (Europe).
- ANDREWS,G.A., HUBNER,K.F., FRY,S.A., et al. (1980) Report of 21-year medical follow-up of survivors of the Oak Ridge Y-12 accident. In: *The Medical Basis of Radiation Accident Preparedness*. New York, Elsevier/North Holland.
- AWA,A.A. (1975) Review of thirty year study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects: Chromosome aberrations in somatic cells. *J Radiat Res* **16 (Suppl)** 122-131.
- BAR JOSEPH,N., REISFELD,D., TIROSH,E., SILMAN,Z. and RENNERT,G. (2004) Neurobehavioral and cognitive performances of children exposed to low-dose radiation in the Chernobyl accident: the Israeli Chernobyl Health Effects Study. *Am J Epidemiol* **160**, 453-9.
- BAZYKA,D., CHUMAK,A. and BYELYAEVA,N. (2003) Immune cells in Chernobyl radiation workers exposed to low dose irradiation. *Int J Low Radiation* **1**, 63-75.
- BEBESHKO,V., BAZYKA,D.A., CHUMAK,A.A., TALKO,V.V., et al. (2003) Acute and Remote Immunohematological Effects After the Chernobyl Accident. *Environmental Science and Pollution Research* **Special Issue (1)**, 85-94.
- BEBESHKO,V., CHUMAK,A., BAZYKA,D., TALKO,V., BUGAEV,V. and BRUSLOVA,Ā. (1996) Immuno-biology and Psychosocial aspects of the Health of Children after the Chernobyl. *Disaster Prehospital and Disaster Medicine* **11**, 104-107.
- BEBESHKO,V. Personal communication to WHO/EGH Secretariat. 2004.
- BECKER,S.M. (2004) Emergency communication and information issues in terrorist events involving radioactive materials. *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice and Science* **2**, 195-207.

BECKER,S.M. (2002) Responding to the psychosocial effects of toxic disaster: policy initiatives, constraints and challenges. In: Toxic Turmoil: Psychological and Societal Consequences of Ecological Disasters. Eds.: J.M. Havenaar, J.G. Cwikel, E.J. Bromet. New York, Kluwer Academic and Plenum Press, pp 199-216.

BEZROOKOVE,V., SMITS,R., MOESLEIN,G., FODDE,R., TANKE,H.J., RAAP,A.K. and DARROUDI,F. (2003) Premature chromosome condensation revisited: a novel chemical approach permits efficient cytogenetic analysis of cancers. *Genes Chromosomes Cancer* **38**, 177-86.

BLOOM,E.T., AKIYAMA,M., KORN,E.L., KUSUNOKI,Y. and MAKINODAN,T. (1988) Immunological responses of aging Japanese A-bomb survivors. *Radiat Res* **116**, 343-355.

BOBYLYOVA,O.A. (2001) Medical aftermath of the Chernobyl catastrophe in Ukraine: 15 year experience. Proceedings of the 3rd Int. Conf. Health effects of the Chernobyl accident: results of the 15-year follow-up studies. June 4-8, 2001. *Int J Rad. Med* **4**, 29-41.

BROMET,E.J., GLUZMAN,S., SCHWARTZ,J.E. and GOLDGABER,D. (2002) Somatic symptoms in women 11 years after the Chernobyl accident: prevalence and risk factors. *Environ Health Perspect* **110 Suppl 4**, 625-9.

BROMET,E.J., GOLDGABER,D., CARLSON,G., PANINA,N., GOLOVAKHA,E., GLUZMAN,S.F., GILBERT,T., GLUZMAN,D., LYUBSKY,S. and SCHWARTZ,J.E. (2000) Children's well-being 11 years after the Chernobyl catastrophe. *Arch Gen Psychiatry* **57**, 563-71.

BURKART,W., GROSCHE,B. and SCHOETZAU,A. (1997) Down's syndrome clusters in Germany after the Chernobyl accident. *Radiat Res* **147**, 321-328.

BUZUNOV,V.A., PIROGOVA,YE.A., REPIN,V.S., STRAPKO,N.P., KRASNIKOVA,L.I., PRIKASHCHIKOVA,YE., et al. (2001) Epidemiological studies of non-cancer incidence of adult population evacuated from Pripjat and 30-km zone surrounding the Chernobyl NPP. *International Journal of Radiation Medicine. Russian.* **3,3-4**, 26-45.

BUZUNOV,V.A., KOROL,N.A., et al. (2003) Strategy of the psychological and social support among adolescents victims of the Chernobyl disaster for reproductive health promotion. In: Proceedings of the 4th International Conference "Chernobyl children - health consequences and psychological rehabilitation". June 2-6, 2003. Kyiv, Ukraine. 6-2-0030.

