

Усі 35 хворих досліджуваної групи перенесли лікування за даною методикою задовільно. Ускладнень від проведеної ПТ, як з боку соматичного стану, так і зони опромінення не відмічалось. Явища дисфагії в досліджуваній групі купірували після перших 3–4 фракцій опромінення, в контрольній групі такі явища у більшості пацієнтів утримувалися до завершення 1-го етапу опромінювання.

Побічні ефекти при застосуванні хемомодифікатора 5-ФУ при проведенні променевого лікування були відсутні.

Середні терміни перебування пацієнтів у стаціонарі: контрольна група: 21–25 днів за один етап, 42–50 днів за два етапи;

досліджувана група: 14–16 днів на 1-му етапі, до 20 днів на 2-му, разом 34–36 днів.

Контрольний огляд, через 1–1,5 місяця хворі на РС, які отримали повний курс ПТ, проходили в диспансерному відділенні обстеження, відповідно до стандартів. Після цього приймали рішення про подальшу тактику лікування (ад'ювантну чи лікувальну ПХТ за стандартними схемами).

На даний час із досліджуваної групи хворих живі 5 пацієнтів, 7 — померло від інших захворювань. Усі хворі контрольної групи померли від продовження хвороби та метастазування у віддалені органи.

У табл. 7 представлені дані виживаності пацієнтів обох груп.

Таблиця 7

Термін виживаності хворих на РС обох груп

Термін виживаності, міс.	Група	
	досліджувана	контрольна
2	–	4
3	2	5
4	–	1
5	5	4
6	2	4
7	3	7
8	1	2
9	2	3
10	2	2
11	2	1
12	3	2
15	2	1
19	2	–
21	1	–
23	1	–
24	1	–
27	1	–
30	1	–
49	1	–
63	1	–
66	1	–
67	1	–
Разом	35	36

Таким чином, застосування даної методики лікування РС поліпшує результати лікування (безпосередні

клінічні результати — скорочення терміну зменшення та ліквідації дисфагії протягом 1-го етапу опромінювання, показники виживаності в досліджуваній групі: 2-річна виживаність — у 20% пацієнтів, 5-річна — у 8,5%).

Розроблена нами методика є вигідною для ефективного використання ліжкового фонду, поліпшення рівнів основних показників роботи радіологічного стаціонару (скорочення термінів перебування в ньому у середньому на 10–14 днів, відсутність ускладнень).

Запропонована методика певним чином якісно впливає на поліпшення медико-соціального стану даної категорії пацієнтів, поліпшує якість їх життя. Вона також не потребує витрат значних коштів (вартість 5-ФУ абсолютно доступна для всіх пацієнтів), отже є економічно вигідною.

Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч, Н.О. Мазник, А.С. Савченко, Т.С. Сипко, Н.Д. Пшенічна

ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Клініко-цитогенетичні аспекти професійних раків органів дихання у гірників уранових шахт Схід ГЗК Clinical cytogenetic aspects of occupational respiratory system cancer in workers of uranium mines of Mining and Enrichment Combine Skhid

Summary. Clinical morphological peculiarities and cytogenetic effects of respiratory system cancers were investigated in miners of uranium mines with the purpose to assess radiation influence of occupational harmful factors.

It was established that occupational cancers of the lungs were characterized by late stages of their diagnosis, development against a background of chronic obstructive lung diseases (COLD), histological peculiarities, (chiefly small-cell cancer), presence of a wide spectrum of accompanying diseases, first of all COLD and locomotor system diseases.

The revealed clinical morphological peculiarities of lung cancer can be additional criterion of professional expertise of cancers in workers of uranium miners.

Key words: occupational cancer, clinical morphological characteristics of lung cancer, cytogenetic analysis.

Резюме. Изучены клиничко-морфологические особенности и цитогенетические эффекты раков органов дыхания у горняков урановых шахт для оценки радиационного влияния профессиональных вредных факторов условий труда.

