Висунення на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки - 2016 рік

Цикл робіт «Обґрунтування нових стандартів безпеки при професійному опроміненні на основі вивчення ризиків для здоров’я учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції»

Авторський колектив:

ЧУМАК Вадим Віталійович[a]

ВОРГУЛ Василь-Володимир (WORGUL Basil Vladimir)[b]

ДЯГІЛЬ Ірина Сергіївна[a]

ВІТТЕ Петро Миколайович[c]

СКАЛЕЦЬКИЙ Юрій Миколайович[d]

БАХАНОВА Олена Володимирівна[a]

ГУДЗЕНКО Наталія Анатолівна[a]

РОМАНЕНКО Анатолій Юхимович[a]

[a] *ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України”*

[b] *Columbia University (USA)*

[c] *ДУ “Інститут медицини праці НАМН України”*

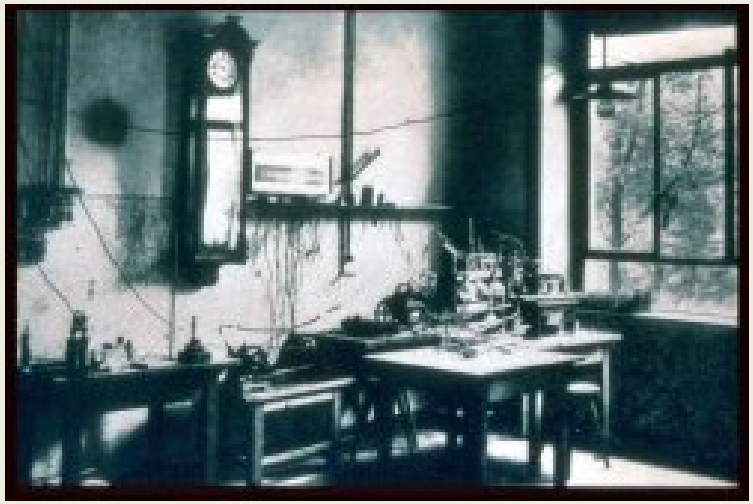
[d] *ДУ “Інститут громадського здоров'я ім О М Марзєєва НАМН України”*

Протягом мільйонів років усе живе піддавалось впливу природної радіації …

- Природна радіація є низькою за інтенсивністю та майже сталою за величиною
- Природна радіація як мутаген низької інтенсивності дії слугувала рушієм еволюції

… аж до 1895 року, коли відкриттям В.-К. Рентгена почалася ера штучної радіації

В.К.Рентген (1845-1923)



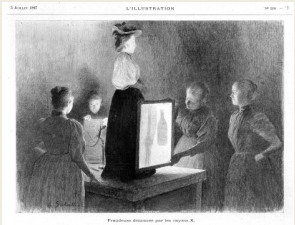
Лабораторія В.-К.Рентгена, у якій він відкрив Х-промені

Перша рентгенівська світлина

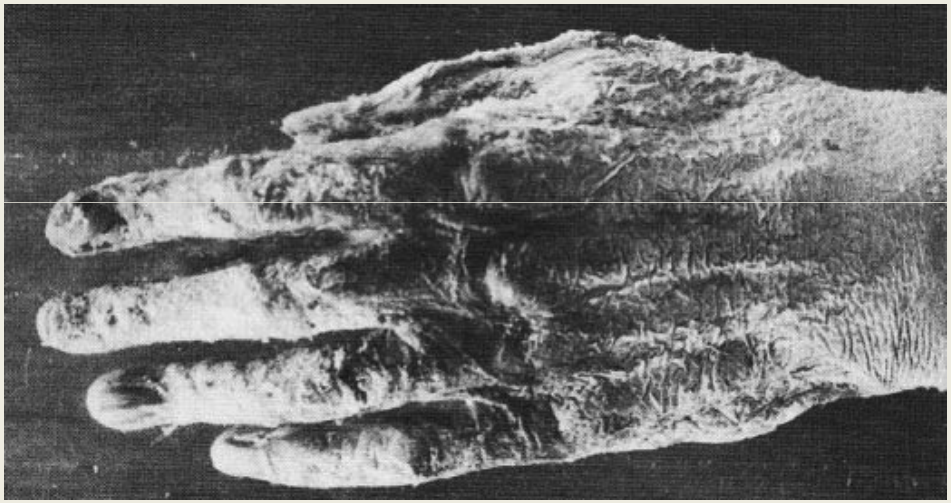
Перша Нобелівська премія з фізики (1901)

виникла ейфорія навколо “магічних променів” - іонізуючою радіації:

Affiche de spectacle au Théâtre Robert-Houdin
(source : revue *Contraintes* de Guerbet, 1995)



Але вже за рік (1896) виникли перші задокументовані медичні ефекти опромінення



Листопад 1896 р. – повідомлення в журналі Nature про променеве ураження рук ярмаркового демонстратора Х-променів

- 1900 р. – перша смерть від раку руки
- 1902 р. – перший рак після радіаційної виразки шкіри
- До 1911 р. – у п’яти рентгенологів виявлено лейкемію
- 1920-ті - саркома кісткової тканини у працюючих із радієм
- 1930-ті - рак печінки й лейкемія внаслідок введення торотрасту
- 1940-і – достовірне підвищення захворюваності на лейкемію в перших радіологів

