

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2007

Том 52

№ 6

Периодический научный журнал. Издаётся с сентября 1956 года

**Москва
РАДЭКОН**

Медицинская радиология и радиационная безопасность

Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал

Scientific Journal

Издатели:

Федеральное медико-биологическое агентство Российской Федерации
Государственный научный центр Институт биофизики ФМБА
ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН
ООО НПФ “РАДЭКОН” (радиация, экология, онкология)

Главный редактор Л.А. ИЛЬИН

Редакционная коллегия:

С.С. Алексанин, Р.М. Алексахин, А.В. Бойко, А.А. Вайнсон, А.К. Гуськова,
В.Ф. Демин, В.К. Иванов, С.И. Иванов, П.К. Казымбет, М.Ф. Киселев,
К.Н. Костромина, А.Н. Котеров, Б.Я. Наркевич (выпускающий редактор),
М.Н. Савкин, С.И. Ткачев, А.Ф. Цыб (заместитель главного редактора),
Н.К. Шандала, С.П. Ярмоненко (первый заместитель главного редактора)

Заведующая редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка Н.А. Антипина

Адрес редакции журнала:

115478 Москва М-478, Каширское ш., 24
Телефон: (499) 612-79-45
Тел./Факс: (495) 324-16-70
E-mail: medradiol@fromru.com

Address of Editorial Board:

24, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 612-79-45
Tel./Fax: +7 (495) 324-16-70
E-mail: medradiol@fromru.com

Подписано в печать 12.11.2007. Формат 60×88/8
Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,5 Тираж 1000 экз. Заказ №

Издательство РАДЭКОН

Отпечатано в ООО Печатный салон "Шанс"
127412 Москва М-412, Ижорская ул., 13/19

СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2007

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	5 Роль величин весовых тканевых множителей в регламентации радиационного воздействия плутония-239 в терминах органной эквивалентной и эффективной доз <i>Л.М. Рождественский</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	13 Состояние костномозгового кроветворения и костной ткани у носителей плутония-239 <i>Л.А. Суворова, В.Ю. Нугис, Г.Н. Гастева, А.Н. Гордеева, М.Г. Козлова</i>
	21 Структура и динамика развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, перенесших острую лучевую болезнь, и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС <i>А.В. Шаляпина</i>
	29 Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Озерска с 1948 по 2005 гг. <i>Е.П. Фомин, П.В. Окатенко, Н.А. Кошурникова</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	35 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-ГМПАО в оценке церебральных нарушений у больных эссенциальной гипертензией: взаимосвязь с когнитивной функцией и структурными изменениями головного мозга <i>Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова, С.В. Трисс, П.И. Лукьяненко, Ю.Б. Лишманов</i>
	42 Эмиссионная компьютерная томография печени с мечеными эритроцитами в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени <i>С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, Б.И. Долгушин</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	52 Терморрадиотерапия десмоидных фибром: десятилетний опыт <i>С.И. Ткачев, М.Д. Алиев, В.В. Глебовская, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, С.М. Иванов, О.П. Трофимова, Р.М. Карапетян, Р.А. Гутник, А.Ю. Бохан</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	56 Синтезированная математическая модель для планирования мультифракционированной лучевой терапии опухолевых заболеваний. Сообщение 2. Анализ математических моделей мультифракционированного облучения <i>Л.Я. Клеппер</i>
	63 Обработка данных в гамма-камере “Минискан” <i>В.М. Уткин</i>
БИБЛИОГРАФИЯ	73 Указатель статей, опубликованных в журнале “Медицинская радиология и радиационная безопасность” в 2007 году
	77 Правила оформления статей для публикации в журнале “Медицинская радиология и радиационная безопасность”

CONTENTS № 6 – 2007

RADIATION SAFETY

- 5 **The Role of Tissue Weighting Factors Magnitudes in Regulations of Plutonium-239 Exposure in Terminus of Organ Radiation Weighted Dose and Effective Dose**
L.M. Rozhdestvensky

RADIATION MEDICINE

- 13 **The Condition of Bone-Marrow Hemopoiesis and Bone Tissue in Pu-239 Body Burden Persons**
L.A. Suvorova, V.Yu. Nugis, G.N. Gasteva, A.A. Gordeeva, M.G. Kozlova
- 21 **The Structure and the Development of the Main Cardiovascular Diseases in Acute Radiation Syndrome Survivors and Chernobyl Accident Recovery Workers**
A.V. Shalyapina
- 29 **Malignant Tumors Morbidity among Ozyorsk Population over the 1948–2005 Period**
E.P. Fomin, P.V. Okatenko, N.A. Koshurnikova

NUCLEAR MEDICINE

- 35 **^{99m}Tc HMPAO SPECT in the Assessment of Cerebral Disorder in Patients with Essential Hypertension: Relationship with Cognitive Function and Structural Changes of Brain**
N.Yu. Efimova, V.I. Chernov, I.Yu. Efimova, S.V. Triss, P.I. Lukyanenok, Yu.B. Lishmanov
- 42 **Labeled Erythrocytes Single Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Differential Diagnosis of Focal Hepatic Lesions**
S.V. Shiryaev, A.A. Odjarova, B.I. Dolgushin

RADIATION THERAPY

- 52 **Thermoradiotherapy of Desmoid Fibromas: 10-year Experience**
S.I. Tkachev, M.D. Aliev, V.V. Glebovskaya, S.P. Yarmonenko, A.A. Vainson, S.M. Ivanov, O.P. Trofimova, R.M. Karapetyan, R.A. Gutnik, A.Yu. Bokhyan

RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY

- 56 **Synthesized Mathematical Model for Planning the Multifractionation Radiotherapy. Communication 2. The analysis of mathematical models of multifractionation irradiations**
L.Ya. Klepper
- 63 **Data Processing for “MiniScan” Gamma-Camera**
V.M. Utkin

BIBLIOGRAPHY

- 73 **Index of Papers, published in 2007 Issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal**
- 77 **Author Guidelines for Papers to be Published by Medical Radiology and Radiation Safety Journal**

Л.М. Рождественский**РОЛЬ ВЕЛИЧИН ВЕСОВЫХ ТКАНЕВЫХ МНОЖИТЕЛЕЙ
В РЕГЛАМЕНТАЦИИ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ПЛУТОНИЯ-239 В ТЕРМИНАХ ОРГАННОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОЙ
И ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗ****L.M. Rozhdestvensky****The Role of Tissue Weighting Factors Magnitudes in Regulations
of Plutonium-239 Exposure in Terminus of Organ Radiation
Weighted Dose and Effective Dose**

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать зависимость оценок радиоканцерогенного эффекта инкорпорированного ^{239}Pu от величин как стандартных, так и специально подобранных тканевых весовых множителей (W_t), предназначенных для расчета эффективной дозы.

Материал и методы: Использовали литературные данные из регистра ПО “Маяк” о полученных персоналом дозах от инкорпорированного ^{239}Pu в органах основного депонирования (ООД) радионуклида и смертности от рака этих органов за многолетний период наблюдения. Канцерогенный эффект ^{239}Pu оценивали по критериям: разбросу $\text{EAR}/10^4$ ч.-л./Зв для ООД плутония и качества аппроксимации дозовой зависимости частоты возникновения раков в указанных органах. Проанализирована связь между величинами эффективной дозы и эквивалентной дозы на легкое в зависимости от подобранных величин W_t для ООД ^{239}Pu . W_t для когорты “Маяка” подбирали по принципам корреляции с процессами смерти от рака ООД плутония по аналогии с подбором МКРЗ стандартных W_t на основании данных по когорте LSS.

Результаты: Анализ показал, что при использовании специально подобранных для когорты “Маяка” значений W_t существенно уменьшается разброс $\text{EAR}/10^4$ ч.-л./Зв (здесь Зв — единица эффективной дозы) для ООД плутония по сравнению с расчетом этого показателя на базе стандартных W_t . При аппроксимации зависимости смертности лиц с раком ООД плутония от взвешенных эквивалентных доз в этих органах в случае использования W_t для когорты “Маяка” повышается качество аппроксимации, что приводит к более точной оценке величины квазипорога радиоканцерогенного эффекта ^{239}Pu . При использовании W_t , подобранных для воздействия ^{239}Pu , снижается разница между рекомендованными МКРЗ (в качестве допустимых) верхними границами эффективной дозы (20 мЗв/год) и эквивалентной дозы на внутренний орган (100 мЗв/год) вплоть до их практического совпадения в случае равенства суммы W_t для ООД плутония единице.

Выводы: Применение стандартных тканевых весовых множителей для расчета эффективной дозы, приводимых в публикации 60 МКРЗ и НРБ-99, в условиях неравномерного облучения организма, частным случаем которого является расчет эффективной дозы при инкорпорации ^{239}Pu , является некорректным. Важное значение при расчете эффективной дозы имеет соблюдение принципа равенства 1 суммы W_t , явно нарушаемого при использовании стандартных W_t в случае селективного распределения радионуклидов в организме.