Установлено, что профессиональные раки легких характеризуются запоздалыми стадиями их выявления, развитием на фоне хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), особенностями гистологической структуры, преимущественно мелкоклеточного рака, присутствием у всех больных широкого спектра сопутствующей патологии, в первую очередь ХОЗЛ и заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Выявленные клиничко-морфологические особенности раков легких могут служить дополнительными критериями профессиональной экспертизы онкозаболеваний органов дыхания у рабочих урановых шахт.

Ключевые слова: профессиональный рак, клиничко-морфологическая характеристика рака легких, цитогенетический анализ.

Ключові слова: професійний рак, клініко-морфологічна характеристика раку легень, цитогенетичний аналіз.

Роботу на урановидобувних підприємствах вважають однією з найнебезпечніших, а працівники, зайняті

на виконанні різних операцій з видобутку уранової руди, належать до персоналу категорії А.

Перебування в уранових рудниках пов'язане з дією на органи дихання сукупності шкідливих виробничих факторів радіаційного походження: рудничного пилу, що містить довгоживучі радіонукліди уранового ряду (ДЖАУ), радону та дочірніх продуктів його розпаду (ДПР), зовнішнього гамма-випромінення й радіоактивного забруднення, тривалий контакт з якими може призвести до виникнення професійного раку легень. Крім радіаційних факторів, на робітників впливають також неспецифічні для уранових шахт шкідливі фактори: вільний двоокис кремнію, що міститься в рудничному пилу, важкі метали; вибухові гази і гази гірських порід; несприятливі умови мікроклімату; шум і вібрація при роботі гірських машин; великі фізичні навантаження; тривале перенапруження окремих органів і систем.

Прийнято, що максимальний, але припустимий ризик для працюючих на уранових об'єктах відповідає вірогідності смерті 10^3 на рік, отже верхньою межею виправданості при практичній діяльності з джерелами іонізуючого випромінення (ІВ), зокрема в уранових шахтах, є величина ризику, що дорівнює одному випадку смерті від онкозахворювань на 1000 працівників на рік [1].

У роботі М.В. Глушинського та співавт. [2] зазначено: число шахтарів урановидобувних підприємств, які померли від раку легень, у 3–6 разів перевищує очікуване, має місце практично лінійний ріст смертності зі збільшенням кумулятивної радіаційної експозиції. Дані положення було підтверджено іншими дослідженнями, які свідчать, що у гірників уранових шахт смертність від раку легень в 6 разів більше очікуваної і в 2–3 рази перевищує відповідний показник серед населення [3].

Кожний випадок появи онкологічної патології в осіб, що мають професійний контакт з ІВ, неможливо достеменно розцінювати як радіогенний або спонтанний. Можна лише оцінити вірогідність, з якою цей випадок є радіогенним, спираючись на відомі закономірності індукування радіогенного раку в людини [4–6].

Цитогенетичний метод є одним з дуже небагатьох, які дозволяють оцінити ефекти ІВ в діапазоні низьких доз, що знайшли широке застосування в різних сферах життя людини. Використання радіації в медичній сфері, радіаційні аварії, проведення ядерних випробувань призводить до постійного збільшення кількості осіб, що підпадають під вплив ІВ. Значною мірою розширення контактів людини з іонізуючою радіацією в діапазоні малих доз трапляється при професійному опроміненні. Це зумовлює необхідність досліджень у галузі оцінки медико-біологічних наслідків радіаційного впливу.

Існує небагато шляхів біологічного моніторингу осіб професійної категорії. Цитогенетичний метод дослідження — один з найчутливіших для детекції та біологічної дозиметрії в діапазоні як великих, так і малих доз, хоча і цей метод має свої труднощі й обмеження. Існує низка цитогенетичних показників, які можливо аналізувати за допомогою даного методу. Це і нестабільні аберації хромосомного типу (такі як дисцентрики, центричні кільця, ацентричні фрагменти) і стабільні аберації хромосомного типу, до яких належать транслокації.