Захист: встановлення безпечних лімітів дози професійного опромінення

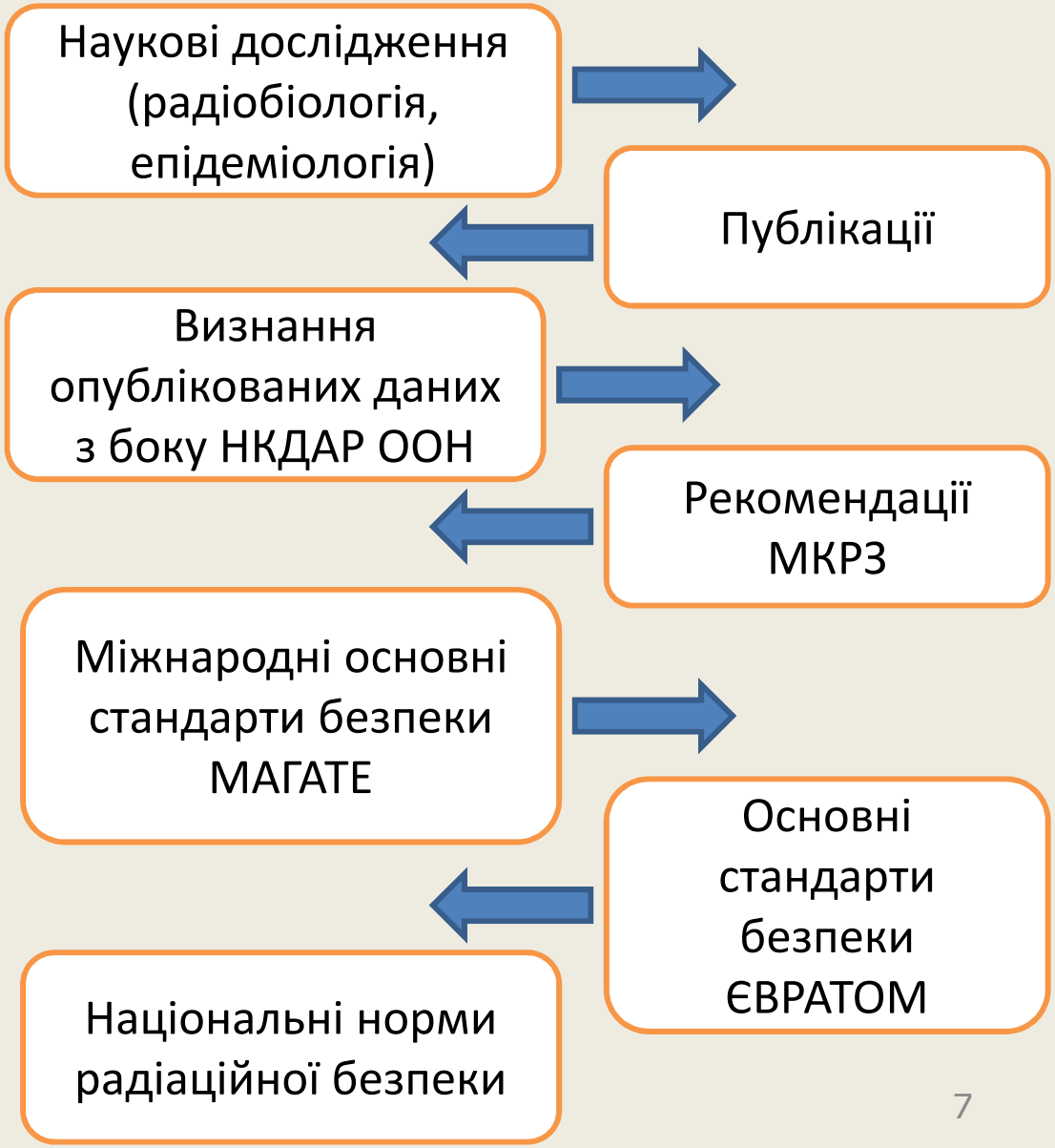
- 1902 – В.Роллінз: запропонував обмежити опромінення працюючих дозою, що викликає затемнення фотоемульсії - 10 Р на день
- 1925 – А.Матчеллер: запропонував толеровану дозу, що дорівнює близько 0.2 Р на день (700 мЗв на рік – проти 20 мЗв сьогодні!)
- 1934 – Міжнародний комітет захисту від Х-променів та радію (пізніше – МКРЗ): прийнята толерована доза 0.2 Р на день
- 1936 - знижена до 0.1 Р на день
- 1942 – Манхеттенський проект: 0.1 Р на день
- 1950 – МКРЗ: 0.3 Р на тиждень або 50 мР на день
- 1959 – МКРЗ-1: 0.1 Р на тиждень
- 1977 – МКРЗ-26: ефективна еквівалентна доза, 50 мЗв на рік
- 1990 – МКРЗ-60: ефективна доза, *E* - 20 мЗв на рік
- 2007 – МКРЗ-103: дещо модифікована *E* – 20 мЗв на рік
- … процес не зупиняється

Розвиток міжнародних стандартів радіаційної безпеки

Загальні тенденції:

- Поступове зниження лімітів дози
- Запобігання гострим та детермінованим ефектам опромінення
- Зниження ризику виникнення стохастичних ефектів опромінення
- Примат захисту людини над іншими міркуваннями
- **Врахування новітніх даних про механізми та величину дії іонізуючого випромінювання**

Тривалий та складний процес:



Сучасна класифікація медичних ефектів іонізуючої радіації

Детерміновані ефекти:

- Детерміновані ефекти мають поріг дози, нижче якого такий ефект не може виникнути
- При виникненні ефекту тяжкість проявів зростає з дозою
- До детермінованих ефектів належать гостра променева хвороба, променеві опіки та ін.
- Раніше вважалось, що радіаційна катаракта є детермінованим ефектом з порогом виникнення 5 Гр

Стохастичні ефекти:

- Не мають порогу дози, адже імовірність їх виникнення існує за будь-якої дози, але зростає із збільшенням дози
- Тяжкість проявів від дози не залежить
- До стохастичних ефектів належать злоякісні новоутворення (соматичні стохастичні ефекти) та генетичні наслідки, які передаються нащадкам (спадкові ефекти)

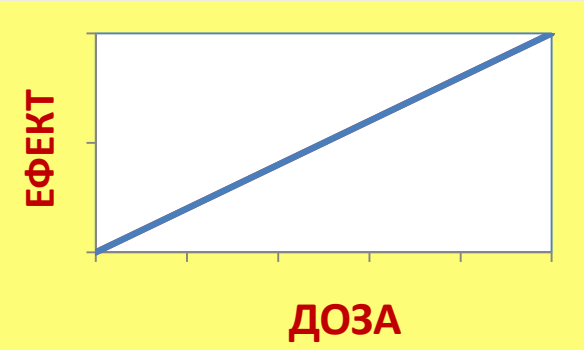
Епідеміологія: аналіз радіаційного ризику (залежність “доза-ефект”)