Ключевые слова: радиационная безопасность, эффективная доза, эквивалентная доза, тканевые весовые множители, радионуклиды, плутоний-239, радиоканцерогенный эффект

ABSTRACT

Purpose: To study how the values of an incorporated ^{239}Pu radiocancerogenic effect depend on magnitudes of tissue weighting factors that were specially chosen for effective dose calculation in condition of the radionuclide exposure in the “Mayak” plant.

Materials and methods: There were used literature data for nuclear workers from the registry of the “Mayak” nuclear facility. These concerned absorbed doses of internal ^{239}Pu alpha exposure in its preferable deposit organs and of external gamma-radiation on the one hand and the mortality from a cancer of the same organs on the other hand. The ^{239}Pu radiocancerogenic effect had been evaluated on the following parameters: $\text{EAR}/10^4$ PY/Sv and a curve “organ dose—effect”. There was analysed the connection between values of effective dose and radiation weighted dose on a lung depending on chosen magnitudes of the tissue weighting factors (W_t) for the organs of ^{239}Pu preferable deposit. W_t for the Mayak cohort were chosen on the data base regarding an excess death of ^{239}Pu preferable deposit organs.

Results: The analysis showed that in case of specially chosen W_t usage dyspersion of $\text{EAR}/10^4$ PY/Sv for ^{239}Pu preferable deposit organs is decreased in comparison with such ones evaluated by means of standard W_t recommended with ICRP. The approximation quality of the dependence “organ dose- $\text{EAR}/10^4$ PY” is higher if W_t chosen for the “Mayak” cohort are used. If the sum of the W_t chosen for ^{239}Pu preferable deposit organs comes nearer to 1 the difference between the effective dose and the equivalent lung dose becomes insignificant.

Conclusion: The standard tissue weighting factors usage for the effective dose calculation in the case of partial exposure (^{239}Pu incorporation as an example) is incorrect. The main reason of it is the sum of standard tissue weighting factors is not equal to 1.

Key words: radiation safety, effective dose, equivalent dose, tissue weigh coefficients, radionuclides, plutonium-239, radiocancerogenic effect

Введение

Основными контролируемыми параметрами воздействия ^{239}Pu на человека в производственных условиях являются: предел годового поступления (ПГП) и эффективная доза, нормируемая на уровне 20 мЗв/год [4]. Последняя величина является расчетной и часто заменяется при анализе конкретных данных более реальной и понятной величиной эквивалентной дозы на легкое, представляющее собой критический орган при ингаляционном поступлении ^{239}Pu в организм. Один из таких расчетов послужил аргументом в пользу постановки вопроса о необходимости ужесточения норм радиационной безопасности в отношении ^{239}Pu . Автор работы [7] поделил 20 мЗв/год на 0,12 (стандартный тканевой весовой множитель W_t для легкого) и получил значение якобы допустимой эквивалентной дозы на легкое около 170 мЗв/год, что соответствует более 8 Зв за принятый полный стаж работы (50 лет) и превышает значение 6,2 Зв, при котором, по наблюдениям автора, выявляется статистически достоверное повышение смерти от рака легкого среди персонала ПО “Маяк”.

В этом расчете вызывают сомнение два обстоятельства. Во-первых, отнесение всего значения эффективной дозы на счет легкого (какая-то часть от 20 мЗв должна приходиться и на другие органы) и, во-вторых, использование при расчете эквивалентной дозы значения W_t , которое, очевидно, было установлено на основании данных по когорте LSS (Life Span Study cohort) для лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, с принципиально иным характером и типом лучевого воздействия по сравнению с тем, которому подвергалась когорта “Маяка”. Следует отметить, что аналогичный подход к расчету якобы допустимых годовых эквивалентных доз на отдельные органы при действии неравномерно распределяющихся по организму радионуклидов (т.е. деление 20 мЗв на стандартный, соответствующий данному органу тканевой весовой множитель) отмечен и в других публикациях [5, 13]. Таким образом, частную ситуацию с ^{239}Pu можно рассматривать как пример более общей проблемы расчета эффективной дозы при неравномерном облучении организма.

Цель работы — проанализировать опубликованные в литературе радиационно-эпидемиологические данные по когорте “Маяка” с использованием откорректированных подходов как к определению части эффективной дозы, приходящейся на легкое, так и к выбору значений W_t , более адекватных рассматриваемой ситуации. Решение задачи осложняется тем, что “утвержденной методики определения [эффективной дозы] от инкорпорированного плутония до сих пор не существует” [2].

Материал и методы

Данные по поглощенным дозам альфа- и сопутствующего гамма-облучения в трех органах основного депонирования инкорпорированного ^{239}Pu в когорте “Маяка” и смертности от рака этих же органов были взяты из работ [3, 7, 8, 11]. Для расчета эквивалентных доз использовали весовые множители, равные 20 для альфа-излучения и 1 для гамма-излучения [4].

В основу расчетов положена формула, приведенная в Рекомендациях МКРЗ, Публикации 60 [6] и НРБ-99 [4]:

$$E = \sum_i W_i \times H_i, \quad (1)$$

где E — эффективная доза (на организм), W_i — тканевой весовой множитель (для соответствующей группы органов/тканей), H_i — эквивалентная доза (на соответствующий орган).

И в Публикации 60 МКРЗ, и в НРБ-99 все органы и ткани разделены на четыре группы, в каждой из которых они имеют одинаковый и определенный для этой группы тканевой весовой множитель. Важно подчеркнуть, что сумма всех весовых тканевых множителей равна 1 [6].

Формула (1) для условий внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного ^{239}Pu , очевидно, должна приобретать такой вид:

$$E = W_{\text{лег}} \times H_{\text{лег}} + W_{\text{печ}} \times H_{\text{печ}} + W_{\text{скел}} \times H_{\text{скел}} + W_{\text{ост}} \times H_{\text{ост}}. \quad (2)$$

Анализ показал, что стандартные значения W_i лучше коррелируют со значениями коэффициентов эксцесса абсолютного риска $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}/\text{Зв}$ для разных органов в когорте LSS, чем со значениями коэффициентов относительного риска $\text{ERR}/\text{Зв}$ для тех же органов (значения параметров риска взяты из [14]). Поэтому было решено использовать аналогичный подход к подбору значений W_i для когорты “Маяка” с использованием показателей смертности от рака как органов основного депонирования (ООД) ^{239}Pu , так и остальных органов суммарно, а также рассчитанных для ООД плутония значений $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}/\text{Зв}$ [1, 7, 8, 12].

Подбор значений W_i для когорты “Маяка” производили следующим образом. В табл. 1 приведены данные по числу смертей от рака разных органов (для сравнения приведены аналогичные данные для когорты LSS) и их соотношения в долях 1. Видно, что доля по ракам разных органов в когорте “Маяка” как по числу всех умерших, так и по эксцессу смертей за счет ^{239}Pu довольно близка (разница в 2 раза приемлема для решения поставленной задачи) и существенно отличается от аналогичного соотношения для когорты LSS.

Таблица 1

Смертность от рака разных органов в когортах ПО "Маяк" и LSS

	Смертность от рака			
	По органам			Остальные органы
	Легкие	Печень	Скелет	
Число умерших по 2000 г. (Р/х+Пл ¹ , 1948–1972 гг. ² , м+ж)*	464	53	25	502
Доля умерших (когорта «Маяка»)	0,45	0,05	0,02	0,48
Число умерших за счет ²³⁹ Pu (наблюдаемое минус ожидаемое)*	73	15	9	67*
Доля за счет ²³⁹ Pu (когорта «Маяка»)	0,45	0,1	0,05	0,4
Число умерших (1950–1990), м+ж, в когорте LSS**	939	140	32	5996
Доля умерших (когорта LSS)	0,13	0,02	0,004	0,845
Значения W _i , приведенные в НРБ-99 и Публикации 60 МКРЗ	0,12	0,05	0,01	0,82

¹ – Р/х – радиохимический завод, Пл – Плутониевый завод (ПО "Маяк")

² – временной интервал приема на работу

* – данные из работ [3, 5–6, 11–12]

** – данные из работы [10]

Таблица 2

Соотношение эквивалентных доз альфа-облучения в органах основного депонирования ²³⁹Pu у персонала ПО "Маяк" [3] и расчетных по рекомендации МКРЗ эквивалентных доз ²³⁹Pu при ингаляционном поступлении радионуклида

	Соотношение эквивалентных доз по органам			
	Органы основного депонирования ²³⁹ Pu			Остальные органы
	Легкие	Печень	Скелет	
Усредненное соотношение измеренных у персонала ПО «Маяк» эквивалентных доз ²³⁹ Pu	1	1	6	
Соотношение расчетных эквивалентных доз (ППП* CEDC**)	1	0,46	2,15	0,01

* – ППП: предел годового поступления (взято значение 1300 Бк/год для плохо растворимых соединений ²³⁹Pu класса М из НРБ-99 [4] как более согласующееся с данными об органных дозах дозиметрической службы ПО "Маяк").