BUZUNOV,V.A., STRAPKO,N.P., PIROGOVA,YE.A., KRASNIKOVA,L.I., KARTUSHIN,G.I., VOYCHULENE,YU.S. and DOMASHEVSKAYA,T.YE (2001) Epidemiology of non-cancer diseases among Chernobyl accident recovery operation workers. *Journal of Radiation Medicine. Russian* **3,3-4**, 9-25.

CARDIS,E., ANSPAUGH,L., IVANOV,V.K., LIKHTAREV,I.A., MABUCHI,K., OKEANOV,A.E. and PRISYAZHNIUK,A.E. (1996) Estimated long term health effects of the Chernobyl accident. p. 241-279 In: One Decade After Chernobyl. Summing up the Consequences of the Accident. Proceedings of an International Conference, Vienna, 1996. STI/PUB/1001. IAEA, Vienna.

CARR,Z.A., LAND,C.E., KLEINERMAN,R.A., WEINSTOCK,R.W., STOVALL,M., GRIEM,M.L. and MABUCHI,K. (2005) Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys.* **61**, 842-850.

CHERNYSHOV,V.P., VYKHOVANETS,E.V., SLUKVIN,I.I., et al. (1997) Analysis of blood lymphocyte subsets in children living on territory that received high amounts of fallout from Chernobyl accident. *Clin Immunol Immunopathol* **84**, 122-128.

CHUMAK,A., THEVENON,C., GULAYA,N., et al. (2001) Monohydroxylated fatty acid content in peripheral blood mononuclear cells and immune status of people at long times after the Chernobyl accident. *Radiat Res* **156**, 476-487.

CUCINOTTA,F.A., MANUELL,F.K., JONES,J., et al. (2002) Space radiation and cataracts in astronauts. *Rad Res* **156**, 460-466.

CZEIZEL,A., ELEK,C. and SUSANSKY,E. (1991) The evaluation of germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* **6**, 285-288.

DARBY,S., MCGALE,P., PETO,R., GRANATH,F., HALL,P. and EKBOM,A. (2003) Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *Br Med J* **326**, 256-7.

DARROUDI,F. and NATARAJAN,A.T. (1996) Biological dosimetric studies in the Chernobyl accident, on populations living in the contaminated areas (Gomel regions) and in Estonian clean-up workers, using FISH technique. In: *The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident*. Eds.: S.A.Karaglou, G.Deamet, G.N.Kelly and H.G.Menzel. 1067-1072. Luxembourg, CEC.

DARROUDI,F., NATARAJAN,A.T., BENTVELZEN,P.A., HEIDT,P.J., VAN ROTTERDAM,A., ZOETELIEF,J. and BROERSE,J.J. (1998) Detection of total- and partial-body irradiation in a monkey model: a comparative study of chromosomal aberration, micronucleus and premature chromosome condensation assays. *Int J Radiat Biol* **74**, 207-15.

DAY,R., GORIN,M.B. and ELLER,A.W. (1995) Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys* **68**, 632-42.

DE WALS,P., BERTRAND,F., DE LA MATA,I., et al. (1988) Chromosomal anomalies and Chernobyl. *Int J Epidemiol* **17**, 230-231.

DUBROVA,Y.E., GRANT,G., CHUMAK,A.A., STEZHKA,V.A. and KARAKASHIAN,A.E. (2002) Elevated mini-satellite mutation rate in the post-Chernobyl families from Ukraine. *Am J Hum Genet* **71**, 801-809.

DUBROVA,Y.E., NESTEROV,V.N., KROUCHINSKY,N.G., OSTAPENKO,V.A., NEUMANN,R., NEIL,D.L. and JEFFREYS,A.J. (1996) Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* **380**, 683-686.

DUBROVA,Y.E., NESTEROV,V.N., KROUCHINSKY,N.G., OSTAPENKO,V.A., VERGNAUD,G., GIRAUDEAU,F., BUARD,J. and JEFFREYS,A.J. (1997) Further evidence



for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *Mutat Res* **381**, 267-278.

EDWARDS,A., MAZNIK,N., MOQUET,J., HONE,P., VINNIKOV,V., LLOYD,D. and COX,R. (2002) Choosing metaphases for biological dosimetry by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Rad Res* **157**, 469-471.

EUROHIS (2000) Experience of health interview surveys in Ukraine. Kyiv, Ukainian Institute of Public Health.

FEDIRKO,P.A. (1999) Chernobyl catastrophe and the eye: Some results of a prolonged clinical-epidemiological investigation. *Oftalmol Zh* (**2**), 69-73.

FEDIRKO,P.A. and KHILINSKA V.YU (1998) The state of the lens in children residing in the zone of radioactive contamination. Analysis of results of a long-term observation. *Oftalmol Zh* (**2**), 155-8.

