

ЧАСТОТА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ: РОЛЬ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Украинский научный центр радиационной медицины Минздрава и АН Украины, Украинский НИИ эндокринологии и обмена веществ Минздрава и АН Украины, Киев

В результате аварии на Чернобыльской АЭС значительная часть территорий Украины оказалась загрязненной радионуклидами. По данным НКДАР ООН [57], активность материала, выброшенного в окружающую среду из разрушенной активной зоны реактора, составила около 50 МКи, среди которого доля радионуклидов йода, цезия и теллурия составила 10—20 %. Несмотря на то что оперативное проведение йодной профилактики позволило снизить дозовую нагрузку на щитовидную железу [1, 3], все же значительная часть детского и взрослого населения получила дозы облучения щитовидной железы, представляющие серьезную опасность в развитии возможных отдаленных онкологических последствий. На основании расчетов доз по наиболее консервативной модели «однократного поступления» радиоактивного йода число детей, проживающих в 8 наиболее пострадавших от облучения радионуклидами йода районах Украины и подвергшихся воздействию доз, превышающих 200 сГр, оценивается 12 000 и более, в области доз до 200 сГр — 79 500, до 30 сГр — 38 000 [2].

Имеющаяся информация о дозах облучения щитовидной железы у населения Украины, с одной стороны, и сведения о канцерогенных эффектах облучения этого органа, накопленные к настоящему времени в мире, — с другой, свидетельствуют о необходимости проведения тщательно спланированных эпидемиологических исследований, направленных на оценку риска возникновения этой патологии у пострадавших. Вместе с тем эффективность подобных исследований, а следовательно, и разработка профилактических мероприятий по снижению последствий облучения в будущем будут в значительной степени зависеть от учета особенностей эпидемиологического изучения роли радиационного фактора в развитии рака щитовидной железы.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы было обобщение накопленных к настоящему времени в мире сведений, отражающих недостатки в изучении эпидемиологии радиационно обусловленного рака щитовидной железы, а также подтверждающих необходимость дальнейшего развития и совершенствования этих исследований.

Современная информация об этиологической роли факторов риска в развитии рака щитовидной железы у человека основана на результатах ряда аналитических и описательных эпидемиологических исследований, проведенных в мире с начала 50-х годов [48]. Показано, что наряду с такими этиологическими факторами, как питание, наличие предшествующей патологии щитовидной железы, гормональные нарушения и генетическая предрасположенность, в развитии данного заболевания наиболее существенна роль ионизирующей радиации. Изучению именно радиационного фактора посвящено наибольшее количество работ, хотя некоторые из них и носят описательный или корреляционный характер.

В 1950 г. В. Duffy и Р. Fitzgerald [17] сообщили о 28 больных раком щитовидной железы, зарегистрированных среди лиц в возрасте до 18 лет, из которых 10 были подвержены терапевтическому рентгеновскому облучению в период новорожденности по поводу увеличения тимуса. Несколькоми годами позже Д. Е. Clark [11] опубликовал результаты собственных наблюдений за 15 пациентами, лечившимися по поводу рака. У всех обследуемых в анамнезе был установлен факт облучения в детском возрасте. В 1966 г. Т. Winship, R. Rosvoll [62] на основании обзора мировой литературы и собственных данных обнаружили, что более 70 % всех лиц с диагностированным раком щитовидной железы подвергались в детстве облучению головы и шеи. Результаты этих описательных эпидемиологических исследований в дальнейшем были подтверждены установлением причинной связи между облучением и развитием заболевания [7, 12, 14, 19, 21, 22, 24, 32, 43, 47, 60, 61].

Основные группы наблюдаемых в этих исследованиях составили лица, подвергшиеся облучению в результате атомных бомбардировок японских городов, получившие в детстве терапевтическое рентгеновское облучение по поводу различных заболеваний, подвергшиеся воздействию радиационных осадков в результате испытания ядерного оружия, облученные препаратами ¹³¹I с диагностической и терапевтической целью.

Рак щитовидной железы и внешнее облучение

Наблюдение за пострадавшими в результате атомных бомбардировок показало наиболее значительное повышение частоты рака щитовидной железы среди лиц, облученных в возрасте до 20 лет. Полученные при этом дозы облучения составили 0,5 Гр и более [32, 38, 43, 52].

С 1926 г. по 1957 г. в Рочестере, штат Нью-Йорк, широкое распространение получило проведение терапевтического рентгеновского облучения новорожденных в связи с увеличением тимуса. Диапазон доз облучения щитовидной железы колебался от 0,05 до 10 Гр, однако в 62 % случаев они составили менее 0,5 Гр. Результаты 29-летнего наблюдения за 2650 пациентами, подвергшимися облучению, и 4800 необлученными братьями и сестрами, отобранными в качестве контрольной группы, показали статистически достоверное превышение частоты рака щитовидной железы и аденомы среди облученных. Относительный риск при этом составил 45 для рака и 15 для аденомы щитовидной железы [55].

