

УДК 614.876.06:621.039.586(450)(047.31)

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕСТОХАСТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ПРОЖИВАНИИ НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИЯХ

Аветисов А. Р., Стожаров А. Н., Сосновский А. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В данной работе рассмотрена процедура и результаты оценки риска развития тканевых реакций в ответ на облучение при проживании на загрязненных радионуклидами территориях. Исследование проведено в Лунинецком районе Брестской области. Обнаружено зависимое от дозы увеличение риска развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инфаркты и инсульты мозга, транзиторные ишемические атаки. В то же время риски развития катаракты и некоторых других заболеваний не показали достоверную положительную зависимость риска от дозы облучения. Обнаруженные факты позволяют рекомендовать применение утвержденных в медицине мер профилактики развития заболеваний сердца и сосудов на загрязненных территориях.

Ключевые слова: облучение, тканевые реакции, риск.

Международные данные о рисках облучения относятся к публикациям МКРЗ 60 и 103 [1, 2]. Первая обзорная публикация о тканевых реакциях появилась еще в 2009 г. [3], а систематизированные данные появились в публикации 118 МКРЗ в 2012 г. [4].

Известно, что сердечно-сосудистая система в целом устойчива к облучению [5]. Но статистически значимые риски развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, связанных с малыми дозами облучения, показали результаты в широком диапазоне от 0,01 до 1,3 Гр [6], что требует изучения влияния других факторов риска [7]. Не исключается, что любые экстремальные ситуации способны со временем перерасти в психосоматические заболевания, среди которых сердечно-сосудистая патология является одной из ведущих [8].

Хрусталик глаза признан довольно радиочувствительной частью не только глаза, но и организма человека в целом. Сегодня порог развития катаракты оценен в 0,5 Гр, а надпороговый катарактогенез может быть описан линейной беспороговой моделью [9].

Кровотворная система, невзирая на относительно высокую радиочувствительность, может спонтанно регенерировать при дозах острого однократного облучения до 8 Гр [10]. При этом хроническое радиационное воздействие кровотворная система переносит легче, что характеризуется

гибкостью и способностью к адаптации [11]. Новых сведений об отдаленных эффектах облучения кроветворной системы пока не обнаружено.

Известно, что степень тяжести поражения желудочно-кишечного тракта при остром облучении далеко не всегда зависит только от гибели стволовых клеток или клеток-предшественников эпителия [4]. При этом информация по хроническому низкодозовому облучению кишечника в доступной литературе отсутствует либо представлена фрагментарно.

Известно, что респираторная система в целом достаточно радиорезистентна. Дозы облучения, вызывающие клеточную гибель в других, более чувствительных тканях, обычно не вызывают морфофункциональных изменений в альвеолах.

Например, пролиферация альвеолоцитов второго типа возможна даже при интенсивности облучения на уровне 0,5 Гр/сутки [12]. В то же время было установлено, что у лиц, пострадавших от бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, однократное облучение в диапазоне доз от 0,5 до 2,5 Зв увеличивает пожизненный риск смертности от заболеваний респираторной системы примерно на 18 % [13]. В этом же исследовании отмечены повышенные риски облучения для болезней сердца, инсультов и некоторых других заболеваний, то есть тканевых реакций в ответ на облучение.

Исследования показали, что дозы острого облучения гонад в диапазоне 0,1–0,3 Гр вызывают олигоспермию, а полное восстановление сперматогенеза занимает до 3 лет [14]. Зрелые яйцеклетки также весьма чувствительны к облучению: ЛД₅₀ составляет не более 2 Гр [15].

Обзорные публикации оценки риска последствий облучения после аварии на Фукусимской АЭС показали, что моделирование методом Монте-Карло способно дать приемлемую точность вычислений [16].

Существенно более низкие в сравнении с аварией на ЧАЭС дозы облучения населения позволяют спрогнозировать лишь риски онкологических заболеваний без учета соматической патологии.

Пока найдены лишь отличия в заболеваемости раком щитовидной железы у детей вследствие аварии на Фукусимской АЭС [17]. На территории Российской Федерации оценка доз облучения вследствие аварии на ЧАЭС обсуждается регулярно, но проблема оценки рисков развития неонкологической заболеваемости в этой связи либо не обсуждается, либо носит описательный характер [18].