FEDORYSHYN,Z.N., PECHENYK,S.O., GENYK-BEREZOVSKA,S.A. and HRUZYNTSEVA,H.A. (2002) Congenital malformations monitoring in the Zhytomir region exposed to radiation after the Chernobyl disaster. *Int J Radiat Med.* **4**, 200-205.

GRAKOVICH,A. (2003) Evaluation of influence some factors on the mortality in some regions of Republic of Belarus. Medical and biological aspects of Chernobyl Accident. N.2 p. 12-16. Russian. 2003.

GRAKOVICH,A. (2004) Compare evaluation of the prevalence of coronary heart disease in the populations of the agriculture machine operators from Narovlya and Minsk districts of Belarus. Medical and biological aspects of the Chernobyl Accident. 2004. N.1. p. 25-32. Russian.

GRIDLEY,D.S., PECAUT,M.J. and NELSON,G.A. (2002) Total-body irradiation with high-LET particles: Acute and chronic effects on the immune system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **282**, R677-R688.

HAGMAR,L., STROMBERG,U., TINNERBERG,H. and MIKOCZY,Z. (2001) The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis. *Int J Hyg Environ Health* **204**, 43-7.

HARRIS,S.W. (1932) Therapeutic abortion produced by x-ray. *AJR* **27**, 415-419.

HAVENAAR,J., RUMYANTZEVA,G., KASYANENKO,A., KAASJAGER,K., WESTERMANN,A., VAN DEN BRINK,W., VAN DEN BOUT,J. and SAVELKOUL,J. (1997a) Health effects of the Chernobyl disaster: illness or illness behavior? A comparative general health survey in two former Soviet regions. *Environ Health Perspect* **105 Suppl 6**, 1533-7.

HAVENAAR,J.M., DE WILDE,E.J., VAN DEN BOUT,J., DROTTZ-SJOBERG,B.M. and VAN DEN BRINK,W. (2003) Perception of risk and subjective health among victims of the Chernobyl disaster. *Soc Sci Med* **56**, 569-72.

HAVENAAR,J.M., RUMYANTZEVA,G.M., VAN DEN BRINK,W., POELIJOE,N.W., VAN DEN BOUT,J., VAN ENGELAND,H. and KOETER,M.W. (1997b) Long-term mental health effects of the Chernobyl disaster: an epidemiologic survey in two former Soviet regions. *Am J Psychiatry* **154**, 1605-7.

HAYASHI,T., KUSUNOKI,Y., HAKODA,M., MORISHITA,Y., KUBO,Y., MAKI,M., KASAGI,F., KODAMA,K., MACPHEE,D.G. and KYOIZUMI,S. (2003) Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* **79**, 129-36.

HORNING,S.I., HOPPE,R.T., KAPLAN,H.S., et al. (1981) Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* **304**, 1377-1382.

ICRP (2003) International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). Publication 90. *Annals of the ICRP* **23**.

IGUMNOV,S. and DROZDOVITCH,V. (2000) The intellectual development, mental and behavioural disorders in children from Belarus exposed in utero following the chernobyl accident. *Eur Psychiatry* **15**, 244-53.

IVANOV,V., TSYB A, IVANOV,S. and POKROVSKY,V. (2004a) Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia. Estimation of radiation risks. Nauka, St. Petersburg 338p.

IVANOV,V.K., MAKSIOUTOV,M.A., CHEKIN,S., KRUGLOVA,Z.G., PETROV,A.V. and TSYB,A.F. (2000) Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators. *Health Phys* **78**, 495-501.

JACOX,W.H. (1939) Recovery following human ovarian irradiation. *Radiology* **32**, 528.

JUNK,A.K., EGNER,P., GOTTLÖBER,P. PETER,R.U., STEFANI,F.H. and KELLERER,A.M. (1999) Long-term radiation damage to the skin and eye after combined beta- and gamma- radiation exposure during the reactor accident in Chernobyl. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **215**, 355-360.

KAPLAN,I. (1959) Genetic effects in children and grandchildren of women treated for infertility and sterility by roentgen therapy: A report of the study of 33 years. *Radiology* **72**, 518-521.

KEEVER,C.A., BENAZZI,E., KERNAN,A.N., et al. (1988) Radiosensitivity of NK Lytic activities and NK-hematopoietic colony inhibition: effect of activation with IL-2 and blocking of the T-200 molecule. *Cell Immunol* **113**, 143-157.

KESMINIENE,A., KURTINAITIS,J. and RIMDEIKA,G. (1997) The study of Chernobyl clean-up workers from Lithuania. *Acta Med Lituanica* **2**, 55-61.

KHOMAZJUK,I., KOVALYOV,A.S., CHEBANJUK,S.V., NASTINA,E.M. and GONCHARENKO,L.I. (2003) Cardiovascular System. In: Health effects of Chornobyl accident. Eds.: A. Vozianov, V. Bebashko, D. Bazyka; Kyiv, DIA: 219-224.