** – CEDC: Committed Equivalent Dose Coefficients для разных органов и тканей, рекомендованы для расчета эквивалентных доз за 50-летний период для рабочего персонала при ингаляционном поступлении плохо растворимых соединений ²³⁹Pu [10].

Приведенные в табл. 1 общепринятые значения W_i для указанных органов приемлемо соответствуют долям умерших от рака этих органов в когорте LSS и плохо коррелируют в целом с аналогичными показателями в когорте "Маяка". Однако взять значения W_i для когорты "Маяка" на основании только соотношения смертей от рака ООД ²³⁹Pu было бы неправильно, учитывая значительную неравномерность распределения по этим органам и, следовательно, различную дозовую нагрузку на них. В табл. 2 представлены данные, отражающие это обстоятельство, и, кроме того, учитывая сложность оценки эквивалентных доз в ООД плутония, – расчетные данные по соотношению этих доз на основании Публикации 68, Рекомендаций МКРЗ [10].

Как следует из табл. 2, между оценками эквивалентных доз в ООД ²³⁹Pu по данным ПО "Маяк" и по рекомендованным МКРЗ committed equivalent dose со-

efficients (CEDC) имеется заметное расхождение, но и те и другие свидетельствуют о неравномерности облучения этих органов и необходимости коррекции значений W_i для когорты "Маяка". Такая коррекция отражена в табл. 3, в которой представлены наборы значений W_i для когорты "Маяка", подобранные на разных основаниях с учетом смертности от рака ООД плутония и дозовых нагрузок на них, а также смертности от рака всех остальных органов. С целью оценки того, как влияет неучет какой-то доли раков (например, раков всех остальных, за исключением ООД плутония, органов) на подбор W_i , на оценки эквивалентной дозы на легкое и эффективной дозы, использовали выраженные в долях 1 коэффициенты эксцесса абсолютного риска смерти от рака ООД плутония ($EAR/10^4$ ч.-л./Зв) для персонала плутониевого завода ПО "Маяк".

Таблица 3

Наборы W_i для органов основного депонирования ^{239}Pu и для остальных органов, рассчитанные по разным основаниям для когорты ПО “Маяк”

На основании чего выбраны W_i	Значения W_i					
	Органы основного депонирования (ООД) ^{239}Pu				Остальные органы	Сумма W_i
	Легкие	Печень	Скелет	Сумма W_i для ООД		
Доля числа смертей от рака за счет ^{239}Pu на Р/х и Пл заводах с поправкой на соотношение эквивалентных доз по оценке дозиметрической службы «Маяка» (см. табл. 1 и 2)	0,45	0,1	0,01 (0,055:6)	0,56	0,44*	1,0
Доля числа смертей от рака за счет ^{239}Pu на Р/х и Пл заводах с поправкой на соотношение расчетных эквивалентных доз (см. табл. 1 и 2)	0,45	0,2 (0,09:0,46)	0,025 (0,055:2,15)	0,675	0,325*	1,0
Доля $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}/\text{Зв}$ по Плутониевому заводу	0,82	0,16	0,02	1,0	—	1,0

* — значение W_i скорректировано таким образом, чтобы общая сумма W_i равнялась 1,0. Некоторые значения W_i округлены.

Подобранные наборы значений W_i для когорты “Маяка” далее будем обозначать по их сумме для ООД плутония, оказавшейся важной характеристикой каждого набора.

Результаты

Критериями большей/меньшей адекватности подобранных наборов W_i (по сравнению с набором для когорты LSS) для оценки канцерогенного эффекта ^{239}Pu , вероятно, могли бы служить:

1. Степень схождения/различия коэффициентов $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}/\text{Зв}^*$ для органов основного депонирования (ООД) ^{239}Pu .
2. Качество аппроксимации зависимости $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}$ смертности по раку ООД ^{239}Pu от произведения эквивалентной дозы на W_i для данного органа (это произведение, являющееся частью общей эффективной дозы, далее для краткости будем именовать тканевой эффективной дозой).

На рис. 1 представлены данные о вычисленных значениях $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}/\text{Зв}$ при использовании разных наборов W_i . Видно, что наибольший разброс коэффициентов абсолютного риска на единицу тканевой эффективной дозы получен для набора стандартных W_i ($\Sigma 0,18$ для ООД плутония). Все три набора, подобранные на основании анализа данных по когорте “Маяка” (см. табл. 3), дали существенно меньший разброс. Это свидетельствует в пользу большей адекватности предложенных значений W_i по сравнению с набором для когорты LSS.

Для построения зависимости доза—эффект использовали приводимое в работе [8] варьируемое разбиение единого массива данных о смертности от рака ООД плутония по 2–3 параметрам из 7 учитываемых: производство (реакторное, служившее своеобразным контролем ввиду отсутствия контакта с ^{239}Pu , радиохимическое или плутониевое), пол, срок начала работы (1948–1958 или 1959–1972 гг). При этом для каждой выделенной по указанным параметрам группировки из всего массива данных приводит-

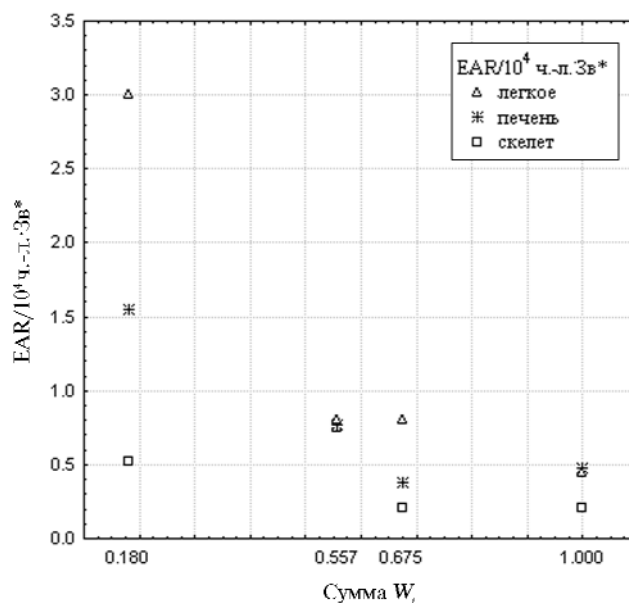


Рис. 1. Значения $\text{EAR}/10^4 \text{ ч.-л.}/\text{Зв}^*$ для органов основного депонирования ^{239}Pu при разных наборах W_i (* — единица взвешенной эквивалентной дозы для органа/ткани)

* Зв — здесь часть эффективной дозы, приходящаяся на соответствующий орган)

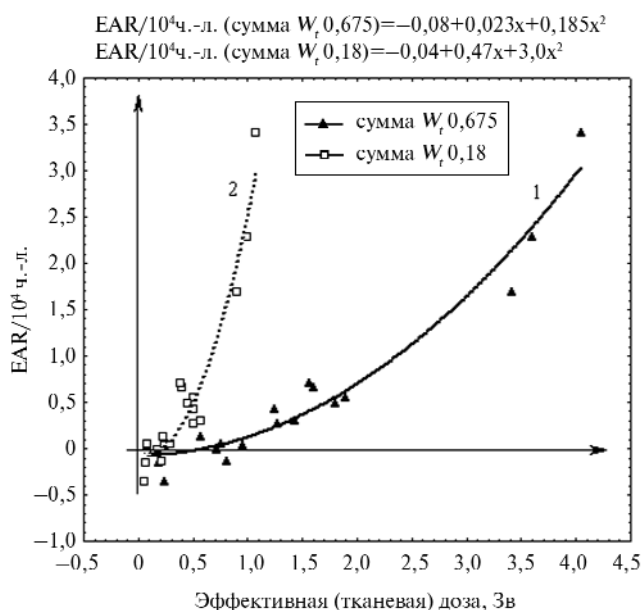


Рис. 2. Зависимости $EAR/10^4$ ч.-л. смертности от рака в органах основного депонирования ^{239}Pu от эффективной тканевой дозы при использовании разных наборов W_t

ся и соответствующая этой группировке усредненная доза, что делает возможным построение зависимости доза–эффект. По приводимой поглощенной дозе рассчитывали сначала эквивалентную, а затем тканевую эффективную дозу. Используя данные о смертности от рака (наблюдаемой и ожидаемой) и число человеко-лет наблюдения, рассчитывали эксцесс абсолютного риска ($EAR/10^4$ ч.-л.).

Визуально наиболее корректной представляется аппроксимация рассматриваемой дозовой зависимости полиномом 2-й степени. На рис. 2 приведена линейно-квадратичная аппроксимация дозовой зависимости $EAR/10^4$ ч.-л. смертности от рака с использованием двух наборов W_t (одного, состоящего из стандартных значений W_t с суммой $W_t 0,18$, и другого, с суммой $W_t 0,675$, подобранного для когорты “Маяка”). При использовании набора $W_t (0,675)$ качество аппроксимации представляется более высоким, хотя это заключение нуждается, конечно, в объективной математической оценке. Важно отметить, что при всех наборах W_t (включая набор для LSS) определяется квазипорог (пересечение линейной зависимости «доза – $EAR/10^4$ ч.-л.» с осью абсцисс на уровне некоторого значения дозы, заметно отличного от 0, правда, без статистической оценки достоверности такого отличия). Его величина (центральная оценка) зависит как от ΣW_t для ООД ^{239}Pu , так и от соотношения W_t для этих органов, и изменяется в пределах

205–659 мЗв. При использовании всех наборов W_t для когорты “Маяка” определяется более высокое значение квазипорога по сравнению со стандартным набором W_t . Наиболее адекватной представляется оценка квазипорога в районе 500–600 мЗв хронического смешанного внутреннего альфа- и внешнего гамма-излучения. К сожалению, по представленным в работе [8] данным не представляется возможным рассчитать, какому уровню ежегодного поступления ^{239}Pu в организм эта доза соответствует.