Учитывая то, что сегодня не существует международных и национальных рекомендаций по использованию моделей оценки рисков развития тканевых реакций, мы предлагаем использование трех наиболее распространенных и традиционных моделей:

1. Модель пропорциональных рисков Кокса:

$$\Phi(z, \beta) = e^{\beta_1 \cdot z_1 + \dots + \beta_k \cdot z_k}$$

где $\Phi(z, \beta)$ – функция риска; $\beta_1 \dots \beta_k$ – коэффициенты объясняющих переменных (параметры модели); $z_1 \dots z_k$ – вектор объясняющих переменных (например, пол, возраст и так далее).

2. Линейная модель оценки избыточного относительного риска (ERR):

$$\Phi(z, \beta) = 1 + \beta \cdot f(dose)$$

где $\Phi(z, \beta)$ – функция риска; β – линейный коэффициент функции риска.

3. Линейная модель с логлинейным компонентом, используемая в специализированных программах оценки риска облучения:

$$\Phi(z, \beta) = e^{\beta_1 \cdot z_1 + \dots + \beta_k \cdot z_k} \cdot (1 + \beta_0 \cdot f(dose))$$

где $\Phi(z, \beta)$ – функция риска; $\beta_1 \dots \beta_k$ – коэффициенты объясняющих переменных; $z_1 \dots z_k$ – вектор объясняющих переменных (ковариат).

Линейная модель, а также линейная модель с логлинейной компонентой в модели оценки риска используется в специализированных программах. Наиболее простым способом оценки риска облучения является использование программных пакетов rERR и LinERR в среде статистического программирования R. В радиационной эпидемиологии модели ERR используются для анализа зависимости «доза – реакция» для данных о частоте событий. Одной из моделей, представляющих особый интерес, особенно в радиационной эпидемиологии, является линейная модель ERR. Нами были проанализированы результаты вычислений избыточного относительного риска (ERR) для некоторых заболеваний, относящихся к понятию «тканевые реакции». Вычисления проводились в среде статистического программирования R с использованием бесплатного программного пакета rERR.

Пример кода для оценки риска развития тканевых реакций представлен ниже.

```
library("rERR")
Data1 <- read.table(file = "Cor2.txt", header =
TRUE)
Formula1 <-
Surv(AgeAtEntry,age_at_event,outcome) ~
lin(dose_cum) + strata(sex)
Formula2 <-
Surv(AgeAtEntry,age_at_event,outcome) ~
loglin(factor(covar)) + lin(dose_cum) + strata(sex)
Fit1 <- f_fit_linERR_wf(formula1,data =
Data1, id_name = "id", doses = Data1[,45:79], times
= Data1[,10:44], covars = Data1[,c("sex","covar")],
lag = 2,exclusion_done = FALSE)
Fit2 <- f_fit_linERR_wf(formula2,data =
Data1, id_name = "id", doses = Data1[,45:79],times
= Data1[,10:44], covars = Data1[,c("sex","co-
var")],lag = 2, exclusion_done = FALSE)
summary(fit1)
summary(fit2)
confint(fit1)
confint(fit2)
f_lrt(fit1,fit2).
Получение результатов работы программы,
включающее строки данных, содержащих итоги
вычислений, например:
> summary(fit1)
Formula: Surv(AgeAtEntry, age_at_event,
outcome) ~ lin(dose_cum) + strata(sex)
Linear Parameter Summary Table:
coef se(coef) z Pr(>|z|)
```

```
dose_cum 0.2936232 0.06352452 4.622203
3.796869e-06
AIC: 50228.74
Deviance: 50226.74
Number of risk sets: 2913
> confint(fit1)
Confidence intervals:
Linear Parameter - Likelihood ratio test ci:
  coef lower .95 upper .95
dose_cum 0.2936232 0.1936654 0.4575233
> summary(fit2)
Formula: Surv(AgeAtEntry, age_at_event,
outcome) ~ loglin(factor(covar)) +
lin(dose_cum) + strata(sex)
Linear Parameter Summary Table:
  coef se(coef) z Pr(>|z|)
dose_cum 0.3631761 0.08716315 4.166624
3.091434e-05
Log Linear Parameter Summary Table:
  coef exp(coef) se(coef) z Pr(>|z|)
covar_1 -1.2680399 0.2813826 0.4026492 -
3.1492424 0.001636943
covar_2 -0.5217867 0.5934593 0.3864317 -
1.3502688 0.176929770
covar_3 -0.2171762 0.8047882 0.3830518 -
0.5669630 0.570739324
covar_4 -0.1930176 0.8244675 0.3816092 -
0.5057991 0.612997674
covar_5 -0.5637658 0.5690620 0.3874995 -
1.4548814 0.145702087
AIC: 50156.16
Deviance: 50144.16
Number of risk sets: 2913
> confint(fit2)
Confidence intervals:
Linear Parameter - Likelihood ratio test ci:
  coef lower .95 upper .95
```

```
dose_cum 0.3631761 0.2359541 0.5840276
Log Linear Parameter - Wald ci:
  coef exp(coef) lower .95 upper .95
covar_1 -1.2680399 0.2813826 0.1278091
0.619488
covar_2 -0.5217867 0.5934593 0.2782657
1.265675
covar_3 -0.2171762 0.8047882 0.3798633
1.705045
covar_4 -0.1930176 0.8244675 0.3902538
1.741806
covar_5 -0.5637658 0.5690620 0.2662683
1.216185
> f_lrt(fit1,fit2)
$lrt (likelihood ratio test)
[1] 82.57406
$lrt_pval 1.172924e-18.
```