Большой интерес представляют проспективные наблюдения (1948—1960 гг.) за 10 842 израильскими детьми, подвергшимися в возрасте 1—15 лет терапевтическому облучению черепа по поводу стригущего лишая [40—42, 47, 49]. Дозы рентгеновского облучения черепа при этом составляли около 4 Гр в течение 5 дней, а щитовидной железы от 4,3 до 16,9 сГр со средней дозой 9 сГр. Первую контрольную группу составили 10 842 здоровых и необлученных ребенка, подобранных по полу, возрасту и месту жительства. Вторая группа состояла из 5400 здоровых и необлученных братьев и сестер того же пола и возраста (в пределах 5 лет), что и облученные. Относительный риск для возрастных групп 0—5, 6—8 и 9—15 лет соответственно составил 8,1, 5,0 и 3,4. При анализе достаточно высоких значений риска при умеренных дозах облучения щитовидной железы было обращено внимание на тот факт, что у облученных большую долю составляли лица, прибывшие в Израиль из североафриканского региона. Относительный риск для них был равен 14,1, а для прибывших, в частности, из Марокко и Туниса, — 25,1. Наблюдаемые значения относительного риска в этой группе авторы связывали с возможностью дополнительного предшествующего облучения. В то же время среди марокканских эмигрантов зарегистрирована высокая частота встречаемости атаксии-телеангктазии — ауто-сомного рецессивного нарушения с высокой чувствительностью к острому воздействию ионизирующего излучения [39].

Аналогичные результаты были получены в наблюдениях за пациентами, облученными в возрасте от 1 года до 15 лет по поводу того же заболевания, проведенные в Нью-Йоркском медицинском центре [4]. Исследование состояло из двух этапов: на первом этапе в течение 15 лет наблюдалось 2043 пациента, на втором в течение 20 лет — 1981. Контрольную группу составили на первом этапе 1413 детей, на втором — 1258 детей, подобранных по полу и возрасту, имеющих такое же заболевание, но не подвергавшихся облучению. Средняя доза облучения щитовидной железы составляла 6 сГр. Среди облученных было обнаружено статистически значимое превышение частоты аденом, при этом ни одного случая рака железы зарегистрировано не было. Существенными недостатками этих исследований были относительно небольшая численность наблюдаемых когорт и малое количество лиц женского пола (13 %) среди облученных.

Результаты, основанные на наблюдениях за пациентами, получившими различные дозы терапевтического облучения на область головы и шеи по поводу опухолевых и неопухолевых заболеваний [37, 53], также могут быть использованы при оценке эффектов облучения щитовидной железы.

Л. DeGroot, Е. Paluyan [14] привели наблюдения за пациентами, лечившимися по поводу рака щитовидной железы, из них 40 % в прошлом получили терапевтическое облучение шеи. Возраст больных на момент обследования был около 35 лет. Опухоли развились в среднем через 20 лет после облучения.

М. Favus и соавт. [18] обследовали 1056 пациентов, подвергшихся рентгеновскому облучению по поводу инфекционных

и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. В результате у 27,2 % обследуемых были обнаружены узловые образования в щитовидных железах (у 16,5 % при пальпации). Более $\frac{1}{3}$ (33 %) этих узлов оказались злокачественными. Анализ потенциальных факторов риска показал высокую степень корреляции ($p < 0,001$) между радиационным воздействием и узловыми образованиями. К сожалению, в приведенном исследовании авторы не имели контрольной группы, однако, согласно предыдущим работам этой же группы ученых, частота пальпируемых узлов среди необлученных пациентов составила не более 0,8—2,7 %.

Данные других исследований, касавшихся изучения этой патологии, были основаны на скрининговом выявлении изменений в щитовидной железе среди лиц, подвергавшихся облучению в относительно больших дозах. Однако большинство из этих исследований имели методические погрешности и были проведены без контрольной группы. Поэтому полученные оценки риска заболевания являются весьма неопределенными. Кроме того, эти исследования характеризовались низким уровнем участия наблюдаемых в специальных скрининговых программах [55].

Рак щитовидной железы и внутреннее облучение

Имеется значительно меньше сведений об эпидемиологических данных, касающихся развития рака щитовидной железы при внутреннем облучении. В основном они были получены при наблюдении за лицами, подвергшимися воздействию радиоактивных осадков в результате испытания ядерного оружия на Маршалловых островах, и пациентами, подвергшимися облучению ^{131}I с терапевтической или диагностической целью.

В 1954 г. более 200 жителей Маршалловых островов подверглись действию радиоактивных осадков при испытании ядерного оружия на атолле Бикини. В результате 77 детей в возрасте до 10 лет, проживавших на островах Утирик и Ронгелап, получили дозы облучения щитовидной железы ^{131}I в дозах от 60—95 сГр (58 человек) до 8,1—11,5 Гр (19 человек). К 1981 г. количество лиц с заболеванием щитовидной железы среди пострадавших детей составило 22. Контрольная группа состояла из родственников (229) облученных, не подлежавших эвакуации с островов. До 1981 г. в контрольной группе заболевания щитовидной железы обнаружены у 6 человек.

Наблюдение за пострадавшими в возрасте старше 10 лет на момент облучения также показало превышение частоты заболеваний щитовидной железы по сравнению с контрольной группой. Доза облучения органа в среднем составила 3,35 Гр [13].

Риск узловых образований в щитовидной железе был наибольшим у детей в возрасте до 10 лет на момент облучения и составил 29 случаев на 1 млн человек/рад в год, а у лиц старше 10 лет — 14 случаев на 1 млн человек/рад в год.