В целом, приведенный анализ свидетельствует об оправданности использования для оценки показателей радиоканцерогенного действия ^{239}Pu в терминах эффективной дозы иного набора W_t , чем стандартный набор, подобранный по данным когорты LSS.

Обсуждение

Рассмотрим связь между эквивалентной дозой на легкое и эффективной дозой на организм в зависимости от использования разных наборов W_t в условиях действия ^{239}Pu . Фактически речь идет о том, как отразится (и отразится ли?) изменение набора W_t для расчета эффективной дозы при действии ^{239}Pu на соотношении двоих регламентируемых НРБ-99 параметров: ПГП (предела годового поступления) и предела эффективной дозы. Т.к. ПГП можно связать с эквивалентной дозой на легкое (критический орган), используя рекомендованные МКРЗ committed equivalent dose coefficient's (CEDC), то можно трансформировать поставленный вопрос в выяснение связи между эквивалентной дозой на легкое (в дальнейшем $H_{\text{легк}}$) и эффективной дозой на организм (в дальнейшем E).

Для выяснения указанной связи использовали формулу (2) двумя способами. В одном случае вычисляли значение $H_{\text{легк}}$ при разных наборах W_t , беря за константу $E = 20$ мЗв/год и выражая эквивалентные дозы ООД плутония в долях легочной дозы (соотношение эквивалентных доз для органов выводили из соотношения CEDC, причем использовали коэффициенты для плохо растворимых соединений плутония).

Например (для набора 0,18):

$$20 \text{ мЗв/год} = H_{\text{легк}} \times 0,12 + 0,46 H_{\text{легк}} \times 0,05 + 2,15 H_{\text{легк}} \times 0,01 + 0,01 H_{\text{легк}} \times 0,82,$$

откуда $H_{\text{легк}} = 20 \text{ мЗв/год} : 0,1727 = 115,8 \text{ мЗв/год}$.

Далее (для набора 0,56):

$$20 = H_{\text{легк}} \times 0,45 + 0,46 H_{\text{легк}} \times 0,1 + 2,15 H_{\text{легк}} \times 0,01 + 0,01 H_{\text{легк}} \times 0,44,$$

откуда $H_{\text{легк}} = 20 \text{ мЗв/год} : 0,5219 = 38,3 \text{ мЗв/год}$.

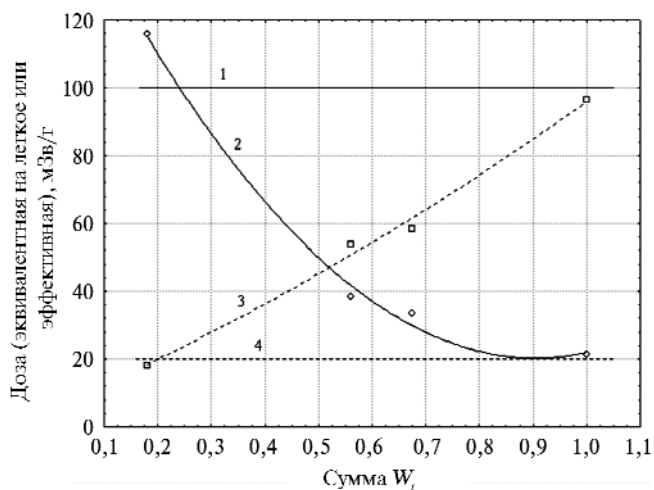


Рис. 3. Зависимости эквивалентной дозы в легком (при постоянной эффективной дозе 20 мЗв/год) и эффективной дозы (при постоянной эквивалентной дозе/легкое 103 мЗв/год) от суммы W_i для органов основного депонирования ^{239}Pu

И также еще с двумя оставшимися наборами W_i .

В другом случае определяли значение E при разных наборах W_i , беря за константу $H_{\text{легк}} = 103$ мЗв/год ($\text{ПГП} \times \text{CEDC}_{\text{легк}} = 1300 \text{ Бк/год} \times 7,9 \cdot 10^{-5} \text{ Зв/Бк} = 0,103 \text{ Зв/год}$), а эквивалентные дозы для органов — как сказано выше ($\text{ПГП} \times \text{CEDC}_{\text{тк}}$).

Например, (для набора 0,675):

$$E = 103 \text{ мЗв/год} \times 0,45 + 47 \text{ мЗв/год} \times 0,2 + 221 \text{ мЗв/год} \times 0,025 + 1,2 \text{ мЗв/год} \times 0,325 = 61,7 \text{ мЗв/год}$$

Аналогичный расчет с другими наборами W_i .

В результате были получены два ряда значений: $H_{\text{легк}}$ при фиксированном $E = 20$ мЗв/год и E при фиксированном $H_{\text{легк}} = 103$ мЗв/год. Их зависимости от величины набора W_i представлены на рис. 3. Как видим, с увеличением суммы W_i происходит сближение H_i и E за счет приближения рассчитываемого показателя к показателю, взятому как константа. При наборе W_i (1,0) рассчитываемый показатель практически совпадает с показателем-константой. Получается, что примерно удовлетворяющее требованиям НРБ-99 соотношение двух параметров действия ^{239}Pu (17,9 мЗв/год по эффективной дозе на организм и 115,8 мЗв/год по эквивалентной дозе на легкое) имеет место только в случае стандартного набора W_i , что не соответствует характеру и типу лучевого воздействия инкорпорированного ^{239}Pu . Разрешение этого парадокса представляет немалые трудности.

Действительно, если мы признаем, что при существующем ПГП, составляющем 1300 Бк/год (класс М по НРБ-99), не превышает эффективная доза на организм, равная 20 мЗв/год, то тогда оказывается завышенной рекомендованная МКРЗ предельная величина эквивалентной дозы в 100 мЗв для любого внутреннего органа (для всех наборов W_i , кроме стандартного 0,18, она не превышает, судя по рис. 3, 40 мЗв/год). Если же при существующем ПГП действительно достигается $H_{\text{легк}} = 103$ мЗв/год, то тогда эффективная доза на организм составляет как минимум 50 мЗв/год и существенно превышает существующий норматив 20 мЗв/год. Возникает вопрос о том, как подбирались соответствующие коэффициенты для расчета, исходя из ПГП, эквивалентных доз на органы и эффективной дозы на организм. Во всяком случае, приводимый в рекомендациях МКРЗ effective dose coefficient (в НРБ-99 — дозовый коэффициент), используемый для расчета эффективной дозы из ПГП и равный $1,5 \cdot 10^{-5}$ Зв/Бк (type S по номенклатуре МКРЗ), легко выводится путем сложения произведений $\text{CEDC}_{\text{тк}} \times W_{\text{тк}}$ (для LSS). Отсюда следует, что EDC/ДК связан с W_i (для LSS) и с переменной набора W_i изменится расчетная величина эффективной дозы при том же ПГП.

В создавшейся ситуации, по-видимому, должен быть сделан выбор в пользу большей обоснованности либо рекомендуемого норматива эквивалентной дозы на легкое (100 мЗв/год), либо существующего норматива эффективной дозы на организм (20 мЗв/год). Их совместное использование в качестве взаимозаменяемых (взаимодополняемых) нормативов радиационной безопасности при контакте с плутонием оказывается, как показывает приведенный анализ, противоречивым. Об этом же свидетельствует неоправданно большой разрыв между эквивалентной дозой на легкое и эффективной дозой на организм.

Если исходить из полученной и указанной выше оценки дозовой величины квазипорога канцерогенного эффекта инкорпорированного ^{239}Pu в районе 600 мЗв как наиболее реалистичной, то относя его к усредненному сроку накопления в 35 лет (ориентировочная расчетная оценка), получим 17 мЗв/год. Это близко к существующему нормативу эффективной дозы 20 мЗв/г. При использовании в этом случае наиболее адекватного набора W_i ($\Sigma 0,675$: $W_{\text{легк}} = 0,45$, $W_{\text{печ}} = 0,2$, $W_{\text{скел}} = 0,025$) получаем предел эквивалентной дозы на легкое в районе 34 мЗв/год. Требуется ли это пересмотра ПГП, или наоборот — пересмотра соответствующих коэффициентов пересчета ПГП в эквивалентные дозы, должен показать анализ.