- KIURU,A., AUVINEN,A., LUOKKAMAKI,M., et al. (2003) Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers. *Radiat Res* **159**, 651-655.
- KLEIN,B.E., KLEIN,R., LINTON,K.L. and FRANKE,T. (1993) Diagnostic x-ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Public Health* **83**, 588-590.
- KOIKE,K., YABUHARA,A., YANG,F.C., et al. (1995) Frequent natural killer cell abnormality in children in an area highly contaminated by the Chernobyl accident. *Int J Hematol* **61**, 139-145.
- KOROL,N. and OMELIANETS,V. (2004) Personal communication to WHO/EGH Secretariat.
- KOSIANOV,A.D. and MOROZOV,V.G. (1991) Characteristic of immunological state of liquidators of industrial accident with radiation components In: Proceedings of the Whole-Union Conference on Human Immunology and Radiation. 120-121. Gomel, Belarus.
- KOVALENKO,A.N., BELYI,D.A. and BEBESHKO,V.G. (2003) Long term effects in acute radiation syndrome survivors. In: Health effects of Chornobyl accident, Monograph in 4 parts. Eds.: A.Vsianov, V. Bebeshko D. Bazyka. 15-32. Kyiv, DIA.
- KURJANE,N., BRUVERE,R., SHITOVA,O., et al. (2001) Analysis of the immune status in Latvian Chernobyl clean-up workers with nononcological thyroid diseases. *Scand J Immunol* **54**, 528-533.
- KUSUNOKI,Y., HIRAI,Y., HAKODA,M., et al. (2002) Uneven distributions of naive and memory T-cells in CD4 and CD8 T-cell populations derived from a single stem cell in an atomic bomb survivor: implications for the origins of the memory T-cell pools in adulthood. *Rad Res* **157**, 493-499.
- KUSUNOKI,Y., KYOIZUMI,S., HIRAI,Y., et al. (1998) Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Rad Res* **150**, 227-236.
- KUSUNOKI,Y., YAMAOKA,M. and KASAGI,F. (2002) T cells of atomic bomb survivors respond poorly to stimulation by staphylococcus aureus toxins in vitro: does this stem from their peripheral lymphocyte populations having a diminished naive CD4 T-cell content? *Radiat Res* **158**, 715-724.
- KUZMENOK,O., POTAPNEV,M., POTAPOVA,S., et al. (2003) Late effects of the Chernobyl radiation accident on T cell-mediated immunity in cleanup workers. *Radiat Res* **159**, 109-116.
- LAZJUK,G., VERGER,P., GAGNIÈRE,B., KRAVCHUK,Z.H., ZATSEPIN,I. and ROBERT,E. (2003) The Congenital Anomalies Registry in Belarus: a tool for assessing the public health impact of the Chernobyl accident. *Reprod Toxic* **17**, 666.
- LAZJUK,G.I., NIKOLAYEV,D.L., NOVIKOVA,I.V., POLITYKO,A.D. and KHMEL,R.D. (1999) Belarusian population radiation exposure after Chernobyl accident and congenital malformations dynamics. *Int J Rad Med* **1**, 63-70.

- LITCHER,L., BROMET,E.J., CARLSON,G., SQUIRES,N., GOLDGABER,D., PANINA,N., GOLOVAKHA,E. and GLUZMAN,S. (2000) School and neuropsychological performance of evacuated children in Kyiv 11 years after the Chernobyl disaster. *J Child Psychol Psychiatry* **41**, 291-9.
- LITTLE,J. (1993) The Chernobyl accident, congenital anomalies and other reproductive outcomes. *Pediat Perinatal Epidemiol* **7**, 121-151.
- LIVSHITS,L.A., MALYARCHUK,S.G., KRAVCHENKO,S.A., et al. (2001) Children of Chernobyl clean-up workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. *J Radiat Res* **155**, 74-80.
- LLOYD,D.C., EDWARDS,A.A., LEONARD,A., t al. (1992) Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays. *Int J Radiat Biol* **61**, 335-43.
- LOGANOVSKY,K.N. and LOGANOVSKAJA,T.K. (2000) Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. *Schizophr Bull* **26**, 751-73.
- LUSHBAUGH,C.C. and RICKS,R.C. (1972) Some cytokinetic and histopathological considerations of male and female gonadal tissues. *Front Radiat Ther Oncol* **6**, 228-248.
- MAYER,M., HARRIS,W. and WIMPFHEIMER,S. (1936) Therapeutic abortion by means of x-ray. *Am J Obstet Gynecol* **32**, 945-957.
- MERRIAM,G.R., Jr. and FOCHT,E.F. (1957) A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **77**, 759-85.
- MERRIAM,G.R., Jr. and WORGUL,B.V. (1983) Experimental radiation cataract--its clinical relevance. *Bull N Y Acad Med* **59**, 372-92.
- MINAMOTO,A., TANIGUCHI,H., YOSHITANI,N., MUKAI,S., YOKOYAMA,T., KUMAGAMI,T., et al. (2004) Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* **80**, 339-345.
- MITELMAN,F. (2000) Recurrent chromosome aberrations in cancer. *Mutat Res* **462**, 247-53.
- NEEL,J.V., AWA,A.A., KODAMA,Y., NAKANO,M. and MABUCHI,K. (1992) 'Rogue' lymphocytes among Ukrainians not exposed to radioactive fall-out from the Chernobyl accident: The possible role of this phenomenon in oncogenesis, teratogenesis and mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**, 6973-6977.
- NIJENHUIS,M.A.J., VAN OOSTROM,I.E.A., SHARSHAKOVA,T.M., PAUKA,H.T., HAVENAAR,J.M. and PA,B. (1995) Belarusian-Dutch Humanitarian Aid Project: "Gomel Project." Bilthoven, National Institute for Public Health and Environmental Protection.