M. Rallison и соавт. [46] провели наблюдение за лицами в возрасте 11—18 лет, подвергавшимися облучению ^{131}I в результате испытания ядерного оружия в штатах Невада и Юта. Когорту облученных составили 1378 школьников, родившихся в период наибольшего выпадения радиационных осадков. Контроль был представлен двумя когортами: первая — 1313 детей, посещавших те же школы, что и облученные, но переехавшие в эту местность после периода наибольшего выпадения осадков; вторая — 2140 детей, проживавших в штате Аризона, где радиационные осадки были относительно небольшими. Оценка доз облучения щитовидной железы проводилась ретроспективно и для когорты подвергшихся воздействию радиационных осадков в среднем составила 120 сГр. В результате наблюдения авторы не обнаружили достоверного превышения частоты рака среди облученных. Однако, как отметили J. Voise, C. Land [8], отсутствие прироста частоты рака щитовидной железы и узлов среди 1378 облученных детей могло объясниться тем, что: а) ^{131}I не является биологически эффективным в индукции опухолей щитовидной железы по сравнению с внешним рентгеновским облучением, вероятнее всего потому, что при низких уровнях облучения биологическое восстановление происходит более интенсивно, или же потому, что большая часть энергии бета-частиц реализуется в коллоиде и не достигает фолликулярных клеток; б) фактические дозы облучения щитовидной железы были значительно меньше рассчитанных; в) дети, которые имели серьезные заболевания щитовидной железы, не посещали общественные школы; г) заболевания щитовидной железы наблюдались в избытке среди 14 % школьников, отказавшихся от медицинского осмотра; д) период наблюдения (в среднем 14 лет) между облучением и медицинским осмотром мог быть недостаточным для того, чтобы зарегистрировать избыток изменений в щитовидной железе.

Результаты исследования, проведенного M. Rallison и соавт., были дополнены C. Johnson [33], который изучил забо-

леваемость раком щитовидной железы среди мормонов, проживавших в 1951—1962 гг. на территориях юго-западной части штата Юта и отдельных регионах Аризоны и Невады. Когорта облученных состояла из 4125 человек. Контрольная группа была представлена всеми мормонами штата Юта (781 735 человек). Информация о наличии рака щитовидной железы была получена путем интервьюирования наблюдаемых. И хотя результаты показали статистически значимое превышение частоты заболеваний среди облученных, они были подвергнуты критике со стороны J. Lyon и K. Schuman [36], по мнению которых в данном исследовании не в полной мере было учтено влияние систематических ошибок отбора и информации.

Относительно высокий уровень заболеваемости раком щитовидной железы, зарегистрированный в Норвегии, послужил основанием для проведения эпидемиологического исследования с целью оценки возможного влияния облучения ^{131}I , выпавшего с радиоактивными осадками при испытаниях ядерного оружия. Показатели сравнивались с данными других скандинавских стран, в частности Дании. Наибольший показатель заболеваемости раком был установлен у женщины, пребывавшей в возрасте 8—18 лет в период наибольшего накопления ^{131}I в молоко после выпадения радиоактивных осадков. Кумулятивная доза облучения щитовидной железы для этих лиц в среднем составила около 0,02 Гр. Однако, как отмечают сами авторы, это исследование носило описательный характер и поэтому полученные данные не могут служить основой для каких-либо окончательных выводов о связи между заболеваемостью и выпадением ^{131}I .

Результаты изучения влияния терапевтического облучения щитовидной железы радиоизотопами йода на возникновение рака не позволяют установить наличие четкой причинной связи [15, 25, 26, 28, 30, 51]. Так, в исследованиях B. Dobyns и соавт. [15] терапевтические дозы облучения ^{131}I 19 186 пациентов (средний возраст 48 лет), лечившихся по поводу гипертиреоза, составляли около 88 Гр. В течение 8 лет наблюдения учащения случаев рака у облученных пациентов не обнаружено. Последние наблюдения за пациентами, получавшими терапевтическое облучение ^{131}I по поводу гипертиреоза, в Швеции [30] также не показали увеличения частоты рака щитовидной железы. Общее число наблюдавшихся составило 10 552, средняя активность введенного радиоактивного йода в щитовидной железе 506 МБк, период наблюдения 15 лет. Отсутствие увеличения частоты опухолей, по мнению авторов, связано с тем обстоятельством, что дозы облучения были достаточно высокими, и это в результате приводило к гибели клеток железы. Кроме того, на оценку риска определенное влияние могло оказать и то, что период наблюдения за пациентами был все же коротким и практически все больные на момент облучения находились в старшем возрасте.

Таким образом, оценка канцерогенного риска при облучении щитовидной железы ^{131}I возможна лишь при наличии низких или умеренных доз облучения, т. е. в случае проведения диагностических процедур. Однако следует при этом учитывать и то, что само состояние щитовидной железы, по поводу которого была проведена диагностика, могло способствовать возникновению рака. К настоящему времени существует немного исследований, касающихся оценки эффектов диагностического облучения железы. Одно из них было проведено в Швеции [27] и представляло собой ретроспективное когортное исследование среди 10 133 пациентов, получивших ^{131}I при диагностических процедурах в количестве 2,2 МБк. Все наблюдаемые были лицами старшего возраста и только 5 % из них были в возрасте до 20 лет. Через 5 лет у 9 пациентов был обнаружен рак щитовидной железы. Однако статистически значимого увеличения частоты заболевания не было отмечено (ожидаемое число случаев для когорты составило 8,3). Исследование было продолжено, и группа наблюдаемых составила 35 000 человек [29]. Возрастной состав остался тот же. Приняв во внимание 5-летний латентный период и исключив 31 % наблюдаемых, которые были осмотрены в связи с подозрением на рак щитовидной железы, исследователи обнаружили 16 случаев рака по сравнению с 25,8 ожидаемыми. Несмотря на то что относительный риск для пациентов, облученных в возрасте до 20 лет, составил 1,8, статистическая мощность исследования для установления значимого увеличения частоты рака среди молодых пациентов была низкой.