В работе [13] был затронут вопрос об эффективной дозе как единственном показателе, регламентирующем годовой предел поступления радионуклидов в организм человека согласно Публикации 61 МКРЗ [9]. Проанализировав расчетные данные по отношению эквивалентных доз в разных органах к предельно-допустимой эффективной дозе для 1148 соединений 383 радионуклидов, автор [13] обнаружил, что для отдельных радионуклидов (очевидно, с селективным распределением по организму) эквивалентные дозы в разных органах могут достигать весьма значительных величин, причем норматив в 20 мЗв/год по эффективной дозе не будет превышен. То, что такой парадокс оказался возможным по причине использования при расчете эффективных доз стандартных тканевых множителей, осталось автором незамеченным. Максимально возможные эквивалентные дозы для разных органов и тканей автор обозначил как допустимые, переносимые (permissible), сославшись в то же время на рекомендацию МКРЗ ограничивать эквивалентную дозу для любого органа величиной 100 мЗв/год [6].

Такой выход из указанной ситуации представляется далеким от оптимального по следующим причинам. Во-первых, опять вместо одного регламентирующего показателя появляется и второй, а именно эквивалентная доза на орган. Во-вторых, для разных органов создается неодинаковый запас прочности (т.е. различная удаленность толерантной дозы от установленной границы в 100 мЗв). Наконец, в третьих, если исходить из того, что доза 100 мЗв/год допустима для любого органа, и из принципа независимости канцерогенного эффекта в разных органах, то разрыв между допустимой дозой 20 мЗв/год при равномерном тотальном облучении организма и 100 мЗв/год при селективном облучении отдельных органов представляется неоправданно большим и свидетельствующим о крайней заниженности предела эффективной дозы 20 мЗв/год.

Вообще-то логика использования стандартных тканевых весовых множителей для расчета эффективной дозы даже в случае селективно распределяющихся по организму радионуклидов понятна. За счет этого используется резерв, возникающий в результате выпадения из радиационного воздействия ряда органов. Общая частота возникновения раков, хотя бы и виртуальная, при таком подходе к расчету эффективной дозы должна остаться такой же, как и при тотальном равномерном облучении организма, очевидно за счет более высокой частоты возникновения опухолей в облучаемых органах. Это рассуждение кажется безупречным лишь при условии однотипной линейной беспороговой зависимости индуцирования раков для всех органов. Но если среди органов с

селективным накоплением радионуклида будут преобладать более радиочувствительные ткани, или дозовая зависимость частоты возникновения рака для них будет выражена линейно-квадратичной функцией (что весьма вероятно, особенно в начальной части дозовой кривой), то повышение эквивалентных доз для таких органов может обернуться и более высоким суммарным возникновением опухолей.

Еще более неприятная ситуация возникает в случае справедливости пороговой концепции радиоканцерогенного эффекта. Тогда повышение эквивалентных доз в отдельных органах с селективно накапливающимися в них радионуклидами может привести к превышению порога и вместо виртуального риска можно получить реальное повышение частоты возникновения злокачественных новообразований. Вопрос заключается в том, при каких условиях в плане варьирования наборов тканевых весовых множителей и величины их суммы в наборе может быть достигнуто уравнивание суммарного канцерогенного риска между равномерным тотальным и неравномерным субтотальным/локальным облучением. Ответ на этот вопрос, по-видимому, зависит от вида дозовой зависимости/наличия порога в регламентируемой нормами радиационной безопасности области малых доз.

Итак, в чем может состоять проигрыш и выигрыш в случае принятия системы варьируемых наборов тканевых весовых множителей для ситуаций с разной равномерностью лучевого воздействия на организм? Проигрыш в том, что это разрушает существующую унифицированную систему расчета эффективной дозы на базе единого для всех ситуаций набора тканевых весовых множителей и, по-видимому, упраздняет единый предел эффективной дозы. Выигрыш в том, что устраняется большой разрыв между допустимой эквивалентной дозой на отдельный орган и эффективной дозой, сближаются коэффициенты радиационного риска для разных органов, оказывается возможным использование эффективной дозы в качестве единственного нормируемого показателя радиационной безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт. Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк». // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1998, **43**, № 6, С. 43–57.
2. Кузнецова И.С. Оценка канцерогенного риска в органах не основного депонирования плутония. // Вопросы радиац. безопасности, 2001, № 4, С. 49–51.

3. Лызлов А.Ф., Василенко Е.К., Князев В.А., Кеури-Маркус И.Б. Организация индивидуального дозиметрического контроля на первом предприятии атомной промышленности России. // Мед. радиац. и радиац. безопасность, 1996, **41**, № 5, С. 36–38.
4. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99). Гигиенические нормативы. — М.: Минздрав России, 1999, 116 с.
5. Осанов Д.П. О новых нормах радиационной безопасности и эффективной дозе. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1997, **37**, Вып. 4, С. 683–689.
6. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60 МКРЗ. Ч. 2. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1994. 208 с.
7. Сокольников М.Э. Оценка канцерогенного риска в органах основного депонирования плутония-239 при ингаляционном поступлении промышленных соединений радионуклида (эпидемиологическое исследование). Автореф. дис. док. мед. наук. — М. 2004, 48 с.
8. Сокольников М.Э. Оценка канцерогенного риска в органах основного депонирования плутония-239 при ингаляционном поступлении промышленных соединений радионуклида (эпидемиологическое исследование). Дис. док. мед. наук. — М. 2004, 239 с.
9. ICRP Publication 61. Annual limits on intake of radionuclides by workers based on the 1990 Recommendations. // Ann. ICRP. 1991, **21**, No. 4.
10. ICRP Publication 68. Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers. // Ann. ICRP, 1994, **24**, No. 4.
11. Khokhryakov V.F., Suslova K.G., Vostrotin V.V. et al. The development of the plutonium lung clearance model for exposure estimation of the Mayak production association nuclear plant workers. // Health Phys., 2002, **82**, No. 4, P. 425–431.
12. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. et al. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. // Radiat. Res., 1999, **152**, No. 4, P. 352–363.
13. Kutkov V.A. Restrictions for application of effective dose in radiation safety. // Intern. Congress on Radiation Protection Proc., 1996, **2**, P. 430–432.
14. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. // Radiat. Res., 1996, **146**, P. 1–27.

Поступила 18.10.07

**Л.А. Суворова, В.Ю. Нугис, Г.Н. Гастева, А.Н. Гордеева,
М.Г. Козлова**

СОСТОЯНИЕ КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ И КОСТНОЙ ТКАНИ У НОСИТЕЛЕЙ ПЛУТОНИЯ-239

**L.A. Suvorova, V.Yu. Nugis, G.N. Gasteva, A.A. Gordeeva,
M.G. Kozlova**

The Condition of Bone-Marrow Hemopoiesis and Bone Tissue in Pu-239 Body Burden Persons

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить состояние костномозгового кроветворения и костной ткани у носителей труднотранспортабельных соединений плутония-239 в зависимости от его содержания в организме.

Материал и методы: Проведен анализ состояния костномозгового кроветворения и костной ткани у 100 носителей плутония по составу периферической крови, пунктатов и трепанатов костного мозга. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica

Результаты: Независимо от содержания в пределах от 3,7 до 1480 Бк (0,1–40,0 нКи) труднотранспортабельных соединений плутония-239 в организме средние показатели периферической крови находятся в пределах границ физиологической нормы. При превышении предельно допустимого содержания в организме этого радионуклида – 1480 Бк (40 нКи) – отмечаются статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, а также лимфоцитов ($p < 0,09$) периферической крови. У носителей плутония с развившимся пневмосклерозом выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также моноцитов, что, вероятнее всего, обусловлено частыми воспалительными процессами, сопровождающими течение пневмосклероза. С увеличением содержания плутония в организме в костном мозге растёт риск развития микроочаговой гипоплазии. В единичных случаях в цитологическом составе костного мозга определяются признаки диспластических изменений в гранулоцитарном и эритроидном ростках. Частота развития остеодисплазий статистически значимо ($p < 0,05$) связана с количественным содержанием плутония в организме.

Заключение: Минимальная доза, при которой развиваются микроочаговая гипоплазия костного мозга и остеодисплазия, находится в пределах 2,2–6,5 Зв на костную ткань, когда содержание плутония в организме менее 592 Бк (16,0 нКи).

Ключевые слова: носители плутония, пневмосклероз, периферическая кровь, микроочаговая гипоплазия, костный мозг, кость, остеодисплазия

ABSTRACT

Purpose: To estimate the condition of bone-marrow hemopoiesis and bone tissue in persons with internal contamination to low-transportable combinations of Pu-239 in dependence of its body burden.

Material and methods: The peripheral blood counts, biopsy and puncture samples of 100 persons with Pu-239 body burdens were examined to analyse the condition of bone-marrow hemopoiesis and bone tissue applying Statistica software.