Джерела даних для аналізу ризиків:

- Доза (вимірювання або реконструкція)
- Верифікація діагнозів (клінічне та морфологічне підтвердження)
- Підрахунок частоти захворювання за стандартизованими критеріями
- Уникнення (врахування) впливу модифікуючих факторів

немає дози – нема залежності “доза-ефект”

є доза – можна встановити залежність “доза-ефект”



Складові епідеміологічного дослідження та вплив його результатів на стандарти безпеки

Епідеміологія
(визначення дизайну дослідження, пошук та залучення суб'єктів дослідження)

Дозиметрія
(визначення індивідуальних доз для усіх суб'єктів дослідження)

Діагностика
(встановлення та верифікація діагнозів за стандартизованими критеріями)

Аналіз ризику
(розрахунок стандартизованих показників з урахуванням впливу модифікуючих факторів)

Коефіцієнти ризику
(надлишковий відносний ризик на одиницю дози – ERR per Gy)

Оцінка безпечного рівня професійного опромінення
(зрівнювання ризику від опромінення із загальнопромисловими ризиками)

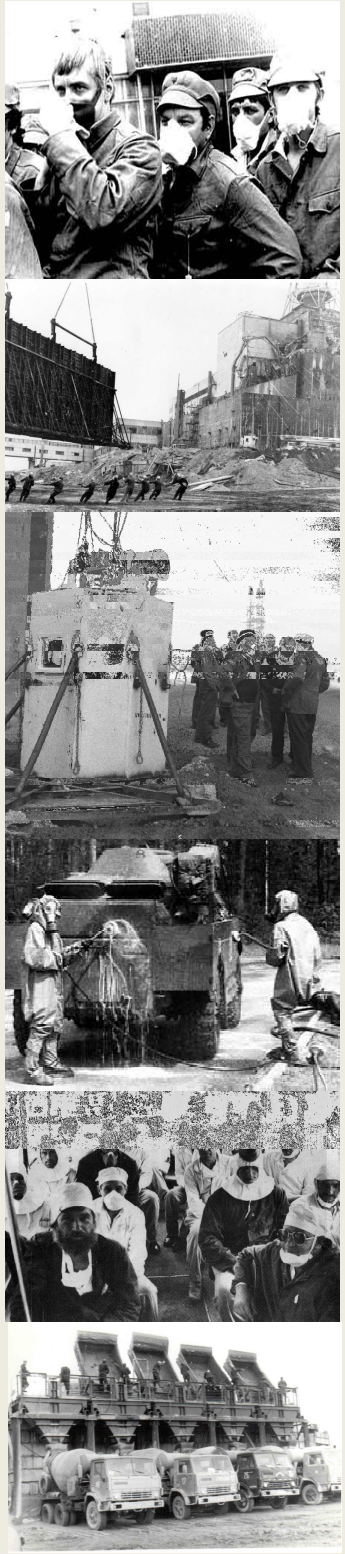
Новий стандарт безпеки
(консенсусне рішення МКРЗ відносно безпечного ліміту дози)

Доказовість аналітичних епідеміологічних досліджень

- Аналітичний дизайн
- Достатня статистична потужність дослідження
- Стандартизовані протоколи дослідження
- Стандартизовані критерії встановлення діагнозів
- Незалежна клінічна експертиза діагнозів
- Верифікація та контроль якості в дозиметрії
- “Сліпий” підхід відносно доз опромінення
- Процедури контролю якості всіх елементів дослідження
- Міжнародна експертиза робочих матеріалів та отриманих результатів

Учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА - ліквідатори):

- **Загальна чисельність (Україна, 2011 р.):**
  - > 300 тисяч
  - ~200 тисяч включено до Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ДРУ)
- **Демографічна структура:**
  - Вік під час ЛНА – 20-40 років
  - Здорові під час опромінення
  - Переважно (95%) – чоловічої статі
- **Рівні доз:** помірні
- **Основні фактори впливу:** зовнішнє гамма- та дистанційне бета-випромінювання
- **Режим опромінення:** хронічний (від кількох годин до кількох років)
- **Епідеміологічне значення:** високе



Основні епідеміологічні дослідження в когорті УЛНА

Дослідження лейкемії та споріднених захворювань

- Когорта – 110 645 ліквідаторів чоловічої статі у 6 регіонах України.
- Період спостереження - 1986-2006
- Епідеміологічний дизайн – ретроспективне дослідження методом “випадок-контроль”
- Досліджувані захворювання – усі типи лейкемії

Україно-американське Чорнобильське дослідження апарату ока (UACOS)

- Когорта – 8 607 ліквідаторів у 6 регіонах України.
- Період спостереження - 1998-2003
- Епідеміологічний дизайн – проспективне когортне дослідження
- Досліджувані захворювання – різні стадії помутніння кришталика (згідно затвердженої класифікації)

Дозиметричний супровід досліджень у когорті УЛНА

Дослідження лейкемії та споріднених захворювань

- Реконструкція індивідуальних доз на червоний кістковий мозок новим універсальним методом (аналітично-розрахункова дозиметрія RADRUE).
- Реконструкція доз померлих суб’єктів через опитування proxy (родичі та колеги померлого УЛНА)
- Вибіркова верифікація високих доз методами ЕПР-дозиметрії на емалі зубів та FISH (лік стабільних хромосомних транслокацій)

Україно-американське Чорнобильське дослідження апарату ока (UACOS)

- Валідація та ретроспективна корекція відносно єдиного стандарту (ЕПР-дозиметрії на емалі зубів) наявних даних про дози гамма-випромінювання
- Індивідуальна оцінка доз бета-опромінення кришталика через врахування умов роботи та періоду опромінення