У наш час золотим стандартом у дослідженнях цитогенетичних ефектів та біодозиметрії залишається класичний цитогенетичний аналіз. Роботи з вивчення цитогенетичних ефектів у працівників рудників та шахт, а також взаємозв'язку опромінення з розвитком онкологічних захворювань є дуже нечисленними. Протягом 3 років М. Bilban, С. Bilban-Jakopin, 2005 [7], обстежували працівників

свинцево-цинкових рудників, опромінених радоном. Було виявлено, що частоти хромосомних аберацій і мікроядер у них мали тенденцію до підвищення разом зі збільшенням дози опромінення.

Хотілося б відзначити, що, незважаючи на переваги цитогенетичного аналізу, існує ряд труднощів при дослідженні цитогенетичних показників у професіоналів. Це стосується особливостей обстежуваних когорт, а саме: невисокі дози опромінення, які накопичуються роками; наявність як зовнішнього, так і внутрішнього опромінення; складність оцінки накопичених доз, необхідної для встановлення сумарної дози опромінення від усіх джерел, і, як наслідок, нетривіальність інтерпретації даних цитогенетичного аналізу. Таким чином, виникає необхідність нових досліджень як прямих, так і опосередкованих цитогенетичних ефектів ІВ в діапазоні надмалих доз.

Метою дослідження було вивчення клінічних особливостей та цитогенетичних ефектів раків органів дихання у гірників уранових шахт з метою оцінки радіаційного впливу професійних шкідливих чинників умов їх праці.

Об'єктом дослідження стали 8 гірників уранових шахт, хворих на професійний рак органів дихання, яким було проведено обстеження у відділенні променевої патології ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. Вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу становив 51–67 років, стаж роботи у шкідливих умовах — 15–37 років.

Загальноклінічне обстеження охоплювало: аналіз скарг пацієнтів, анамнезу, а також огляд, пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів, пункційну біопсію лімфатичних вузлів (під контролем УЗД) з подальшим цитологічним дослідженням, консультації хірурга-онколога, радіолога, хемотерапевта, невролога. Додатково було проведено консультування рентгенограм і даних комп'ютерної томографії у лікаря-рентгенолога та перегляд мікропрепаратів лікарем-патоморфологом.

Вінструментальне обстеження входило проведення рентгенографії (на апаратах TURD 800-1, EDR-350), фібробронхоскопії або фібробронхоскопії з трансbronхіальною біопсією (за допомогою бронхоскопа БВО-3), УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору (за допомогою апарата ACUSON 128 XP/10).

Діагнози встановлювали відповідно до Міжнародної класифікації хвороб Х перегляду. Діагностику РЛ проводили на основі визнаних стандартів: «Протоколів надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутвори» (Харків, 2005) і «Протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю онкологія» (Наказ №14497 від 12.03.2003).

Діагнози супутньої патології — АГ, ІХС та ХСН встановлювали, керуючись Наказом МОЗ України № 436 від 3.07.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями кардіологія, неврологія».

Культивування лімфоцитів периферичної крові пацієнтів проводили за стандартною методикою у власній модифікації.

Аналіз препаратів виконували під світловими мікроскопами Біолам-Із масляною імерсією. Розпізнавання цитогенетичних порушень та контроль клітинного циклу з подальшим визначенням реплікативного індексу проводили з використанням загальноприйнятих критеріїв [IAEA, 2001]. При аналізі реєстрували весь спектр аберацій хромосом (А Хр), які розпізнавалися в аберантних клітинах (А Кл) при груповому каріотипуванні. Як А Хс реєстрували ди- і поліцентричні хромосоми, конвертуючи кількість поліцентриків у відповідну кількість дисцентриків (Диц),

центричні кільця (ЦК), вільні ацентричні хромосомні фрагменти (Ац Фр), атипові моноцентрики — транслокації та делетовані хромосоми (Тн); хромосомні обміни реєстрували залежно від наявності/відсутності супутніх фрагментів (фр). Серед А Хт визначали хроматидні обміни (Хт Обм), хроматидні фрагменти (Хт Фр), хроматидні пробіли (Хт Пб) та ізохроматидні делеції (Іхт Дел). До геномних порушень (ГП) відносили неабераційні та абераційні поліплоїди (Ппл) і гіперплоїди (Гіп). До аналізу результатів включали дані, отримані при стандартному терміні культивування.