Results: It has been found that regardless of Pu-239 body burden (37–1480 Bq) the average counts of peripheral blood stay within the boundaries of physiological norm. When the maximum permissible body burden is exceeded (>1480 Bq), the statistically relevant count decline of hemoglobin, erythrocytes ($p < 0,05$) and lymphocytes ($p < 0,09$) of peripheral blood is recorded. Pu-239 contaminated persons diagnosed with pneumosclerosis demonstrate statistically confident ($p < 0,05$) increase of polymorphonuclear neutrophils and monocytes, which can be explained by pneumosclerosis specific inflammatory processes. The incidence rate of micro-area hypoplasia is increased together with the Pu-239 body burden. There are isolated instances of dysplastic changes in erythroid and globular leukocyte lines. The rate of osteodysplasia development shows statistically confident dependence against Pu body burden.

Conclusion: The minimum dose for micro-area bone-marrow hypoplasia and osteodysplasia development is within the range of 2.2–6.5 Sv (the body burden of < 592 Bq).

Key words: Pu body burden, pneumosclerosis, peripheral blood, micro-area hypoplasia, bone marrow, bone, osteodysplasia

Введение

Метаболизм плутония в организме зависит от путей его поступления и его физико-химических свойств [3, 10, 14, 18, 21, 25]. Наиболее часто плутоний-239 попадает в организм ингаляционным путем или через раневую поверхность. Особенности распределения в организме различных соединений плутония обусловлены, в первую очередь, их неодинаковой склонностью к гидролизу в крови. Для труднотранспортабельных соединений плутония, которые являются предметом нашего изучения, критическим органом являются легкие. Покидая легкие по лимфатическим сосудам, радионуклид задерживается в лимфоузлах легкого, трахеи и средостения и там остается на длительный срок. Еще медленнее этот радионуклид поступает в кровеносные сосуды. Позднее происходит его селективное, длительное депонирование в печени, костях и яичках [23, 26].

Анализ экспериментальных и клинических данных позволяет предположить, что поступление различных по степени транспортабельности соединений плутония в кроветворные органы происходит по одной схеме [2, 5, 16].

Как показали наши исследования [17], наиболее характерными последствиями хронического воздействия растворимых соединений плутония-239 на кроветворную ткань являются мозаичность структуры костного мозга, развитие микроочаговой гипоплазии и остеодиспластические изменения. Специфика локализации данного радионуклида в костной и кроветворной тканях создает резко выраженную неравномерность облучения, что приводит к очаговости поражения костного мозга с развитием зон компенсаторной гиперплазии. Вследствие этого функциональное состояние гемопоэза остается вполне компенсированным. Средние показатели периферической крови у носителей плутония находятся в пределах границ физиологической нормы [13, 29].

Материал и методы

Проведен анализ состояния здоровья и костно-мозгового кроветворения у 100 работников Сибирского химического комбината. У большинства из них стаж работы составлял 10–20 и более лет. Начало работы приходилось на 1961–1965 гг. Доза внешнего гамма-излучения составляла, по данным физической дозиметрии, 10–380 мЗв.

Помимо ингаляционного поступления труднотранспортабельных соединений плутония-239, у 41 человека имели место кожные раны или так называемые “наколы”.

По количественному содержанию плутония в организме были выделены три группы пациентов:

I – от 3,7 до 592 Бк (от 0,1 до 16,0 нКи) (25 человек);
II – от 592 до 1480 Бк (от 16,0 до 40,0 нКи) (40 человек);

III – 1480 Бк (40,0 нКи) (35 человек).

Из всего контингента носителей плутония дозы на легкие и костную ткань определены сотрудником ГНЦ – Института биофизики А.А. Молокановым только у 41 человека. Они распределялись следующим образом:

I группа: легкие – 0,9–9,5 Зв, кость – 0,6–6,5 Зв (9 пациентов);

II группа: легкие – 7,0–17,0 Зв, кость – 7,0–21,0 Зв (13 пациентов);

III группа: легкие – 18,0–180,0 Зв, кость – 22,0–200,0 Зв (19 пациентов).

Костный мозг исследовали с помощью прижизненной трепанобиопсии и пункции (у некоторых лиц неоднократно) в течение 20–30 лет наблюдения (всего 155 биоптатов). Возраст носителей плутония на момент обследования находился в интервале 31–70 лет.

Результаты анализов периферической крови и костного мозга за весь период наблюдения обработаны на ЭВМ с помощью программы Statistica

Результаты и обсуждение

Для решения вопроса о влиянии низких уровней облучения на гемопоэз наибольшее значение имеет оценка состояния крови в целом у всей когорты носителей плутония.

При сравнительной оценке показателей периферической крови при разном содержании плутония в организме было выявлено, что средние значения уровней гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, а также тромбоцитов находятся в пределах границ физиологической нормы (табл. 1). Наиболее низкими оказались показатели лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в группе лиц с максимальным содержанием плутония – выше 1480 Бк (40 нКи), что свидетельствует о наличии цитопенических состояний у отдельных носителей радионуклида.

Неожиданным результатом явилось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня гемоглобина и эритроцитов у носителей плутония в количестве, превышающем предельно допустимые уровни для работающего персонала (> 1480 Бк) [11], по сравнению с группой лиц с минимальной (< 592 Бк) инкорпорацией радионуклида. В то же время кажется вполне логичным некоторое снижение числа лимфоцитов ($p < 0,09$) при содержании плутония в организ-

Таблица 1

**Показатели периферической крови у носителей плутония-239
с разным его содержанием в организме**

Показатель	Содержание Pu-239 в организме											
	<592 Бк (<16,0 нКи)				592–1480 Бк (16–40,0 нКи)				>1480 Бк (>40,0 нКи)			
	Группа I				Группа II				Группа III			
	М	m	σ	min–max	М	m	σ	min–max	М	m	σ	min–max
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,8	0,07	0,33	3,7–5,5	4,63	0,06	0,38	3,72–5,62	4,6*	0,06	0,35	3,6–5,4
Гемоглобин (г/л)	151,8	1,78	8,9	136,7–170,0	148,3	1,6	10,14	123,0–168,3	146,6*	1,52	9,00	118,5–164,3
Ретикулоциты(‰)	3,53	0,38	1,93	1,0–8,7	4,3	0,43	2,66	0,5–11,7	3,83	0,27	1,58	1,0–8,0
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	222,6	8,8	43,9	120,3–334,0	236,3	5,85	36,5	172,0–328,0	239,0	5,2	30,2	170,6–296,7
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,93	0,32	1,60	5,0–10,0	6,89	0,25	1,58	4,4–11,78	6,97	0,27	1,58	3,0–10,2
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	3,97	0,22	1,12	2,5–7,0	4,0	0,18	1,13	1,96–7,18	4,06	0,18	1,08	1,5–7,0
Палочкоядерные нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	0,14	0,01	0,08	0,12–0,30	0,17	0,2	0,15	0,01–0,77	0,15	0,02	1,0	0,02–0,5
Сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	3,83	0,21	1,06	2,44–6,74	3,83	0,17	1,05	1,87–6,9	3,91	0,2	1,0	1,5–6,8
Эозинофилы ($\times 10^9/л$)	0,20	0,02	0,13	0–0,50	0,21	0,02	0,13	0–0,62	0,18	0,02	0,13	0,05–0,66
Базофилы ($\times 10^9/л$)	0,03	0,007	0,04	0–0,14	0,04	0,008	0,06	0–0,24	0,04	0,005	0,03	0–0,13
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	2,23	0,16	0,78	1,11–4,14	2,14	0,09	0,58	1,1–3,8	1,93**	0,08	0,52	0,74–3,4
Моноциты ($\times 10^9$)	0,51	0,03	0,17	0,25–0,84	0,5	0,03	0,19	0,2–1,05	0,55	0,04	0,21	0,12–1,02
СОЭ (мм/ч)	8,35	4,2	8,4	2,0–22,0	10,7	1,06	6,04	2,64–32,0	8,77	1,2	6,4	2,5–19,7

Примечание: М – среднее, m – стандартная ошибка среднего, σ – средне-квадратичное отклонение, min–max – минимальное и максимальное значения показателя в группах пациентов. Обнаружены различия показателей между группами носителей плутония-239 при следующих уровнях значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,09$.

Таблица 2

**Показатели периферической крови носителей плутония-239
с заболеванием пневмосклерозом и без него**

Показатель	Пациенты с пневмосклерозом				Пациенты без пневмосклероза			
	М	m	σ	min–max	М	m	σ	min–max
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,63	0,04	0,38	3,55–5,61	4,69	0,06	0,33	4,04–5,29
Гемоглобин (г/л)	148,27	1,15	9,85	118,5–170,0	149,57	1,74	8,88	130,0–164,2
Ретикулоциты(‰)	3,99	0,26	2,23	1,0–11,7	3,8	0,4	1,99	0,5–8,56
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	231,9	4,44	37,64	120,3–328,0	238,7	6,78	34,6	175,0–334,0
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	7,06*	0,17	1,49	4,65–11,78	6,30*	0,33	1,70	2,95–10,7
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	4,17*	0,12	1,06	1,96–7,18	3,57*	0,22	1,11	1,53–7,06
Палочкоядерные нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	0,18*	0,014	1,128	0,02–0,77	0,09*	0,01	0,05	0,013–0,26
Сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	3,99*	0,12	0,99	1,87–6,76	3,47*	0,21	1,09	1,50–6,90
Эозинофилы ($\times 10^9/л$)	0,20	0,02	0,13	0–0,66	0,2	0,02	0,12	0,07–0,44
Базофилы ($\times 10^9/л$)	0,04	0,005	0,005	0–0,24	0,04	0,08	0,04	0–0,14
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	2,1	0,08	0,66	0,74–4,14	2,04	0,10	0,52	1,12–3,27
Моноциты ($\times 10^9$)	0,55*	0,02	0,19	0,12–1,02	0,44*	0,038	0,19	0,2–1,05
СОЭ (мм/ч)	9,46	0,67	5,34	1,6–32,0	9,2	0,97	4,54	2,64–18,5

Примечание: М – среднее, m – стандартная ошибка среднего, σ – среднее квадратичное отклонение, min–max – минимальное и максимальное значения показателя в группах пациентов; * – статистически достоверные различия показателей между группами носителей плутония-239 при уровне значимости $p < 0,05$.