NIKOLENKO,V., BONDARENKO,G.A., BAZYKA,D.A., et al. (2002) Features of immune disorders in miners who took part in cleaning up after the accident at the Chernobyl Atomic Energy Station (in Ukrainian). *Lik Sprava* **3-4**, 33-35.

NYAGU,A.I., LOGANOVSKY,K.N. and LOGANOVSKAJA,T.K. (1998) Psychophysiological after effects of prenatal irradiation. *Int J Psychophysiol* **30**, 303-11.

OSANOV,D.P., KRJUTCHKOV,V.P. and SHAKS,A.I. (1993) Determination of beta radiation doses received by personnel involved in the mitigation of the Chernobyl accident; pp. 313-348 in: *The Chernobyl Papers. Doses to the Soviet Population and Early Health Effects Studies, Volume I* Research Enterprises Inc., Richland, Washington. Eds.: S.E.Merwin and M.I.Balonov).

OTAKE,M. and SCHULL,W.J. (1982) The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* **92**, 574-595.

PADOVANI,L., APPOLONI,M., ANZIDEI,P., et al. (1995) Do human lymphocytes exposed to the fallout of the Chernobyl accident exhibit an adaptive response? 1. Challenge with ionizing radiation. *Mutat Res* **332**, 33-38.

PRESTON,D.L., SHIMIZU,Y., PIERCE,D.A., SUYAMA,A. and MABUCHI,K. (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* **160**, 381-407.

RAHU,M., TEKKELE,M., VEIDEBAUM,T., et al. (1997) The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* **147**, 653-7.

SALOMAA,S., SEVAN'KAEV,A.V., ZHLOBA,A.A., et al. (1997) Unstable and stable chromosomal aberrations in lymphocytes of people exposed to Chernobyl fallout in Bryansk, Russia. *Int J Radiat Biol* **71**, 51-59.

SCHULL,W.J., OTAKE,M. and NEEL,J.V. (1981) Hiroshima and Nagasaki: A reassessment of the mutagenic effect of exposure to ionizing radiation. In: *Population and Biological Aspects of Human Mutation*. New York, Academic Press.

SERGIENKO,N.M. and FEDIRKO,P. (2002) Accommodative function of eyes in persons exposed to ionizing radiation. *Ophthalmic Res* **34**, 192-4.

SEVAN'KAEV,A.V., TSYB,A.F., LLOYD,D.C., ZHLOBA,A.A., MOISEENKO,V.V., SKRJABIN,A.M. and CLIMOV,V.M. (1993) 'Rogue' cells observed in children exposed to radiation from the Chernobyl accident. *Int J Radiat Biol*. **63**, 361-367.

SEVANKAEV,A.V., LLOYD,D.C., BRASELMANN,H., EDWARDS,A.A., MOISEENKO,V.V. and ZHLOBA,A.A. (1995) A survey of chromosomal aberrations in lymphocytes of Chernobyl liquidators. *Radiat Prot Dosim* **58**, 85-91.

SEVANKAEV,A.V., LLOYD,D.C., EDWARDS,A.A. and MOISEENKO,V.V. (1995) High exposures to radiation received by workers inside the Chernobyl sarcophagus. *Radiat Prot Dosim* **59**, 91.

SEVANKAEV,A.V., LLOYD,D.C., POTETNYA,O.I., ZHLOBA,A.A., MOISEENKO,V.V. and EDWARDS,A.A. (1995) Chromosome aberrations in lymphocytes of residents of areas contaminated by radioactive discharges from the Chernobyl accident. *Radiat Prot Dosim* **58**, 247-254.