Рак щитовидной железы и облучение от техногенного и природного радиационного фона

Наряду со сведениями о радиационно обусловленном раке щитовидной железы, основанными на результатах наиболее серьезных эпидемиологических исследований, определенный ин-

терес могут представлять данные исследований, касающихся облучения населения, проживающего на территориях, прилегающих к местам ядерного производства, а также с повышенным природным радиационным фоном.

Одним из таких исследований было изучение заболеваемости раком щитовидной железы среди населения, проживавшего поблизости Денвера, штат Колорадо. Исследование носило характер экологического. Население, подлежащее изучению, было разделено на 4 группы в зависимости от плотности загрязнения местности радионуклидами плутония. Проживающие на наиболее загрязненной территории с наибольшей плотностью загрязнения 1800—30 МБк/км составили 1-ю группу, с плотностью 30—7 МБк/км — 2-ю группу, 7—3,7 МБк/км — 3-ю группу и <3,7 МБк/км — 4-ю группу, выбранную в качестве контрольной. Сравнение показателей заболеваемости не обнаружило статистически значимых различий. Другим, подобным исследованием было изучение смертности от рака щитовидной железы, проведенное Н. Sauer среди населения, проживавшего поблизости с ядерным заводом Саванна Ривер (штат Южная Каролина). В этом исследовании население, подлежащее изучению, было разделено на 4 группы в зависимости от расстояния между местом проживания и заводом. Статистически значимых различий в заболеваемости также не установлено.

Основываясь на данных одного из наиболее крупного популяционного cancer-регистра штата Коннектикут (США), который содержит информацию о злокачественных новообразованиях с 1935 г., С. Walter и соавт. [58] изучили заболеваемость раком щитовидной железы среди населения, проживающего в населенных пунктах с повышенным природным радиационным фоном. Общая численность населения в этом исследовании составила около 3 млн. человек. Значение мощности гамма-фона находилось в пределах 0,38—0,85 мГр/год. В результате 9-летнего наблюдения (1965—1974) было установлено увеличение заболеваемости раком среди женщин. Однако в силу относительно низкой вариабельности в уровнях мощности гамма-фона и наличия других неконтролированных переменных, таких, как механическая миграция населения, полученные результаты не позволили установить связь роста заболеваемости с облучением.

Подобное исследование несколько позднее было проведено во Франции. Исследователи провели сравнительный анализ смертности от рака щитовидной железы населения, проживающего в регионах с повышенным и нормальным (в целом по стране) уровнем гамма-фона. Мощность гамма-фона в изучаемом регионе составляла 0,9—1,15 мГр/год, тогда как в сравняемом — около 0,6 мГр/год. Расчет стандартизованного отношения смертности показал отсутствие достоверных различий в смертности среди мужского населения и статистически значимое превышение смертности в изучаемых регионах среди женского населения. Комментируя данный факт, авторы считают, что некоторые локальные, эндемические характеристики регионов, подлежащих изучению, помимо природного радиационного фона, могли оказать влияние на повышение показателя смертности женщин от рака и требуют отдельного изучения.

Изучение распространенности опухолей щитовидной железы было проведено и в Индии, штате Керала, известном высоким уровнем природного радиационного фона [44]. Изучаемая группа включала 12 936 человек, проживающих в условиях мощности гамма-фона 6,4 мГр/год. Контрольная популяция была отобрана на сопредельных территориях, где гамма-фон составлял около 1 мГр/год. Около 95 % семей проживали на данных территориях много поколений. Обнаружено снижение частоты встречаемости патологии щитовидной железы среди облученных.

Аналогичные данные были получены в Китае [59], где группу облученных составила 1001 женщина в возрасте 50—65 лет, проживающая на территории с уровнем природного гамма-фона 3,3 мГр/год, и контрольную — 1005 женщин, экспонированных к гамма-фону 1,14 мГр/год. Кумулятивные дозы облучения щитовидной железы были оценены на уровне 14 и 5 сГр соответственно. Анализ полученных результатов указал на отсутствие различий в содержании гормонов щитовидной железы и частоте узловых образований. Однако женщины, проживающие в регионах с высоким природным фоном, имели значительно меньшие концентрации йода в моче и большую частоту устойчивых и неустойчивых хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови. В исследуемой группе было также обнаружено повышенное потребление чеснока и лука, что, согласуясь с экспериментальными данными [6], по мнению авторов, могло способствовать понижению риска возникновения узлов в щитовидной железе.

Сравнение канцерогенных эффектов облучения щитовидной железы при внешнем и внутреннем ^{131}I -облучении

Поскольку оценки биологической эффективности ^{131}I по сравнению с острым облучением рентгеновскими лучами могут находиться в интервале от 0,1 до 1 [10, 16, 35] и основываются главным образом на экспериментальных данных, вопрос о сравнительной канцерогенности внутреннего и внешнего облучения щитовидной железы человека требует дальнейшего изучения.