Анализ полученных результатов осуществлялся в три этапа:

- 1) анализ качества и достоверности линейной модели риска по стандартным оценкам аналогичных тестов, применяемых в статистике;
- 2) анализ качества и достоверности линейной модели с логлинейным компонентом по стандартным статистическим оценкам аналогичных тестов;
- 3) сравнение качества двух моделей методом максимального правдоподобия с целью выбора наилучшей модели или отклонения обеих моделей и принятия или отклонения поиска альтернативных моделей.

В случае, когда линейная модель, а также линейная модель с логлинейным компонентом не давали статистически значимого результата, мы использовали стандартную модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты вычислений представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты вычислений риска развития некоторых неонкологических заболеваний на загрязненных радионуклидами территориях

Показатель		Линейная модель ERR		Линейная + логлинейная модель ERR			Логлинейная (модель Кокса)*	
		β	p (β)	β	p (β)	α ; p	β	p (β)
Диагноз (МКБ-10)	Ковариата							
	Гипертоническая болезнь (I10–I13)							
	Плотность загрязнения	0.294	3.79e-06	0.229	3.771e-6	10.56; 0.919	-	-
	Возраст	0.294	3.79e-06	0.363	3.091e-5	-1.26; 0.0016	-	-
	Тип населенного пункта	0.294	3.79e-06	0.505	0.00015	0.11; 0.99	-	-

Окончание табл. 1

Показатель		Линейная модель ERR		Линейная + логлинейная модель ERR			Логлинейная (модель Кокса)*	
		β	p (β)	β	p (β)	α ; p	β	p (β)
ИБС (I20–I25)	Плотность загрязнения	0,336	0,000128	0,99	0,048	0,62; 0,9	-	-
	Возраст	0,336	0,000128	0,354	0,000165	-8,18; 0,9	-	-
	Тип населенного пункта	0,336	0,000128	0,407	0,001	- 0,028; ---	-	-
Болезни сердца, «плотность загрязнения», I10–I13; I20–I25		0,398	5,15e-08	0,586	0,00035	0,321; --	-	-
Болезни сердца, «возраст», I10–I13; I20–I25		0,398	5,15e-08	0,402	1,698e-07	-1,06; 0,008	-	-
Болезни сердца, «тип населенного пункта», I10–I13; I20–I25		0,398	5,15e-08	0,539	4,3e-06	- ,0016; 0,99	-	-
Ишемия мозга, «плотность загрязнения», I63, I64, G45		0,267	0,0295	0,498	0,202	10,39; 0,96	-	-
Ишемия мозга, «возраст», I63, I64, G45		0,279	0,026	0,267	0,026	-1,90; 0,13	-	-
Ишемия мозга, «тип населенного пункта», I63, I64, G45		0,279	0,026	0,357	0,082	0,25; 0,97	-	-
Циррозы печени, «возраст»		0,029	>0,05	2,107	>0,05	11,8; 0,96	- 0,17	<0,01
Катаракта, «возраст»		-0,01	>0,05	0,112	>0,05	-2,41; 0,0011	- 0,08	0,02
Пневмонии, «возраст»		0,12	>0,05	1,17	>0,05	10,12; 0,01	-0,6	<0,01

Примечание – * – отсутствие данных указывает на наличие положительных результатов линейной и/или линейной модели с логлинейным компонентом

Заключение:

1. Обнаружено отсутствие достоверно положительного влияния дозы облучения на риски развития катаракты, цирроза печени, пневмоний при проживании на загрязненных радионуклидами территориях.