SEVANKAEV,A.V. and ZHLOBA,A.A. (1991) Early and late cytogenetic effects in man. *Acta Oncologica* **12**, 201-204.

SLEBOS,R., LITTLE,R., UMBACH,D., ANTIPKIN,Y., ZADOROZHNYAYA,T., et al. (2004) Mini and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident cleanup workers. *Mutation Res* **559**, 143-151.

SPERLING,K., PELZ,J., WEGNER,R., et al. (1994) Significant increase in trisomy-21 in Berlin nine months after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or casual relation. *Br Med J* **309**, 158-162.

STEINERT,M., WEISS,M., GOTTLÖBER,P., BELYI,D., GERGEL,O., BEBESHKO,V., et al. (2003) Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J Am Acad Dermatol* **49**, 417-423.

TITOV,L.P., KHARITONIC,G.D., GOURMANCHUK,I.E., et al. (1995) Effects of radiation on the production of immunoglobulins in children subsequent to the Chernobyl disaster. *Allergy Proc* **16**, 185-193.

TITOVA,L.D., ORADOVSKAIA,I.V., SHAROVA,N.I., et al. (1996) A comparative evaluation of the content of T-lymphocyte subpopulations, alpha 1-thymosin and autoantibodies to epithelial thymic cells in the personnel in the 30-kilometer control zone of the accident at the Chernobyl atomic electric power station. *Radiat Biol Radioecol* **36**, 601-609.

UNSCEAR (1982). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with annexes. United Nations, New York.

UNSCEAR (1988) Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1988 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations sales publication E.88.IX.7 United Nations, New York.

UNSCEAR (2000). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. New York, United Nations.

UNSCEAR (2001) Hereditary Effects of Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2001 Report to the General Assembly, with scientific annex. United Nations sales publication E.01.IX.2. United Nations, New York.

USHAKOV,I.B., DAVYDOV,B.I. and SOLDATOV,S.K. (1994) A Man in the Sky of Chernobyl. A Pilot and a Radiation Accident. Rostov at Don, Russian Federation, Rostov University Publishing House.

VIINAMAKI,H., KUMPUSALO,E., MYLLYKANGAS,M., et al. (1995) The Chernobyl accident and mental wellbeing--a population study. *Acta Psychiatr Scand* **91**, 396-401.

VOSIANOV,A., BEBESHKO,V. and BAZYKA,D. (2003) Health Effects of Chornobyl Accident. 193-202. Kyiv: DIA.

VYKHOVANETS,E.V., CHERNYSHOV,V.P., SLUKVIN,I., ANTIPKIN,Y.G., VASYUK,A.N., KLIMENKO,H.F. and STRAUSS,K.W. (1997) <sup>131</sup>I dose-dependent thyroid autoimmune disorders in children living around Chernobyl. *Clin Immunol Immunopathol* **84**, 251-9.

WHO (1995a) World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes. Geneva,

WHO (1995b) World Health Organization. Report of the International Project for the Health Effects of the Chernobyl Accident. Geneva.

WHO (2001) World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. Geneva.

WONG,F.L., YAMADA,M., SASAKI,H., KODAMA,K. and HOSODA,Y. (1999) Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* **151**, 736-46.

WORGUL,B. (2005) First results of the Ukrainian/American Chernobyl Ocular Study (UACOS) - communication to the WHO Secretariat.

WORGUL,B.V., MERRIAM,G.R., Jr. and MEDVEDOVSKY,C. (1989) Cortical cataract development--an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens Eye Toxic Res* **6**, 559-71.

WORGUL,B. and ROTHSTEIN,H. (1975) Radiation cataract and mitosis. *Ophthalmol Res* **7**, 21-32.

YAMADA,M., KODAMA,K. and WONG,F.L. (1991) The long-term psychological sequelae of atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. In: The medical basis for radiation preparedness III: The psychological perspective. Eds.: R.Ricks, M.E.Berger, R.M. O'Hara. New York: Elsevier. pp. 155-163.

YAMADA,M., WONG,F.L., FUJIWARA,S., AKAHOSHI,M. and SUZUKI,G. (2004) Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res* **161**, 622-32.

YAMAZAKI,J.N., WRIGHT,S.W. and WRIGHT,P.M. (1954a) A study of the outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. *J Cell Comp Physiol* **43**, 319-328.

YAMAZAKI,J.N., WRIGHT,S.W. and WRIGHT,P.M. (1954b) Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. *Am J Dis Child* **87**, 448-463.

YARILIN,A.A., BELYAKOV,I.M., KUZMENOK,O.I., et al. (1993) Late T cell deficiency in victims of the Chernobyl radiation accident: possible mechanisms of induction. *Int J Radiat Biol* **63**, 519-528.