Обобщив имеющийся опыт, НКРЗ США [31] приняла фактор эффективности для ^{131}I , составляющий не более чем $1/3$. Вместе с тем Комитет по биологическим эффектам радиации Академии наук США (БЭИР) в докладе V сообщает, что отношение рисков рака при внутреннем облучении щитовидной железы радионуклидом ^{131}I и облучении рентгеновскими лучами составило 0,66 с 95 % доверительным интервалом 0,14—3,15 [23].

Характер кривой доза — эффект и прогнозирование рака радиационноиндуцированного рака щитовидной железы

Несмотря на то что к настоящему времени проведено достаточно большое количество исследований радиационно обусловленного рака щитовидной железы, лишь отдельные из них позволяют судить о характере кривой доза — эффект. По мнению R. Shore и соавт. [55], такими исследованиями являются проспективное наблюдение за лицами, подвергшимися терапевтическому облучению в связи с увеличением тимуса, наблюдение за пострадавшими в результате бомбардировок в Японии и наблюдения за пациентами, подвергшимися терапевтическому облучению по поводу стригущего лишая в Израиле, где количество наблюдаемых и диапазон доз облучения были достаточными для оценки кривой доза — эффект. Результаты же других исследований имеют серьезные ограничения, которые в первую очередь сводятся к небольшому диапазону рассматриваемых доз облучения, количеству наблюдаемых, относительно коротким срокам наблюдения и зачастую требуют более адекватных дозовых оценок.

Наблюдения R. Shore и соавт. [55] свидетельствуют о четкой линейной зависимости между дозой облучения и частотой возникновения опухолей. К аналогичным выводам пришли и E. Ron, B. Modan [50]. Авторы не обнаружили какого-либо статистически значимого подтверждения в пользу нелинейности зависимости. Вместе с тем, учитывая, что диапазон доз в данном исследовании был все-таки уже по сравнению с приведенными выше, авторы могли и не обнаружить нелинейность, если даже она на самом деле существует.

В связи с тем что ни одна когорта облученных не была полностью прослежена в течение их жизни, временная оценка риска рака щитовидной железы является затруднительной. Имеющиеся литературные данные о развитии радиационно индуцированного рака щитовидной железы у человека позволяют предположить, что минимальный латентный период развития опухоли после облучения может составлять приблизительно 5 лет [47, 53, 54]. Максимальный же период в настоящее время четко не определен. Так, G. Beebe и соавт. [5], основываясь на результатах японских исследований, пришли к выводу, что повышение риска развития рака может сохраняться до 30 лет после облучения. A. Schneider и соавт. [53] указывают на более чем 34-летний период развития опухоли. Эти данные согласуются с результатами наблюдения за пациентами, облученными с терапевтической целью по поводу увеличения тимуса, и с оценками, приведенными в работе [20]. В последнее время на основании результатов отдельных исследований высказано предположение о существовании в течение 50 лет и даже более избытка риска возникновения рака облученных [56].

Поскольку уровни заболеваемости раком щитовидной железы увеличиваются с возрастом, важным является выбор наиболее подходящей модели в оценке прогноза. Как известно, в настоящее время для этого используются две модели — абсолютного и относительного риска [9]. По мнению C. Land [34], при сравнении риска между популяциями модель абсолютного риска является более предпочтительной, тогда как для прогноза частоты заболевания в пределах одной популяции более подходящей будет модель относительного риска. В последние годы становится все более очевидным, что даже по истечении необходимого латентного периода абсолютный риск для большинства видов рака непостоянный во времени. Подобное предположение сделано и в

отношении относительного риска для некоторых солидных опухолей [45]. Следовательно, если учесть эти обстоятельства, то, как отмечает автор, действительной разницы между двумя моделями нет и в таком случае выбор той или иной модели должен зависеть от поставленной цели.

В докладах НКРЗ [31] и НКДАР ООН [57] оценки риска возникновения рака щитовидной железы у лиц, подвергшихся облучению этого органа, основаны на модели абсолютного риска. В то же время БЭИР V [23] использовал модель относительного риска. Согласно оценкам НКРЗ США/НКДАР ООН, увеличение абсолютного риска для лиц в возрасте до 18 лет за год составляет 2,5 случая на 10 000 человек, облученных в дозе 1 Гр. Для учета половых различий в оценках риска НКРЗ США рекомендует умножать избыток абсолютного риска на $4/3$ для женщин и на $2/3$ для мужчин. Увеличение абсолютного риска для лиц старше 18 лет составляет половину такового для лиц до 18 лет, т. е. 1,68·10 000 человеко-лет·Гр для женщин и 0,84·10 000 человеко-лет·Гр для мужчин.