2. Наиболее значимые и одновременно достоверные результаты влияния дозы облучения на риски развития тканевых реакций по линейной модели получены для таких событий, как развитие гипертонической болезни, ишемической

болезни сердца, инфаркта миокарда, инсультов, атеросклеротических поражений сосудов головного мозга, транзиторных ишемических атак.

3. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дополнительных мероприятий по снижению выявленных повышенных рисков у населения, проживающего на территориях с более высокими уровнями загрязнения основными дозообразующими радионуклидами Чернобыльского выброса.

Список цитированных источников

1. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann ICRP. – 1991. – Т. 21, N 1–3. – P. 1–201.
2. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103 // Ann ICRP. – 2007. – Т. 37, N 2–4. – P. 1–332.
3. Аклеев, А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения / А. В. Аклеев // Радиационная Биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 5–20.
4. ICRP, 2012 ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Ann ICRP. – 2012. – Vol. 41, N 1–2. – P. 1–322.
5. Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological Artifacts / P. Anversa [et al.] // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25, N 3. – P. 589–601.
6. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms / M. P. Little [et al.] // Radiat Environ Biophys. – 2010. – Vol. 49, N 2. – P. 139–153.
7. Bromet, E.J. Mental health consequences of the Chernobyl disaster / E. J. Bromet // J Radiol Prot. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 71–75.
8. Румянцева, Г. М. Экспертная оценка психических нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию / Г. М. Румянцева, О. В. Чинкина, С. Н. Шишков. – Москва, 2011. – 260 с.
9. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies / E. A. Ainsbury [et al.] // Radiat Res. – 2009. – Vol. 172, N 1. – P. 1–9.
10. Baranov, A. E. Allogeneic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation: experience from recent (Nyasvizh, Belarus) and previous radiation accidents // Advances in the Biosciences. – 1996. – Vol. 94. – P. 281–294.
11. Akleyev, A. V. Chronic Radiation Syndrome / A. V. Akleyev. – Berlin, Heidelberg : Springer, 2014. – 410 p.
12. M. Bentzen, J. Z. S., J. Bernier, S. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions / J. Z. S. M. Bentzen, J. Bernier, S. // International Journal of Radiation Biology. – 2000. – Vol. 76, N 4. – P. 453–462.
13. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 / D.L. Preston [et al.] // Radiat Res. – 2003. – Vol. 160, N 4. – P. 381–407.
14. Herrmann, Th. Strahlenreaktionen an den Gonaden / Th. Herrmann // Strahlenther. Onkol. – 1997. – Vol. 173, N 10. – P. 493–501.
15. Wallace, W. H. B. The radiosensitivity of the human oocyte / W. H. B. Wallace, A. B. Thomson, T. W. Kelsey // Hum Reprod. – 2003. – Vol. 18, N 1. – P. 117–121.
16. Radiation dose rates now and in the future for residents neighboring restricted areas of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant / K. H. Harada [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2014. – Vol. 111, N 10.
17. Relationship between environmental radiation and radioactivity and childhood thyroid cancer found in Fukushima health management survey / H. Toki [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 4074.
18. Trends of development and prediction of the doses from the internal exposure of the public of the Russian Federation and its critical groups in the distant post-Chernobyl NPP accident period / G. Ya. Bruk [et al.] // Radiac. gig. (2008). – 2019. – Vol. 12, N 2. – P. 66–74.

Assessment of the risk of development of non-stochastic effects when living in territories contaminated with radionuclides

*Avetisov A. R., Stojarov A. N., Sasnouski A. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

This paper discusses the procedure and results of assessing the risk of tissue reactions in response to radiation when living in areas contaminated with radionuclides. The study was conducted in the Luninets district of the Brest region. A dose-dependent increase in the risk of developing diseases such as coronary heart

disease, hypertension, cerebral infarctions and strokes, and transient ischemic attacks was found. At the same time, the risks of developing cataracts and some other diseases did not show a reliable positive dependence of risk on the radiation dose. The discovered facts allow us to recommend the use of medically approved measures to prevent the development of heart and vascular diseases in contaminated areas.

Keywords: irradiation, tissue reactions, risk.

Поступила 05.06.2024