ZATSEPIN,I., VERGER,P., ROBERT-GNANSIA,E., GAGNIÈRE,B., KHMEL,R. and LAZJUK,G. (2004) Cluster of Down's syndrome cases registered in January of 1987 in Republic of Belarus as a possible consequence of the Chernobyl accident. (in press). *Int J Rad Med*

## **ГЛАВА 7**

БРУК Г.Я. (ред) (2002) Средние накопленные за 1986-2001 гг. эффективные дозы облучения (включая дозы облучения щитовидной железы) жителей населенных пунктов Брянской, Калужской, Липецкой, Орловской, Рязанской и Тульской областей Российской Федерации. Минздрав России. Москва, 196 с. CARDIS,E., ANSPAUGH,L., IVANOV,V.K., LIKHTAREV,I.A., MABUCHI,K., OKEANOV,A.E. and PRISYAZHNIUK,A.E. (1996) Estimated long term health effects of the Chernobyl accident. p. 241-279 In: One Decade After Chernobyl. Summing up the Consequences of the Accident. Proceedings of an International Conference, Vienna, 1996. STI/PUB/1001. IAEA. Vienna.

DEMIDCHIK,Yu. and REINERS,Ch. (2003) Personal communication to WHO/EGH Secretariat. Geneva

ICRP (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Pergamon Press. Oxford.

IVANOV,V., TSYB,A., IVANOV,S. and SOUSHKEVICH,G. (2001a) Low doses of ionizing radiation: Health effects and assessment of radiation risks for emergency workers of the Chernobyl accident. Eds.: G. Soushkevich and M.Repacholi. World Health Organization. Geneva.

IVANOV,V., TSYB,A., IVANOV,S. and POKROVSKY,V. (2004a) Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia. Estimation of radiation risks. Nauka, St. Petersburg 338p.

IVANOV,V.K., GORSKI,A.I., MAKSIOUTOV,M.A., TSYB,A.F. and SOUCHKEVITCH,G.N. (2001b) Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis). *Health Phys* **81**, 514-21.

IVANOV,V.K., GORSKI,A.I., TSYB,A.F., IVANOV,S.I., NAUMENKO,R.N. and IVANOVA,L.V. (2004b) Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat Environ Biophys* **43**, 35-42.

IVANOV,V., TYSB AF, IVANOV,S. and POKROVSKY,V. (Eds). (2004c) Medical Radiological Consequences of the Chernobyl Catastrophe in Russia; estimation of radiation risks. St Petersburg. NAUKA. p 380.

KOROL,N. and OMELIANETS,V. (2004) Personal communication to WHO/EGH Secretariat. Geneva



UNSCEAR (2000) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Effects. New York. United Nations.

## **ГЛАВА 8**

AMA (1983) Medical evaluation of healthy persons. Council on Scientific Affairs. *Jama* **1983**, 1626-1632.

ASCO (1996) Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* **14**, 1730-1736.

ASCO (2003) American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* **21**, 2397-2406.

BEBESHKO,V. (2004) Personal communication to WHO/EGH Secretariat.

DODSON,J.M. (1925) The American Medical Association and periodic health examinations. *Am J Public Health*. **15**, 599-601.

GUSKOVA,A., GUSEV,I. and METTLER,F. (2001) *Medical Management of Radiation Accidents*. CRC Press, Boca Raton FLA.

HAN,P.K.J. (1997) Historical Changes in the Objectives of the Periodic Health Examination. *Annals of Internal Medicine* **127**, 910-917.

IARC (1990) Cancer: Causes, Occurrence and Control. International Agency for Research on Cancer. Tomatis, L. Lyon, France, IARC. Scientific Publications.

IOM (1995) Adverse Reproductive Outcomes in Families of Atomic Veterans: The Feasibility of Epidemiologic Studies. Committee to study the feasibility of, and need for epidemiologic studies if adverse reproductive outcomes in the families of atomic veterans. -98pp. Washington DC, Institute of Medicine; National Academy Press.

IOM (1999) Potential Radiation Exposure in Military Operations. Protecting the Soldier Before, During, and After. Committee on Battlefield Radiation Exposure Criteria (F.A. Mettler Jr, Chairman). Medical Follow-up Agency. -Thaul A. and O'Maonaigh H. Washington, D.C., Institute of Medicine; National Academy Press.

IVANOV,V. (2004) Personal communication to WHO/EGH Secretariat. Geneva

KENIGSBERG,Y. (2004) Personal Communication to WHO/EGH Secretariat. Geneva.

KOROL,N. and OMELIANETS,V. (2004) Personal communication to WHO/EGH Secretariat. Geneva

MANSER,R.L., IRVING,L.B., BYRNES,G., ABRAMSON,M.J., STONE,C.A. and CAMPBELL,D.A. (2003) Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* **58**, 784-9.

MILLER,A.B. (1985) *Screening for Cancer*. Academic Press.