Основываясь на модели относительного риска, прирост на 1 Гр для лиц в возрасте до 18 лет на момент облучения составляет 7,3, старше 18 лет — 3,65.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы свидетельствует о том, что, несмотря на достаточно большой объем имеющихся результатов эпидемиологических исследований канцерогенных эффектов облучения щитовидной железы, существует немало вопросов, требующих дальнейшего детального изучения. В целом они могли бы быть сведены к получению более полной информации о канцерогенной роли облучения щитовидной железы лиц молодого возраста [31] в умеренных дозах. В этой связи проведение эпидемиологических исследований среди населения, подвергшегося облучению в результате аварии на ЧАЭС, приобретает особую актуальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ледошук Б. А. // Проблемы радиационной медицины.— Киев, 1991.— С. 87—91.
2. Романенко А. Е., Лихтарев И. А., Шандала Н. К. и др. // Мед. радиол.— 1991.— № 2.— С. 41—49.
3. Шандала Н. К., Гулько Г. М., Кайро И. А. // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Информ. бюл.— Киев, 1991.— С. 100—105.
4. Albert R. E., Omran A. R. // Arch. Environm. Hlth.— 1968.— Vol. 17, N 7.— P. 899—918.
5. Beebe G. W., Kato H., Land C. E. // Radiat. Res.— 1977.— Vol. 75.— P. 138—201.
6. Belman S. // Carcinogenesis.— 1983.— Vol. 8.— P. 1063—1065.
7. Block M. A., Miller M. J., Horn R. C. Jr. et al. // Amer. J. Surg.— 1969.— Vol. 118.— P. 764—769.
8. Boice J. D., Land C. E. // Cancer Epidemiology and Prevention / Ed. D. Schottenfeld.— Philadelphia, 1982.— P. 231—253.
9. Breslow N. E., Day N. E. Statistical Methods in Cancer Research: The Analysis of Case-Control Studies. Vol. 1. (IARC Scient. Publ. N 32).— Lyon, 1980.
10. Chrislov K. // Cancer Res.— 1975.— Vol. 35.— P. 1256—1262.
11. Clark D. E. // J. A. M. A.— 1955.— Vol. 159.— P. 1007—1009.
12. Conard R. A. // Radiation-Associated Thyroid Carcinoma / Ed. L. DeGroot.— New York, 1977.— P. 241—257.
13. Conard R. A. // Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance / Eds J. D. Boice Jr., J. R. Fraumeni Jr.— New York, 1984.— P. 57—71.
14. DeGroot L., Paloyan E. // J. A. M. A.— 1973.— Vol. 225, N 5.— P. 487—491.
15. Dobyns B. M., Sheline G. E., Workman J. B. et al. // J. clin. Endocr.— 1974.— Vol. 38, N 6.— P. 976—998.
16. Doniach I. // Hlth Phys.— 1963.— Vol. 9, N 11.— P. 1357—1362.
17. Duffy B. J., Fitzgerald P. J. // Cancer (Philad.).— 1950.— Vol. 3.— P. 1018—1032.
18. Favus M. J., Schneider A. B., Stachura M. E. et al. // New Engl. J. Med.— 1976.— Vol. 294, N 19.— P. 1019—1024.
19. Fetterman G. H. // Amer. J. Dis. Child.— 1956.— Vol. 92.— P. 581—587.
20. Fogelfeld L., Nivioti M. B. T., Shore-Freedman E. et al. // New Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 320, N 13.— P. 835—840.
21. Greenspan F. S. // J. A. M. A.— 1977.— Vol. 237, N 19.— P. 2089—2091.
22. Harness J. K., Thompson N. W., Nishiyama R. H. // Arch. Surg.— 1971.— Vol. 102.— P. 278—284.
23. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR V).— Washington, 1990.
24. Hempelmann L. H., Hall W. J., Phillips M. et al. // J. nat. Cancer Inst.— 1975.— Vol. 55.— P. 519—530.
25. Hoffman D. A. // Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance / Eds J. D. Boice Jr., J. F. Fraumeni Jr.— New York, 1984.— P. 273—280.
26. Holm L. E., Dahlqvist I., Israelson A., Lundell G. // New Engl. J. Med.— 1980.— Vol. 303, N 4.— P. 188—191.
27. Holm L. E., Lundell G., Walinder G. // J. nat. Cancer Inst.— 1980.— Vol. 64, N 5.— P. 1055—1059.
28. Holm L. E. // Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance / Eds J. D. Boice, Jr., J. F. Fraumeni, Jr.— New York, 1984.— P. 263—272.
29. Holm L. E., Wiklund K., Lundell G. et al. // J. nat. Cancer Inst.— 1988.— Vol. 80.— P. 1132—1138.
30. Holm L. E., Hall P., Wiklund K. et al. // Ibid.— 1991.— Vol. 83, N 15.— P. 1072—1077.
31. Induction of Thyroid Cancer by Ionizing Radiation: Recommendation of the National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP Report N80).— Bethesda, 1985.
32. Jablon S., Tachikawa K., Belsky J. L. // Lancet.— 1971.— Vol. 1.— P. 927—931.
33. Johnson C. J. // J. A. M. A.— 1984.— Vol. 251.— P. 230—236.
34. Land C. E. // Risk Estimates for Radiation Carcinogenesis.— Bad Munstereifel, 1990.— P. 42—49.
35. Lee W., Chiacchierini R. P., Shleien B., Telles N. C. // Radiat. Res.— 1982.— Vol. 92, N 2.— P. 307—319.
36. Lyon J. L., Schuman K. L. // J. A. M. A.— 1984.— Vol. 252.— P. 1855.
37. Maxon H. R. // Med. Clin. N. Amer.— 1980.— Vol. 69.— P. 1049—1041.
38. Miller R. W. // Nat. Cancer Inst. Monogr.— 1972.— Vol. 49, N 52.— P. 1221—1227.
39. Miller R. W., Boice J. D. // Radiation Carcinogenesis / Eds A. C. Upton et al.— New York, 1986.— P. 381—386.
40. Modan B., Baidatz D., Mart H. et al. // Lancet.— 1974.— Vol. 1, N 2.— P. 277—279.
41. Modan B., Ron E., Werner A. // Radiology.— 1977.— Vol. 123, N 3.— P. 741—744.
42. Modan B., Gheirit A., Alfandary E., Katz L. // Lancet.— 1989.— Vol. 1, N 8639.— P. 629.
43. Parker L. N., Belsky J. L., Yamamoto T. et al. // Ann. intern. Med.— 1974.— Vol. 80, N 5.— P. 600—604.
44. Pillai N. K., Thangavelu M., Ramalingaswami V. // Indian J. med. Res.— 1976.— Vol. 64.— P. 537—544.
45. Preston D. // Radiat. Res.— 1990.— Vol. 124.— P. 343—343.
46. Rallison M. L., Dobyns B. M., Keating F. R. et al. // Amer. J. Med.— 1974.— Vol. 56, N 4.— P. 457—463.
47. Ron E., Modan B. // J. nat. Cancer Inst.— 1980.— Vol. 65.— P. 7—11.
48. Ron E., Modan B. // Cancer Epidemiology and Prevention / Eds D. Schottenfeld, F. Fraumeni.— Philadelphia, 1982.— P. 837—854.
49. Ron E., Modan B. // Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance / Eds J. D. Boice, Jr., J. F. Fraumeni, Jr.— New York, 1984.— P. 139—151.
50. Ron E., Modan B., Preston D. et al. // Radiat. Res.— 1989.— Vol. 120.— P. 516—531.
51. Safa A. M., Schumacher O. P., Rodriguez-Antunez A. // New Engl. J. Med.— 1975.— Vol. 292.— P. 167—171.
52. Sampson R. J., Key C. R., Buncher C. R., Iijima S. // J. A. M. A.— 1969.— Vol. 209.— P. 65—70.
53. Schneider A. B., Favus M. J., Stachura M. E. et al. // Amer. J. Med.— 1978.— Vol. 64.— P. 243—252.
54. Shore R. E., Woodard E. D., Pasternack B. S. et al. // Hlth Phys.— 1980.— Vol. 38.— P. 451—465.
55. Shore R. E., Woodard E., Hildreth N. et al. // J. nat. Cancer Inst.— 1985.— Vol. 74, N 6.— P. 1177—1184.
56. Shore R. E. // Radiat. Res.— 1992.— Vol. 131.— P. 98—111.
57. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR Report.— New York, 1988.
58. Walter C. D., Meigs J. M., Heston J. F. // Amer. J. Epidem.— 1986.— Vol. 123, N 1.— P. 1—13.
59. Wang Z., Boice J. D., Wei L. et al. // J. nat. Cancer Inst.— 1990.— Vol. 82, N 6.— P. 478—485.