Дослідження лейкемії та споріднених захворювань

План дослідження

- Когорта – 110 645 ліквідаторів чоловічої статі, зареєстрованих в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи в 6 регіонах України.
- Період спостереження 1986-2006
- Епідеміологічний дизайн – ретроспективне дослідження методом “випадок-контроль”
- Досліджувані захворювання – усі типи лейкемії (коди С91 – С95, відповідно до міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10)
- 5 контролів до кожного випадку відповідних по даті народження та області проживання в момент реєстрації у Державному реєстрі України, загалом – 1 000 суб’єктів (випадків та контролів)
- Реконструкція індивідуальних доз на червоний кістковий мозок за допомогою єдиного (універсального) методу

Географічний розподіл УЛНА – членів досліджуваної когорти

Регіон	Чисельність ліквідаторів	В т.ч. померлі	
		#	%
Дніпропетровська обл.	17 073	2 780	**16.3**
Київська обл.	12 630	1 795	**14.2**
Харківська обл.	11 546	1 255	**10.9**
Черкаська обл.	19 162	2 854	**14.9**
Чернігівська обл.	21 114	2 122	**10.1**
м.Київ	29 120	1 801	**6.2**
ВСІ РЕГІОНИ	***110 645***	***12 607***	***11.4***

Розподіл випадків лейкемії за підтипами, у когорті ліквідаторів

(n=110 645 – роки встановлення діагнозу: 1986-2006)

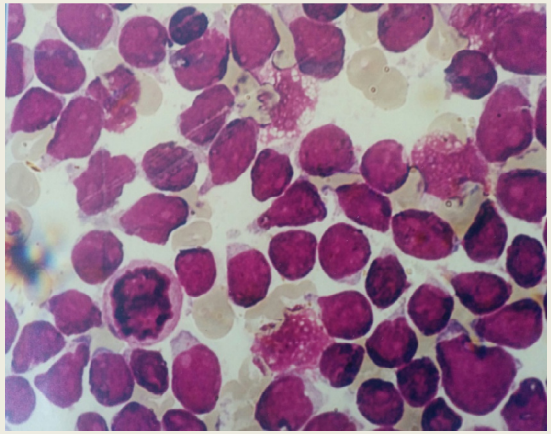
Підтип лейкемії	Випадки[1]	Випадки із реконструйованою дозою опромінення[2] (% всіх випадків)
Гостра лімфобластна (ГЛЛ)	8	6 (75.0)
Гостра мієлобластна (ГМЛ)	20	16 (80.0)
Гостра лейкемія (неуточнений)	11	7 (63.6)
Хронічна мієлоїдна (ХМЛ)	28	24 (85.7)
Хронічна лімфоїдна (ХЛЛ)	89	79 (88.8)
Інші хронічні[3]	6	5 (83.3)
ВСЬОГО	162	**137 (84.6)**

[1] Випадки, підтверджені міжнародною експертизою

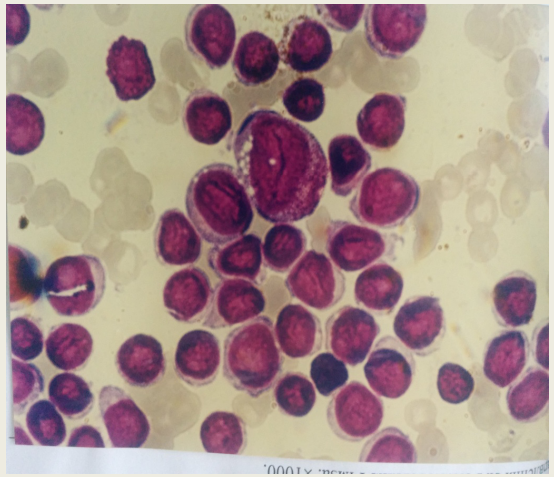
[2] Доза на червоний кістковий мозок, відновлена за допомогою методу RADRUE

[3] Волохатоклітинна лейкемія, лейкемія із великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ)

Доказовість: міжнародна гематологічна експертиза *(загалом 5 сесій)*



картина кісткового мозку при ХЛЛ



картина кісткового мозку при лейкемоїдній реакції лімфоїдного типу

Методичний підхід

- сформовано міжнародну групу експертів з 5 осіб (Україна – 2, США, Великобританія, Франція);
- розроблено процедуру підтвердження та досягнення узгодження (консенсусу) діагнозів між експертами;
- розроблено процедуру обліку та фіксації результатів експертної роботи;
- узгоджені критерії, за якими підтверджувався або не підтверджувався діагноз лейкемії.

Результат

- Високий показник підтвердження попередніх діагнозів (80-100% залежно від типу)

Дози окремих категорій УЛНА – суб'єктів дослідження лейкемії

Категорія УЛНА	Число	Доза ЧКМ, мГр			Середня GSD
		Mean	Min	Max	
Свідки аварії	8	190	4.7	840	2.3
Жертви аварії (ГПХ)	2	2880	2580	3170	3.4
Військові ліквідатори	377	79	0.008	831	2.1
Ранні ліквідатори (до 15.06.1986)	113	92	0.15	1010	2.1
Персонал ЧАЕС	10	222	23	966	1.8
Відряджені на ЧАЕС	4	88	1.9	205	1.7
Відряджені до 30-км зони	318	39	0.000037	1444	2.0
Персонал УБ-605	9	182	0.9	483	2.1
Персонал ВО "Комбінат"	7	63	2.9	240	1.8
Персонал ІАЕ ім.І.Курчатова	4	186	15	338	2.6
Змішана	148	185	0.4	3260	1.7
Загалом	1000	91	0.000037	3260	2.0

Надлишковий відносний ризик лейкемії (ERR/Гр) серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС в Україні, Росії та в когорті хібакуші (дослідження LSS, Японія)

Популяція	Країна	Період спостереження (роки)	Кількість років з моменту початку експозиції	ERR/Гр (95% довірчий інтервал)
УЛНА на ЧАЕС (це дослідження)	Україна	1986-2000	14	3.44 (0.47 – 9.78)
		1986-2006	15-20	1.26 (0.03 -3.58)
Учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС	Росія	1986-1997	11	4.98 (0.59 – 14.47)
		1998-2007	12-21	-1.6 (-2.55-0.57)
LSS когорта хібакуші: опромінені у віці 40+ років	Японія	1950-2001	5 -56	4.0 (2.1 – 6.9)

Висновок: Визначене зростання ризику виникнення лейкемії серед учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії в Україні, відповідає значенням, встановленим для російських ліквідаторів, а також для осіб, які пережили атомне бомбардування Хіросіми й Нагасакі в Японії в 1945 р.