U.S.PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (1996) *Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U.S. Preventive Services Task Force*. 2nd edition. Baltimore Maryland, Williams and Wilkins.

WHO (2002) *National cancer control programmes, policies and managerial guidelines*. 2nd Edition. Geneva, World Health Organization.

WILFOND,B.S., ROTHENBERG,K.H., THOMSON,E.J. and LERMAN,C. (1997) Cancer Genetic Studies Consortium, National Institutes of Health: Cancer Genetic Susceptibility Testing: Ethical and Policy Implications for Future Research and Clinical Practice. *J Law, Medicine and Ethics* **25**, 243-251.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### СОСТАВ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ «ЗДОРОВЬЕ» ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО ФОРУМА:

Богданова, Т.	Институт эндокринологии и метаболизма, Украина
Бебешко, В.	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Украина
Гракович, А.	Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения, Беларусь
Гудзенко, Н	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Украина
Демидчик, Ю.	Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь
Дроздович, В.	WHO International Agency for Research on Cancer, France
Звонова, И.	Институт радиационной гигиены, Российская Федерация
Иванов, В.	Медицинский радиологический научный центр АМН России, Российская Федерация
Капитонова, Е.	Республиканский научный центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь
Кенигсберг, Я.	Национальный комитет радиационной защиты, Беларусь
Король, Н.	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Украина
Крючков, В.	Институт биофизики, Российская Федерация
Сушкевич, Г.	Московский НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Российская Федерация
Чумак, В.	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Украина
Balonov M.	International Atomic Energy Agency
Bennett B.	Radiation Effects Research Foundation, Japan
Bodnar, E.	University of Chicago, United States of America
Bouville, A.	National Cancer Institute, NIH, United States of America
Bromet, E.	State University of New York, United States of America
Buglova E.	International Atomic Energy Agency
Cardis, E.	WHO International Agency for Research on Cancer, France
Carr, Z.	World Health Organization, Switzerland

Darroudi, F.	Leiden University, The Netherlands
Davis, S.	Fred Hutchinson Cancer Research Center, United States of America
Gentner, N.	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
Hatch, M.	National Cancer Institute, United States of America
Havenaar, J.	Altrecht Institute of Mental Health, The Netherlands
Hendry, J.	International Atomic Energy Agency
Howe, G.	Columbia University, United States of America
Jacob, P.	GSF, Germany
Kesminiene, A.	International Agency for Research on Cancer, France
Kopecky, K.	Fred Hutchinson Cancer Research Center, United States of America
Lee, R.	University of Chicago, United States of America
Loos, A.	WHO International Agency for Research on Cancer, France
Mettler, F.	Federal Regional Medical Center, United States of America
Lee, R.	University of Chicago, United States of America
Loos, A.	WHO International Agency for Research on Cancer, France
Mettler, F.	Federal Regional Medical Center, United States of America
Neriishi, K.	Radiation Effects Research Foundation, Japan
Pinchera, A.	University of Pisa, Italy
Reiners, C.	University Würzburg, Germany
Repacholi, M.	World Health Organization, Switzerland
Ron, E.	National Cancer Institute, NIH United States of America
Shibata, Y.	Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan
Shore, R.	Department of Environmental Medicine, United States of America
Streffer C.	University of Essen, Germany
Thomas, G.	South West Wales Cancer Institute, United Kingdom

Tirmarche, M.	Institute of Radioprotection and Nuclear Safety, France
Wachholz, B.	National Cancer Institute, NIH, United States of America
Worgul, B.	Columbia University, United States of America (deceased)
Yamashita, S.	World Health Organization, Switzerland

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

### **СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ «ЗДОРОВЬЕ» ЧЕРНОБЫЛЬСКОГО ФОРУМА:**

**Совещание экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума по исследованиям рака щитовидной железы**

1-3 декабря 2003 года, ВОЗ, Женева

**Совещание экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума по исследованиям лейкоза и солидных раков**

5-7 апреля 2004 года, ВОЗ, Женева

**Совещание экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума по исследованиям нераковых эффектов и программ оказания медицинской помощи**

13 - 15 сентября 2004 года, ВОЗ, Женева

**Совещание экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума по редакции документа**

19-21 января 2005 года, ВОЗ, Женева

#### **Секретариат ВОЗ:**

Michael Repacholi – ученый секретарь и технический редактор экспертной группы «Здоровье»

Zhanat Carr – ответственный исполнитель и технический редактор экспертной группы «Здоровье»

**Первичные материалы для первого, второго и третьего совещаний экспертной группы «Здоровье» подготовлены, соответственно:**

Zhanat Carr

Geoffery Howe

Fred Mettler

**Технический редактор:**

Burton Bennett

**Перевод на русский язык:**

Наталья Шагина

**Редакция русского текста:**

Михаил Балонов