60. Wilson E. H., Asper S. P. Jr. // Arch. intern. Med.— 1960.— Vol. 105.— P. 244—250.
61. Wilson G. M., Kilpatrick R., Eckert H. et al. // Brit. med. J.— 1958.— Vol. 2.— P. 929—934.

62. Winship T., Rosvold R. V. // Tumors of the Thyroid Gland / Ed. A. Appaix.— New York, 1966.— P. 320—329.

Поступила 28.09.93

© К ГУНДЕРМАНН, М КУНДУРОВИЧ, 1994

УДК 616.379-008.64-085.272.4:547.953]-036.8-07

К. Гундерманн, М. Кундунович

Рон-Пуленк Рорер (Кельн, Германия)

ПРИМЕНЕНИЕ «ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ» ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА МЕЖДУНАРОДНОМ УРОВНЕ¹

Цель обзора — оценить результаты, полученные при применении ЭФЛ («эссенциальных» фосфолипидов) для лечения сахарного диабета, в свете современных научных знаний, а также осветить роль липостабила в терапии сахарного диабета. Так как некоторые исследования не ставили своей первостепенной задачей изучение влияния ЭФЛ на сыровоточные липиды и липопротеины, а на первый план выдвигалось изучение специфических для диабета параметров, таких, как концентрация глюкозы в крови, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), кетонемия, а также возможности развития поздних осложнений (атеросклеротических сосудистых изменений или ретинопатии), то оценка настоящих исследований была проведена в соответствии с измеряемыми параметрами.

Были проанализированы наиболее важные исследования. С начала 90-х годов заметно возрос интерес к использованию липостабила в лечении сахарного диабета. Этот интерес нашел отражение в двойном «слепом» исследовании R. Kirsten и соавт., законченном в 1993 г. К настоящему времени имеются данные о 650 больных инсулинзависимым (ИЗСД) и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД); одно исследование связано главным образом с диабетической ретинопатией. Продолжительность терапии составляла от 14 дней до 39 мес, в большинстве исследований — несколько месяцев. В некоторых случаях липостабил применялся только перорально, в других — одновременно с внутривенным введением или терапия начиналась с внутривенного введения препарата и продолжалась с применением пероральных капсул. Лечение ЭФЛ первоначально проводилось на фоне только диеты, а затем в комплексе с пероральными антидиабетическими препаратами (АП) или инсулином.

Ниже приводятся результаты ряда исследований липидов при применении ЭФЛ.