Україно-американське Чорнобильське дослідження апарату ока (UACOS)

План дослідження

- Початкова когорта – 32 826 ліквідаторів переважно (96%) чоловічої статі, зареєстровані в Державному реєстрі України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи в 6 регіонах України. Всього обстежено 12 638 УЛНА.
- 8 607 суб’єктів, для яких була можливість найбільш точно реконструювати індивідуальну дозу опромінення кришталика ока, увійшли до остаточного аналізу ризиків.
- Епідеміологічний дизайн – проспективне когортне дослідження
- Досліджувані захворювання – зміни прозорості кришталика (катаракта різних стадій) згідно затвердженої класифікації.
- Період спостереження 1998-2003 (2 раунди стандартизованого обстеження з інтервалом в 20-26 місяців)
- Реконструкція індивідуальних доз на кришталик: використання верифікованих дозових записів та оцінки бета-компоненти опромінення кришталика ока

Етапи виконання дослідження

1992-1995:

- Розробка попереднього протоколу досліджень.
- Забезпечення етичної гармонізації досліджень в Україні і в США. Затвердження в МОЗ України і в Комісіях з біоетики Колумбійського університету (Нью-Йорк) та при Конгресі США .

1996-1997:

- Пілотне дослідження 1 000 УЛНА, розрахунок розміру вибірки.
- Розробка методології досліджень провідними експертами.

1997-1999:

- Вибір осіб з можливістю індивідуальної верифікації дози опромінення
- Формування когорти з достатньою статистичною потужністю вибірки.

1998-1999: Проведення першого обстеження обраної когорти УЛНА.

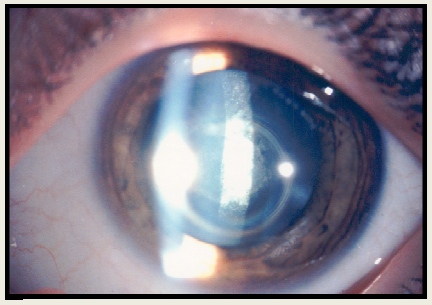
2000-2003: Проведення другого обстеження відібраної вибірки.

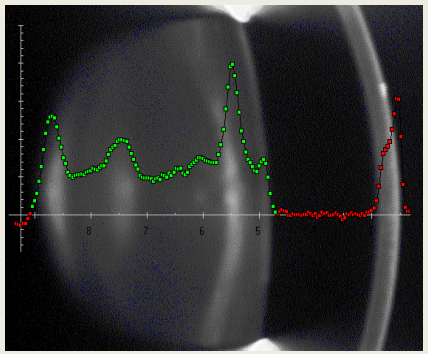
2004-2006: Складання аналітичної бази даних обстеження.

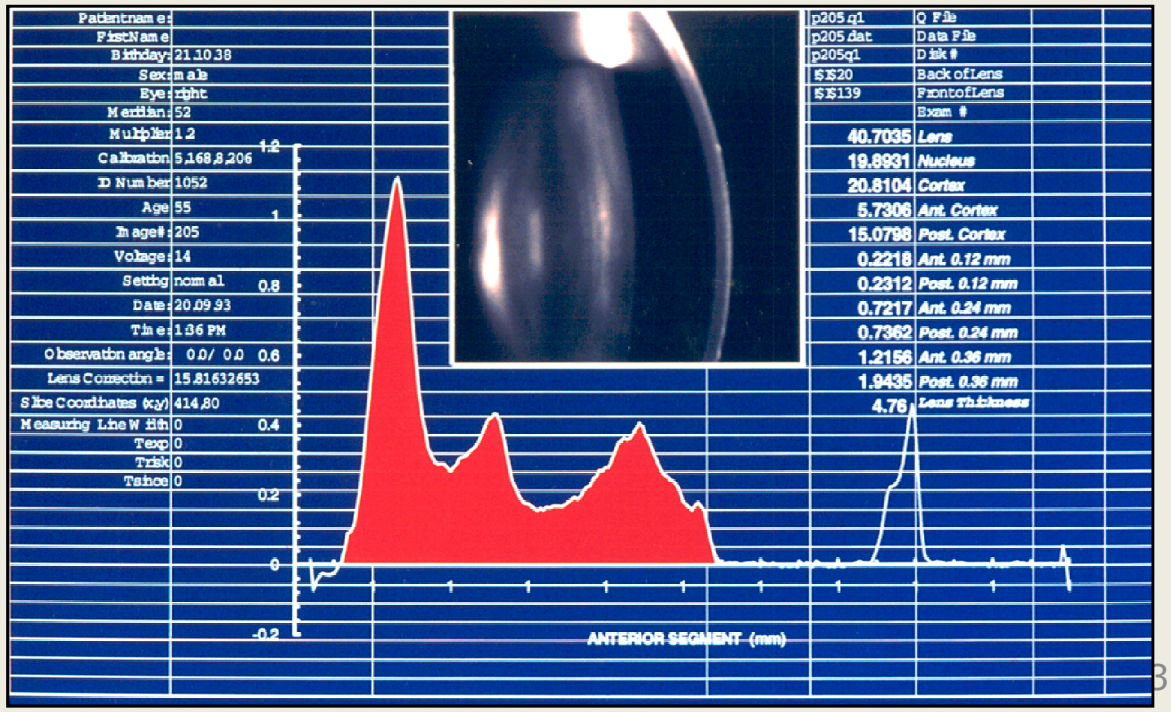
2007-2009: Аналіз отриманих результатів.