За результатами обстеження 8 гірників уранових шахт, хворих на професійний рак легень, у клініці ДУ ІМРАМНУ було вивчено деякі клініко-інструментальні особливості.

У табл. 1 представлено розподіл хворих на професійний рак легень (РЛ) за стадіями захворювання.

Таблиця 1

Розподіл хворих на професійний рак легень за стадіями захворювання: дані обстеження в клініці ДУ ІМРАМНУ

Стадія захворювання		Кількість хворих
T1N0M0	I	1
T1-2N1M0	II	1
T3N0-2M0	III A	2
T1-3N2M0		2
T1-4N0-3M1	IV	2

Як видно з табл. 1, у більшості хворих на момент обстеження пухлинний процес був поширеним. Пацієнти з III та IV стадіями складали 75%.

Залокалізацією пухлини легень у 5 хворих діагностовано центральний рак, у 2 — периферичний.

У 5 осіб гістологічна структура новоутвору була представлена дрібноклітинним раком, у 3 — недрібноклітинним (табл. 2).

Таблиця 2

Гістологічна структура професійного раку легень у гірників за даними обстеження в клініці ДУ ІМРАМНУ

Гістологічна структура пухлини, рак		Кількість хворих
Недиференційований дрібноклітинний	Дрібноклітинний	2
Дрібноклітинний		3
Низькодиференційований плоскоклітинний	Недрібноклітинний	1
Помірнодиференційований плоскоклітинний		1
Бронхоальвеолярний	Недрібноклітинний	1

При перегляді рентгенограм органів грудної клітки та даних КТ розбіжностей діагнозів не спостерігали. Перегляд мікропрепаратів в ДУ ІМРАМНУ у 6 випадках виявив повний збіг даних про морфологічну структуру пухлини, в 2 випадках — розбіжність (у Кіровоградському онкологічному диспансері діагностували залозистий рак, в ДУ ІМРАМНУ — недиференційований плоскоклітинний).

При обстеженні хворих у клініці виявлялися різнобічні суб'єктивні прояви захворювання: загальна слабкість та біль у грудній клітці, кашель, задишка, кровохаркання, серцебиття, запаморочення, схуднення.

За даними медичної документації хворих, всім обстеженим чоловікам за місцем проживання щороку про-

дили флюорографічне обстеження, але діагноз РЛ був встановлений через 6 міс. — 2 роки після приєднання до скарг на кашель, задишку, характерних для хворих із передуючим хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), симптомів інтоксикації — стійкого підвищення температури тіла до фебрильних цифр, загальної слабкості, відсутності позитивного лікувального ефекту після антибактеріальної терапії в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами, глюкокортикостероїдами, муколітичними препаратами — у 4 хворих. Додаткове обстеження було призначено 1 пацієнту після появи кровохаркання. У 1 чоловіка спостерігався атиповий перебіг захворювання з переважною більшістю гастроентерологічних симптомів (скарг). У обстежених виявляли такі фактори ризику РЛ, як передуюче ХОЗЛ (у 8 хворих) та паління (5 хворих).

Спеціальне протипухлинне лікування проводили на базі Кіровоградського онкологічного диспансеру: 3 — хемотерапевтичне і по одному — хірургічне з подальшою хемотерапією, хемопроменевою, симптоматичне, тільки хірургічне.

Таким чином, детальний аналіз клініко-інструментальних, анамнестичних, лабораторних даних показав, що в переважній більшості обстежених пацієнтів з діагнозом професійний РЛ мали місце: за давності пухлинного процесу, переважання дрібноклітинних типів пухлин легень, наявність ХОЗЛ, яка передувала розвитку раку легень.