ме, превышающем 1480 Бк (доза на легкие – $\geq 22,0$ Зв). Анализ образцов тканей при аутопсии участников манхэттенского проекта показал высокое

содержание труднотранспортабельных соединений плутония в легочных лимфоузлах по сравнению с легкими, печенью и костями [21]. По данным других

исследователей [12, 13] было также выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества лимфоцитов периферической крови при максимальной дозе на трахеобронхиальные лимфоузлы ($>10,0$ Гр) и легкие ($>0,4$ Гр).

Поскольку структура заболеваемости во всех трех группах была схожей (хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, пневмосклероз и др.), мы сочли возможным провести сравнительный анализ показателей крови у лиц с плутониевым пневмосклерозом и без него (табл. 2). В результате этого анализа было выявлено, что у носителей плутония с развившимся пневмосклерозом отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) повышение количества лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также моноцитов, что, несомненно, свидетельствует о наличии воспалительного компонента. О том, что плутониевый пневмосклероз II и III степени тяжести нередко сопровождается воспалительным процессом, сообщается в ряде работ [1, 7].

Гистологическое исследование структуры костного мозга в эксперименте при внутривенном введении растворимых соединений плутония показало крайне своеобразные изменения. При неравномерности распределения плутония в костном мозге раз-

виваются зоны атрофии, гиперплазии и даже метаплазии [8]. Аналогичные изменения были выявлены и при прижизненной трепанобиопсии костного мозга у носителей растворимых соединений плутония [17].

Несмотря на разные цепочки переноса (по приоритету депонирования) растворимых и труднорастворимых (труднотранспортабельных) соединений плутония-239 механизмы формирования патологических процессов в кроветворном органе схожи. Экспериментальные исследования свидетельствуют о крайне неравномерном распределении плутония-239 в костных структурах [8, 27].

Результаты гистологического исследования биоптатов костного мозга представлены в табл. 3. При инкорпорации труднотранспортабельных соединений в костном мозге выявляется весьма полиморфная картина перестроечных процессов с различным соотношением атрофических и диспластических компонентов. Наиболее характерным изменением является мозаичность структуры, которая выражается в неравномерном чередовании участков кроветворной паренхимы (нередко гиперплазированных) и обширных полей жировой ткани. В зонах кроветворной ткани иногда определяются массивные участки бесклеточного склероза, замещающие паренхиму, очаги грубоволокнистой фиб-

Таблица 3

Сравнительная характеристика состояния кроветворной и костной ткани у носителей плутония-239 в зависимости от его содержания в организме

Группа	I	II	III
Содержание радионуклида в организме, Бк	<592	592–1480	>1480
Количество наблюдений	25	40	35
Кроветворная ткань			
нормальная структура	5	2	1
мозаичность структуры (с различным соотношением кроветворной и жировой тканей):			
– гиперплазия	5	1	6
– нормальное содержание паренхимы	6	17	10
– микроочаговая гипоплазия	9	19	18
Строма			
норма	13	22	17
бесклеточный склероз	5	6	8
очаговый фиброз	7	12	10
Сосуды			
норма	16	20	14
расширенные костномозговые синусы	9**	20	21**
Костная ткань			
норма	8	10	1
дисплазия	13*	28	28*
остеопороз	2	2	6

Примечание: Обнаружены достоверные различия в числе пациентов с развитием данного процесса между группами носителей плутония-239 при следующих уровнях значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,07$.

розной ткани или скопления фибробластов, а также эритроцитарные сгустки. При аналогичной структуре костного мозга в случае преобладания жировой ткани ($\geq 60\%$) речь идет о развитии микроочаговой гипоплазии. Частота ее развития, по-видимому, должна определяться количеством плутония в организме, а, следовательно, величиной дозы на костный мозг. Действительно, в группе I пациенты с микроочаговой дисплазией составляли 36 %, а в группе III — 51 %. Однако это различие оказалось статистически незначимым.

Система васкуляризации кроветворного органа также демонстрирует наличие структурных изменений костномозговых синусов в виде их паретического расширения и склероза отдельных сосудов артериального типа (наличие последних в костном мозге крайне ограничено). Местные изменения сосудистого тонуса могут постепенно приводить к тканевой гипоксии, которая также способствует развитию апластических процессов. Существует мнение, что вторичная атрофия кроветворных органов может быть связана с нарушением микроциркуляции и соединительнотканым перерождением [22]. Однако вторичные аплазии развиваются, как правило, только при очень больших дозах внешнего облучения. В нашем случае, при неравномерном распределении плутония в костном мозге, может возникнуть лишь очаговое повреждение эндотелиальных клеток синусов со снижением их жизнеспособности, что, в свою очередь, приводит к паретическому расширению последних. Следствием этого может явиться нарушение васкуляризации как поврежденного участка, так и кроветворного органа в целом. Из наших материалов следует, что наибольший ущерб в системе синусов выявляется при зна-

чительном содержании плутония в организме (статистически достоверное различие групп I и III по числу пациентов с расширенными костномозговыми синусами при $p < 0,07$) (табл. 3).

Рассматривая состояние костного мозга в динамике, можно констатировать, что с возрастом частота развития у пациентов микроочаговой гипоплазии практически не меняется или нарастает очень медленно (табл. 4).

Из литературы известно, что с возрастом у человека нарастают атрофические изменения в кроветворной и костной тканях [6, 30]. Однако анализ нашего материала убеждает в том, что гипопластические изменения в костном мозге у носителей плутония обусловлены в основном его содержанием в организме. При изучении цитологического состава пунктатов костного мозга выявлено, что соотношение эритроидного и гранулоцитарного ростков находится в пределах границ физиологической нормы, если не считать небольшого относительного увеличения числа лимфоцитов и моноцитов, что свидетельствует о гипопластической направленности процесса кроветворения и усилении макрофагальной реакции. Различия между группами статистически не достоверны. В последние годы у отдельных носителей плутония определяются признаки диспластических изменений в морфологическом составе костного мозга, особенно в гранулоцитарном и эритроидном ростках. При этом выявляются атипичные гранулированные клеточные элементы миелоидного ряда, левый сдвиг (омоложение ростка), укрупнение ядер отдельных клеток, пельгероидность хроматина, мегалобластоидность, кариомеры, межъядерные мостики и др. За пациентами с подобными изменениями в цитологическом составе костного мозга осу-

Таблица 4

Динамика изменений костного мозга и костной ткани у носителей плутония-239 (содержание в организме >1480 Бк) через 10 и более лет после начала работы на Сибирском химическом комбинате

Годы исследования	≤ 10			≤ 20			≤ 30			≤ 40			> 40		
Группа носителей плутония	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Кол-во исследований	0	2	3	6	6	22	5	24	20	13	24	22	5	2	1
Кроветворная ткань															
норма	—	0	1	2	2	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0
гиперплазия	—	0	0	3	1	0	1	2	0	2	0	6	0	1	0
мозаичность структуры с нормальным содержанием кроветворной паренхимы	—	2	2	1	1	15	3	10	12	1	14	4	1	0	0
микроочаговая гипоплазия	—	0	0	0	2	7	0	12	8	6	10	12	4	1	1
Костная ткань															
норма	—	2	2	3	3	5	0	5	0	6	2	0	2	0	0
дисплазия	—	0	1	3	3	15	3	16	15	5	18	19	3	1	1
остеопороз	—	0	0	0	0	2	2	3	5	2	4	3	0	1	0

шестьвается гематологическое наблюдение.

В костной ткани в результате постоянно действующего альфа-облучения также происходят качественные и количественные изменения процесса остеогенеза.