Доказовість: стандартизація дослідження й діагностичних критеріїв

- На підставі експериментальних досліджень та епідеміологічних оцінок валідних вибірок працюючих, у протоколі дослідження були запропоновані і стандартизовані діагностичні критерії біологічного ефекту - помутніння кришталика ока,
- Критерії були введені в дію окремим Наказом МОЗ України від 06.08.2001 №322.







Врахування впливу модифікуючих факторів нерадіаційної природи

При оцінці ефекту при професійному впливі іонізуючого випромінювання враховувалися:

- вік суб’єкта;
- фактори умов праці (17 факторів);
- вплив і внесок стандартних факторів ризику;
- наявність впливу фармакологічних препаратів.

Результати: узагальнені розрахункові значення порогу виникнення для основних порушень прозорості кришталика

Змінна	Перше обстеження* Поріг дози (мГр) (95% CI)	Друге обстеження** Поріг дози (мГр) (95% CI)
Ранні передкатарактні зміни (ще не катаракта)	102 (99-117)	135 (89-160)
Всі стадії катаракти (включно з 1-ю)	178 (116-210)	**88** (0-184)
1-а стадія, кортикальна	**116** (109-206)	**88** (0-241)
1-а стадія + неядерні	182 (114-210)	174 (0-190)

*- поширення; **- захворюваність

Унікальні риси циклу досліджень

Передовий дизайн

- Попереднє проведення пілотних проектів, під час яких були оцінені загальна реальність здійснення, достатні розміри когорти, визначені методи та дизайн основного дослідження, розроблені новітні методи (дозиметрія, діагностика, лінкідж тощо)
- Дизайн дослідження (“випадок-контроль” чи когортний) обраний з урахуванням особливостей патології та досліджуваної когорти

Стандартизація та контроль якості

- Валідація та верифікація на кожному з етапів дослідження: незалежне тестування нових методів дозиметрії, стандартизація діагностичних критеріїв, міжнародна експертиза діагностичних матеріалів, контроль якості збору та обробки даних

Гнучкий підхід до дозиметричного забезпечення

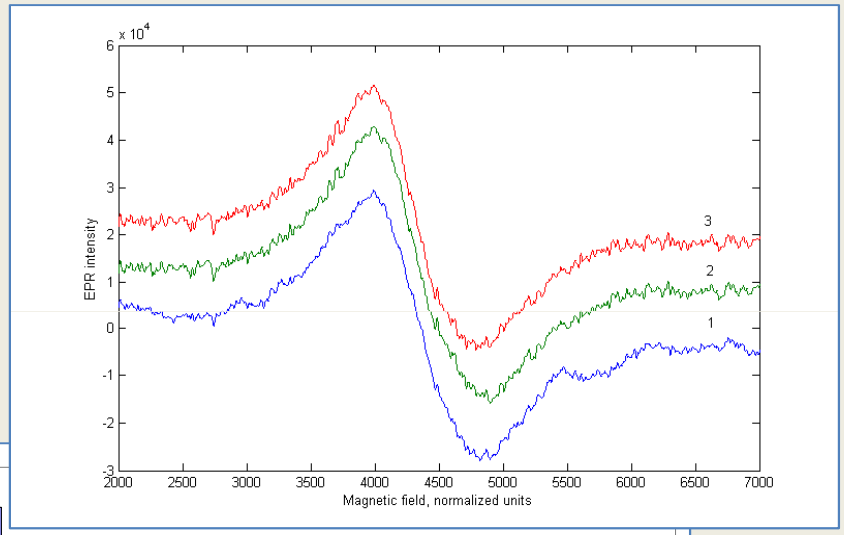
- Індивідуальна оцінка доз на органи: червоний кістковий мозок (гамма) та кришталик (гамма+бета)

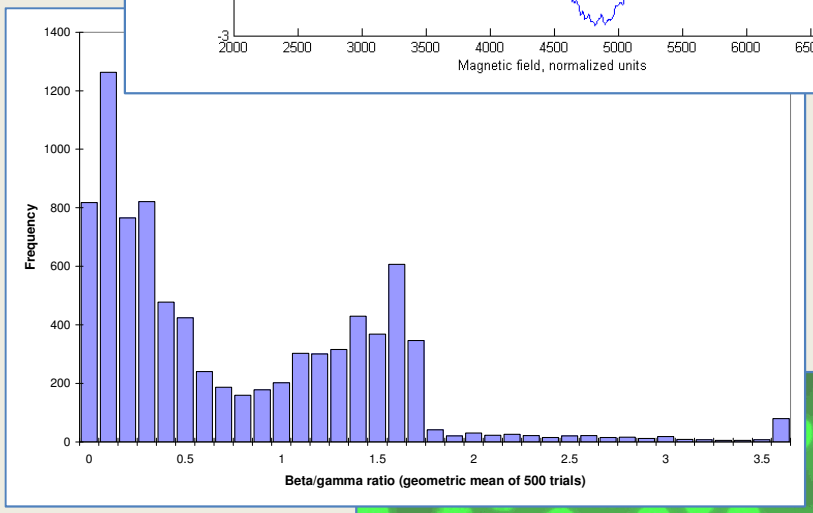
Ретельне врахування можливого впливу модифікуючих факторів нерадіаційної природи