L. Arsenio и соавт. обследовали 29 больных сахарным диабетом в поликлинике университета Пармы (Италия). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 16 больных, средний возраст — 55 лет, средняя избыточная масса — 24 %. Лечение ЭФЛ на фоне только диеты получали 5 больных, на фоне диеты в сочетании с пероральными АП — 9 больных, у 2 пациентов был ИЗСД. 2-я группа состояла из 13 пациентов, средний возраст — 56 лет, средняя избыточная масса — 32 %. Лечение ЭФЛ на фоне только диеты получали 3 больных, на фоне пероральных АП — 7 больных, у 3 пациентов был ИЗСД. Антидиабетическую терапию проводили в течение всего исследования. Анализ дислипидемии по Фредриксону показал, что в 1-й группе у 4 больных был IIa тип дислипидемии, у 8 — IIb тип и у 4 — IV тип, во 2-й группе IIa тип был у 6 больных, IIb тип — у 6, IV тип — у 1 больного.

Анализ липидов в 1-й группе проводился за 30 дней до лечения ЭФЛ, в начале лечения, а также через 30, 60 и 90 дней лечения. Пациентам было назначено 1200 мг ЭФЛ в день. Во 2-й группе липидный анализ проводился в начале лечения, через 30 и 60 дней лечения, а также через 30 дней после окончания исследования для определения возможных побоч-

ных эффектов. В 1-й группе были получены следующие результаты: уровень общего холестерина (ХС) снизился с 331 мг/дл (0, 30-й день) до 283,9 мг/дл (60-й день) и 281,2 мг/дл (90-й день); это снижение было весьма значительным. Уровень триглицеридов (ТГ) снизился с 263,2 мг/дл (0-й день) до 206,03 мг/дл (90-й день); уровень липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — с 231,7 мг/дл (0-й день) до 187,5 мг/дл (90-й день). В то же время уровень липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) повысился с 46,9 мг/дл (0-й день) до 52,4 мг/дл (90-й день), так что соотношение ЛПВП/ЛПНП возросло с 0,2 до 0,21 (в начале лечения) и до 0,32 (60-й и 90-й дни). Изменения в структуре липопротеина нашли отражение в уровне основных апопротеинов А и В: концентрация apoA возросла на 12,9 %, тогда как концентрация apoB уменьшилась на 15,9 % (по сравнению с 30-м днем).

Во 2-й группе также наблюдалось четкое уменьшение уровня атерогенных липидных фракций. Уровень общего ХС снизился с 330 до 272,3 мг/дл (60-й день) и снова повысился до 303,3 мг/дл через месяц после окончания терапии. Концентрация ТГ снизилась с 234,5 до 186,7 мг/дл (60-й день) и увеличилась до 209,1 мг/дл после окончания терапии. Концентрация ХС ЛПНП снизилась с 244,7 до 177,3 мг/дл (60-й день) и увеличилась до 209,2 мг/дл после окончания терапии. ХС ЛПВП был инвертирован: уровень его увеличился с 48,8 до 57,7 мг/дл (60-й день) и снизился до 52,3 мг/дл после окончания терапии. Концентрация apoA и apoB отражает динамику уровня ХС ЛПВП и ХС ЛПНП: после значительного увеличения уровня apoA и снижения уровня apoB на фоне терапии заметна тенденция к прежней концентрации в начале терапии. Во время исследования не было отмечено значительных изменений массы тела, а также уровня гликемии, глюкозурии и HbA_{1c}.

Изучение связи между нарушенным метаболизмом углеводов и развитием дислипидемии явилось основой исследования, проведенного D. Djuric и D. Manojlovic. Авторы изучали влияние ЭФЛ на содержание сыровоточных липидов и липопротеинов у тех пациентов, у которых, несмотря на контролируемый уровень глюкозы крови с помощью инсулина или пероральных АП, нормализации показателей сыровоточных липидов не произошло. Обследовано 50 больных сахарным диабетом: 25 — принимавших пероральные АП и 25 — принимавших инсулин. У ряда пациентов содержание сыровоточного ХС составляло более 300 мг/дл, ТГ — более 250 мг/дл, общих липидов — 1400 мг/дл, в соотношении α-липопротеины/β-липопротеины преобладала β-фракция. Лечение начинали с внутривенного введения липостабила (10 мл в день) и перорального его приема 3 раза в день по 2 капсулы в течение 14 дней, затем переходили только на пероральное лечение — по 2 капсулы 3 раза в день. После 30 дней терапии у больных обеих групп отмечена заметная тенденция к снижению уровня общих липидов, общего ХС и β-липопротеинов, а также повышение процентного содержания α-липопротеинов. Более заметный эффект наблюдался в группе больных, получавших инсулин. Эффект был значительным после 90 дней терапии. В группе больных, получавших инсулин, уровень липидов и липопротеинов приближался к норме; средний уровень общего ХС снизился с 321 до 242 мг/дл, ТГ — с 302 до 134 мг/дл. Так как параметры измерялись через 30, 60 и 90 дней лечения, сравнение между состоянием на 14-й день комбинированного (внутривенное и пероральное) применения липостабила и при последующем пероральном лечении, с одной

¹ Доложено на симпозиуме «“Эссенциальные” фосфолипиды в лечении сахарного диабета и дислипидемии». — Москва, 1993.