Всім обстеженим хворим було проведено цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферичної крові. Серед них 6 пацієнтів до моменту цитогенетичного дослідження не отримували спеціального лікування, 2 було проведено променевою терапією. Цитогенетичне дослідження всім обстеженим було проведено у термін 1–23 роки після припинення професійної діяльності гірників уранових шахт.

При первинному аналізі отриманих даних виявилось, що у 6 пацієнтів рівень абераційних клітин був у діапазоні 1,24–7,22%, аберацій хромосомного типу — 0,00–2,41%, аберацій хроматидного типу — 0,82–5,61%. У 2 хворих, обстежених після променевої терапії (ПТ), частота абераційних клітин і рівень аберацій хромосомного типу багаторазово перевищували показники інших осіб. У зв'язку з цим всіх обстежених було розбито на дві відповідні групи. До першої (групи 1) увійшли 6 обстежених, які не отримували протипухлинного лікування, зокрема — ПТ, до другої (групи 2) — двоє хворих (обстежені А і Б), що пройшли курс променевої терапії.

Спектр цитогенетичних пошкоджень у обстежених складався з дицентриків і центричних кілець із супутніми фрагментами та без них, вільних ацентричних хромосомних фрагментів, атипових моноцентриків (транслокацій і делетованих хромосом), хроматидних фрагментів, хроматидних обмінів, ізохроматидних делецій, гіперплоїдів, абераційних та неабераційних поліплоїдів.

Середні рівні абераційних клітин, аберацій хромосом, аберацій хромосомного типу, дицентриків і центричних кілець із супутніми фрагментами, вільних ацентричних хромосомних фрагментів, аберацій хроматидного типу, хроматидних фрагментів, хроматидних обмінів, гіперплоїдів та поліплоїдів, що були одержані за узагальненням результатів індивідуальних досліджень серед обстежених групи 1, наведено в табл. 3 і 4.

При порівнянні даних цитогенетичного аналізу з контрольною групою у професіоналів 1-ї групи було виявлено підвищений більш ніж в 2,5 разу рівень абераційних клітин та аберацій хромосом. У випадку аберацій хромосомного типу та дицентриків і центричних кілець із супутніми фрагментами також спостерігалось зростання частот, відповідно, в 1,5 і 2,5 разу відносно рівня аналогічних показ-

Частота радіаційно-індукованих аберацій хромосомного типу в лімфоцитах крові професіоналів групи 1

Група	Проаналізовано клітин		Y ± SE на 100клітин				
	разом	нормоплоїдів	A Кл	A Хр	A Хс	Диц + ЦК фр	Ац Фр
1	2968	2960	4,09 ± 0,36	4,32 ± 0,40	1,52 ± 0,23	0,37 ± 0,11	0,81 ± 0,16
Контроль	7530	7525	1,55 ± 0,19	1,61 ± 0,19	0,98 ± 0,18	0,14 ± 0,03	0,84 ± 0,19

Таблиця 4

Частота аберацій хроматидного типу та геномних порушень у лімфоцитах крові професіоналів групи 1

Група	Проаналізовано клітин		Y ± SE на 100клітин				
			A Хт*	Хт Фр	Хт Обм	Геномні порушення	
	разом	нормоплоїдів				гіперплоїди	поліплоїди
1	2968	2960	2,80 ± 0,31	2,06 ± 0,27	0,64 ± 0,15	0,07 ± 0,05	0,27 ± 0,10
Контроль	7530	7525	0,62 ± 0,09	0,56 ± 0,08	0,07 ± 0,04	0,01 ± 0,01	0,07 ± 0,03

Примітка. *— до складу аберацій хроматидного типу увійшли хроматидні фрагменти, хроматидні обміни та ізохроматидні делеції.

ників контрольної групи. Проте лише для дицентриків і центричних кілець із супутніми фрагментами це зростання було вірогідним.