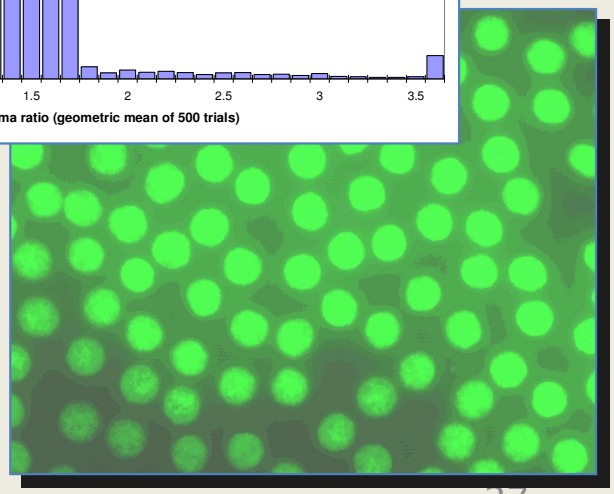
Суб-проекти та сателітні дослідження

Для досягнення головної мети досліджень було здійснено низку цільових суб-проектів

- Розробка високоточної методики ЕПР дозиметрії по емалі зубів
- Розробка та тестування нових методів дозиметрії (ADR, SEAD, RADRUE, Rockville, оцінка бета-дози кришталика)
- Визначення достовірності офіційних дозових записів
- Дослідження мікроядер в епітелії капсули кришталика (були отримані препарати в більш, ніж 2 000 прооперованих УЛНА; електронні мікрофотографії знаходяться на сайті UACOS Колумбійського університету у відкритому доступі)







Біоетика

- У 1992 році був представлений попередній протокол досліджень UACOS, згідно з яким, за рішенням колегії МОЗ України було створено етичний комітет в Інституті медицини праці, який був затверджений в МОЗ, рецензований і зареєстрований комісією з біоетики Конгресу США.
- Протоколи та робочі матеріали (форми опитувальника) лейкемічного проекту були паралельно затверджені комісіями з етики ННЦРМ та Національного інституту рака США
- Матеріали біоетичного забезпечення проектів були опубліковані в Україні, а також у монографії ЮНЕСКО (2007) російською та англійською мовами і в журналі WMA в 2009 р. як зразок біоетичних експертиз та захисту прав обстежених у міжнародних епідеміологічних дослідженнях.

Основні здобутки циклу досліджень

Отримано нові знання про дозо-залежні ефекти та вплив професійного опромінення на організм людини, зокрема:

- Вперше встановлено дозову залежність (радіочутливість) хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ)
- Визначено лінійний характер залежності доза-ефект як для групи лейкемій не-ХЛЛ (ERR/Гр= 2.21; 95% CI:0.05-7.61), так і для ХЛЛ (ERR/Гр = 2.58; 95% CI: 0.02-8.43).
- Встановлено відповідність коефіцієнтів ризику лейкемії (не-ХЛЛ) при пролонгованому опроміненні (Чорнобиль) показникам ризику при гострому опроміненні (жертви атомних бомбардувань Хіросіми й Нагасакі)
- Доведено значно більшу чутливість кришталика ока до дії іонізуючого випромінювання, ніж вважалось донині
- Показано ймовірну відсутність порогу дози опромінення для виникнення радіаційної катаракти

Результати дослідження вплинули на міжнародну систему радіаційного захисту

- Переконливі результати дослідження катаракти спонукали міжнародні організації (МКРЗ, МАГАТЕ та ЄВРАТОМ) переглянути (знизити) ліміт дози опромінення кришталика у 7.5 разів (від 150 мЗв на рік до 20 мЗв на рік) з метою покращення захисту при професійному опроміненні.

Хронологія впровадження результатів циклу досліджень

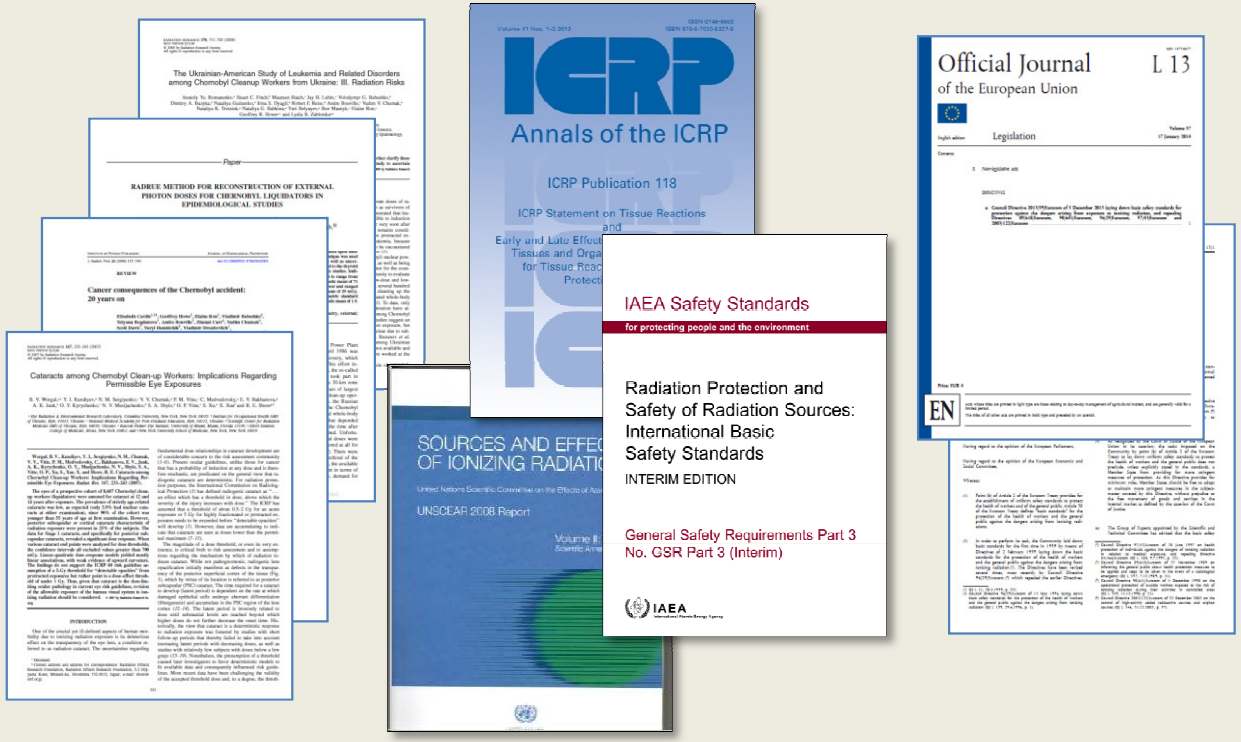
1993-2006 — Проведення досліджень

2006-2009 — Вихід основних публікацій

2008-2012
- Визнання НКДАР ООН
- Новий ліміт дози МКРЗ
- Нові основні правила безпеки МАГАТЕ

2013 — Введення нового ліміту дози ЄС директивою ЄВРАТОМ

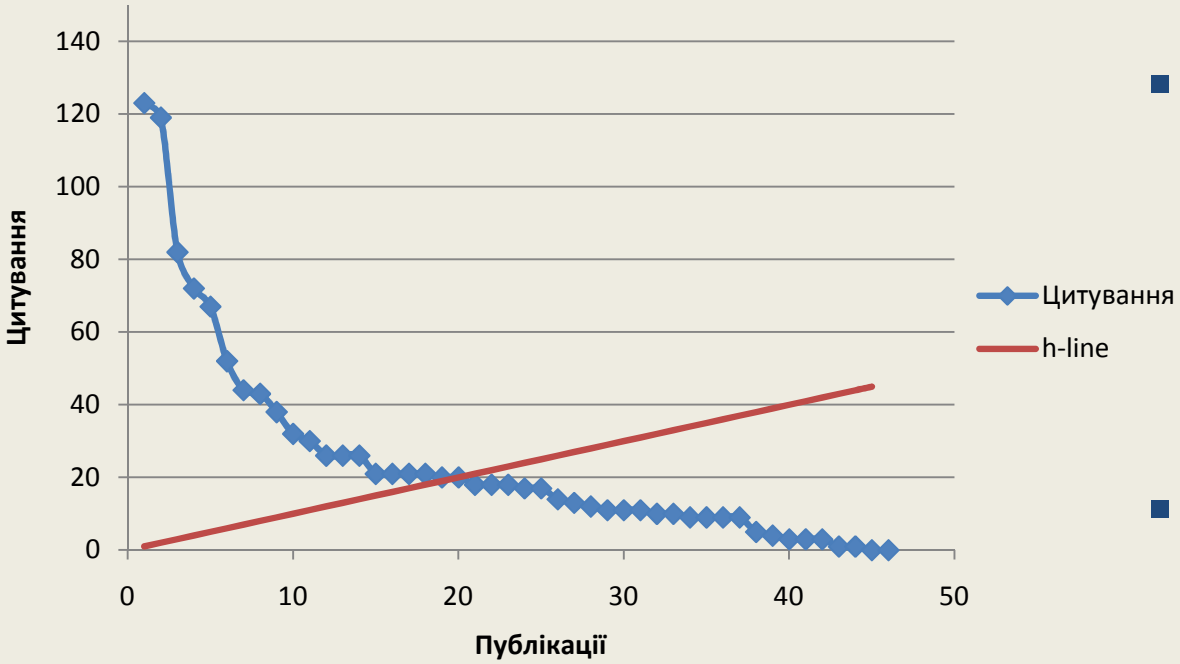
2016 — Україна приєдналась до угоди ЄВРАТОМ



Цикл робіт у дзеркалі наукометричної бази даних SciVerse Scopus

«Национальной науки нет, как нет и национальной таблицы умножения»

А.П.Чехов



Параметри міжнародного цитування (березень 2016)

- 51 публікація, реферована наукометричною базою даних SciVerse Scopus
- Загальний індекс Хірша (h-індекс) – 20
- Максимальне цитування ключових публікацій (Scopus/Google Scholar):
  - 123/193 (Катаракти)
  - 119/178 (Онкологічні наслідки Чорнобилю)
  - 44/64 (Лейкемія)
- Загальна кількість посилань: 1142/1687

Міжнародне визнання й підтримка подання на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки

Отримано численні листи підтримки від установ та індивідуальних дослідників – докладніше на сторінці подання *http://www.kdpu-nt.gov.ua/work/obgruntuvannya-novih-standartiv-bezpeki-pri-profesiynomu-oprominenni-na-osnovi-vivchennya*

«Роботи д-ра Чумака і його колег внесли значний вклад в загальну місію МКРЗ. Його тривалі дослідження здоров'я ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС показали, що радіогенна катаракта кришталика ока відбувається при набагато нижчих дозах радіації, ніж вважалося раніше. Ґрунтуючись на цих результатах, МКРЗ рекомендувала знизити ліміт дози для професійного опромінення кришталика ока. Ця зміна була визнана в усьому світі; в багатьох країнах наразі оновлюються національні законодавства, що пов'язані із захистом кришталика ока від іонізуючого випромінювання»

Д-р Клер Казінс
Голова Міжнародної комісії з радіологічного захисту (МКРЗ)

«В цілому, дослідження ризиків для здоров'я серед ліквідаторів в Україні покращили наше розуміння асоціації подовженої експозиції до низьких/середніх доз іонізуючого випромінювання і злоякісних захворювань крові і катаракти кришталика ока, а також зміцнили наукову основу стандартів радіаційної безпеки»

Д-р Аушреле Кесмінієне
Заступник голови секції довкілля та радіації
Всесвітня організація охорони здоров'я
Міжнародна Агенція з Вивчення Раку

«Поздоровлення авторам, які працювали над цим завданням із завзятістю на благо людства. Незважаючи на аварію, автори отримали можливість дізнатися про радіаційні ефекти на основі ретельних і систематичних багаторічних спостережень протягом більше двох десятиліть, і досягли успіху, краще визначивши офтальмологічні ризики опромінення, а також виявили довготривалі ризики розвитку лейкемії для типу лейкемії, що досі не був пов'язаний з випромінюванням»

Проф. Д-р. Р.Хельман
Голова Європейської Лейкемічної Мережі