Також мала місце тенденція до підвищення частоти аберацій хроматидного типу та їх окремих видів. Рівень аберацій хроматидного типу перевищував показник у контролі в 4,5 разу, хроматидних фрагментів — у 3,5, рівень хроматидних обмінів — у 9 разів.

У двох хворих 2-ї групи при порівнянні результатів цитогенетичного аналізу лімфоцитів крові з контрольними показниками виявлено значно підвищений рівень аберацій хромосом, відповідно в 20 і 40 разів. У випадку аберацій хромосомного типу та їх окремих видів картина була аналогічною. Частота аберацій хромосомного типу переважно зростала за рахунок дицентриків і центричних кілець із супутніми фрагментами. Так, у одного обстеженого частота аберацій хромосомного типу перевищувала контрольне значення в 65 разів, у іншого — в 61 раз. У обох професіоналів рівень вільних ацентричних хромосомних фрагментів був вище контрольних показників у 17 разів. Частоти аберацій хроматидного типу в обох випадках потрапляли в середину діапазону індивідуальних значень у групі 1: від 0,82 до 5,61 на 100 клітин.

Таким чином, при обстеженні гірників уранових шахт, хворих на РЛ, загалом було виявлено підвищений рівень радіаційно-індукованих аберацій хромосомного типу порівняно з показниками контрольної групи. Водночас у хворих, які отримували ПТ, цитогенетичні показники були значно вище, ніж у тих, яким протипухлинне лікування не проводилось.

Отже, за результатами обстеження у клініці ДУ ІМР АМНУ, професійні раки легень у гірників уранових шахт характеризуються: запізними стадіями виявлення онкологічної легеневої патології; розвитком злоякісного процесу на фоні хронічних обструктивних захворювань легень, які виникають внаслідок шкідливих виробничих впливів; особливостями гістологічної структури професійних раків легень, зокрема, переважанням дрібноклітинного раку порівняно з іншими гістологічними типами пухлин.

У обстежених гірників уранових шахт, хворих на професійний рак легень, виявлено підвищений рівень клітин з абераціями хромосом порівняно з контролем унаслідок пошкоджень як хромосомного, так і хрома-

тидного типів. Підвищена частота радіаційно-індукованих обмінних аберацій хромосомного типу вказує на вплив радіаційного фактора у професійних умовах. Підвищена частота хроматидних фрагментів, хроматидних обмінів та геномних порушень свідчить про можливий вплив на обстежених професіоналів факторів нерадіаційної природи.

Література

1. Малащенко А.В. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2005. — Т. 50, № 6. — С. 10–12.
2. Глушинский М.В., Беляев А.В., Нечаев А.И., Зуевич Ф.И. // *Матер. Третьего отрасл. симпоз. по гиг. труда, радиац. безопасн., охране окруж. среды и проф. патол. при добыче и первич. перераб. радиоакт. руд (Санкт-Петербург, 4–9 сент. 1991 г.)*. — СПб: 1992. — С. 250–253.
3. Малащенко А.В. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 5–12.
4. Голиков В.Я., Филлюшкин И.В., Петоян И.М. // *Там же.* — 1998. — Т. 43, № 3. — С. 66–72.
5. Демина Э.А. // *Международ. журн. радиац. мед.* — 2003. — Т. 5, № 1–2. — С. 99–100.
6. Tocarskaya Z.B., Scott B.R., Zhuntova G.V. et al. // *Health. Phys.* — 2002. — Vol. 83, № 6. — P. 833–846.
7. Bilban M., Bildan-Jakopin C. // *Mutagen.* — 2005. — Vol. 20, № 3. — P. 187–191.

Г.В. Гацкевич, И.Г. Тарутин, Н.Н. Яковлева

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Контроль качества абсолютных дозиметрических измерений в лучевой терапии Республики Беларусь

Quality assurance of absolute dosimetry measurements in radiation therapy in Republic of Belarus

Summary. A system of performing absolute dosimetry measurement on radiation therapy units in Republic of Belarus is presented. The requirements to the quality of measurement