Диспластические изменения чаще сопровождаются преобладанием костеобразования над рассасыванием. В этих случаях формируются массивные костные балки с очаговыми скоплениями близко расположенных остеоцитов, что свидетельствует о нарушении ритма костеобразования. Отмечается появление балок различной толщины, в которых остециты и остеобласты распределены также крайне неравномерно. Нередко отмечается обильная очаговая остеобластическая пролиферация эндоста. Увеличение количества остеобластов, как правило, но не всегда, сопровождается появлением избыточных зон остеоида. Иногда наблюдается извращенное костеобразование в виде развития грубоволокнистой кости. При развитии остеодисплазии сочетание признаков нарушения процессов костеобразования может быть различным. По количеству выявленных изменений определяется степень выраженности диспластических процессов. В табл. 5 указаны основные нарушения остеогенеза у носителей плутония, причём необходимо отметить, что степень выраженности диспластических изменений в костной ткани нарастает с увеличением дозовой нагрузки на кость. При развитии диспластических процессов нередко наступает нарушение кристаллизации костной ткани и минерализация вновь образованных структур не достигает нормального уровня, что может привести к развитию остеопороза.

Как видно из приведенного материала, вопреки физиологическим законам старения костной ткани, с возрастом у носителей плутония нарастает риск развития остеодисплазии. Особенно четко это выражено у лиц с содержанием радионуклида выше предельно допустимого для профессионалов уровня, когда отмечается статистически значимое ($p < 0,05$)

увеличение частоты остеодисплазии по сравнению с группой работников с наименьшим его содержанием в организме (< 592 Бк) (табл. 3). Однако даже при содержании плутония < 592 Бк ($16,0$ нКи) остеодисплазии развиваются у половины носителей плутония (доза на кость $2,2-6,5$ Зв). Имеются сведения, что доза на эндост шестикратно превышает дозу, рассчитанную по средней концентрации радионуклида в скелете [20].

Активация остеобластической пролиферации сопровождается усилением синтеза щелочной фосфатазы и поступлением этого фермента в кровь. Статистически значимое увеличение количества щелочной фосфатазы в крови носителей плутония обнаружено при дозе на скелет, значительно превышающей 300 мЗв/год [12].

Остеоалгический синдром, связанный с нарушением микроциркуляции вследствие снижения объема сосудистого русла в длинных трубчатых костях, выявляется у 26% носителей плутония (доза на поверхность кости $6,0$ Зв) [12].

Рентгенологические исследования, проведенные через 20 лет после инкорпорации плутония при его содержании в организме от 259 до 8510 Бк (от $7,0$ до $230,0$ нКи), не выявили никаких изменений со стороны костной ткани. Только в одном из 26 наблюдений определялись биохимические и рентгенологические признаки болезни Педжета. Радиационный генез этого заболевания в данном случае не доказан, поскольку его признаки выявляются в возрасте после 40 лет у 10% мужчин [29], а восьмилетнее динамическое наблюдение пациента показали минимальные дегенеративные изменения костной ткани.

Наиболее грозными последствиями депонирования остеотропных радионуклидов являются злокачественные опухоли — остеосаркомы [4, 9, 19, 20, 24]. По теоретическим расчетам, частота развития остеосарком составляет 200×10^{-6} человек/рад [24].

Таблица 5

Качественная характеристика диспластических изменений костной ткани у носителей плутония-239

Группа	Содержание радионуклида в организме, Бк	Количество пациентов с дисплазией	Количество сочетанных признаков диспластических изменений*				
			2	3	4	5	6
I	< 592	13	8	4	1	0	0
II	$592-1480$	29	7	6	9	1	0
III	$> 1480,0$	29	6	8	5	7	2

* Признаки диспластических изменений: усиление остеобластической пролиферации эндоста; увеличение количества остеоцитов в костных балках; неравномерное распределение остеоцитов в костном матриксе; массивные костные балки; различная толщина костных балок; эндостальный фиброз.

Заключение

Несмотря на функциональную сохранность системы гемопоэза, у носителей труднотранспортабельных соединений плутония-239, так же как и при инкорпорации транспортабельных соединений этого радионуклида, развиваются характерные изменения, топографически связанные с неравномерным облучением костной и кроветворной тканей.

Во-первых, развивается мозаичность структуры костного мозга с различным содержанием кроветворной паренхимы – нормальным, гипер- и гипопластичным. Гипопластичный костный мозг, т.е. так называемая “микроочаговая гипоплазия” определяется в 36 % наблюдений при дозе на кость 2,2–6,5 Зв (содержание в организме <592 Бк). С увеличением содержания плутония и соответственно дозовой нагрузки на костную и кроветворную ткань частота развития микроочаговой гипоплазии нарастает.

Во-вторых, с увеличением содержания плутония количество нормально функционирующих костномозговых синусов сокращается более значительно.

В-третьих, остеодисплазия развивается у половины носителей плутония при дозе альфа-облучения на костную ткань 2,2–6,5 Зв (<592 Бк/организм). Выраженность и характер остеодисплазии зависит от дозы альфа-облучения костной ткани.

С увеличением содержания труднотранспортабельных соединений плутония-239 в организме частота развития остеодисплазии нарастает ($p < 0,05$).

Количество случаев микроочаговой гипоплазии костного мозга и остеодисплазии с годами нарастает очень медленно. Сформировавшиеся процессы не подлежат обратному развитию.

Признаки остеопороза костной ткани выявляются лишь у 10% носителей плутония, чаще всего при высоком его содержании (>1480 Бк) в организме (доза на кость $\geq 22,0$ Зв).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристов В.П. Субмикроскопические изменения аэрогенного барьера крыс после ингаляции некоторых соединений плутония-239. Дис. канд. мед. наук. – М., 1974, 248 с.
2. Беляев Ю.А. Физико-химическое состояние плутония (^{239}Pu) в крови при внутривенном его введении. // Мед. радиология, 1959, 4, № 9, С. 45–51.
3. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.М., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. – М.: Атомиздат, 1969, 367 с.
4. Бухтоярова З.М. Динамика изменений костной ткани кроликов, затравленных плутонием-239. // В кн. “Плутоний-239 (распределение, биологическое действие и ускорение выведения)”. – М.: Медгиз, 1962, С. 142–151.
5. Елкина Н.И. Распределение плутония у кроликов при внутривенном введении. // В сб. “Рефераты радиационной медицины за 1957 г.”. – М., 1959, т. 1, С. 125–126.
6. Касавина Б.С., Торбенко В.П. Жизнь костной ткани. – М.: Наука, 1972, 141 с.
7. Кошурникова Н.А., Аристов В.П., Лемберг В.К. и соавт. К вопросу о патогенезе плутониевого пневмоклероза. // Архив патологии, 1973, 35, № 4, С. 48–54.
8. Лемберг В.К., Бухтоярова З.М. Распределение плутония в костях крыс и кроликов по данным гистоауторадиографии. // В кн. “Плутоний-239 (распределение, биологическое действие и ускорение выведения)”. – М.: Медгиз, 1962, С. 32–40.
9. Мигунова Н.И., Мороз Г.С., Дощенко В.Н., Чернова Т.В. Случаи костных опухолей у работниц плутониевого производства. // Бюлл. радиац. медицины, 1973, № 1, С. 21–28.
10. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. – М.: Энергоатомиздат, 1989, 263 с.
11. Нормы радиационной безопасности. НРБ 76/87. – М.: Энергоатомиздат, 1988, 160 с.
12. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и соавт. Клинические эффекты плутония-239. // В сб. “Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов”. 1-й Международный симпозиум. Челябинск, 1996, С. 110–112.
13. Пестерникова В.С., Кудрявцева Т.И., Хохряков В.Ф., Окладникова Н.Д. Состояние кроветворения у лиц, контактировавших более 25 лет с низкотранспортабельными соединениями плутония. // Бюлл. радиац. медицины, 1989, № 4, С. 10–13.
14. Плутоний-239 (распределение, биологическое действие и ускорение выведения). – М.: Медгиз, 1962, 167 с.
15. Русаков А.В. Патологическая анатомия болезней костной системы. Введение в физиологию и патологию костной ткани. – М.: Медгиз, 1959, 241 с.
16. Рысина Г.Д. Динамика выведения плутония у кроликов при внутривенном введении. // В сб. “Рефераты радиационной медицины за 1957 г.” – М., 1959, т.1, С. 124–125.
17. Соколов В.В., Грибова И.А., Вялова Н.А., Суворова Л.А. Исследование крови и костного мозга. // В кн. “Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения”. – М.: Энергоатомиздат, 1985, С. 22–46.
18. Суслова К.Г., Хохряков В.Ф., Токарская З.Б. и соавт. Распределение плутония в органах внелегоч-

- ного пула в отдаленные сроки после начала ингаляции у работников радиохимического производства. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 1, С. 17–25.
19. *Baiz H.A.* Radiation dose time radiation for induction of bone-tumor in the dog and skintumor in the rat. // *Rad. Res.*, 1968, **34**, No. 3, P. 501–522.
 20. *Finkel M.P., Biskis B.O.* Toxicity of plutonium in mice. // *Health Phys.*, 1962, **8**, No. 6, P. 565–579.
 21. *Kathrew R.Z., McYnroug J.F., Reichert M.M., Swint M.J.* Partitioning of Pu-238, Ru-239 and Am-241 in skeleton and liver of U.S. transuranium registry autopsy cases. // *Health Phys.*, 1988, **54**, No.2, P.181–188.
 22. *Law M.* Vascular permeability and late radiation fibrosis in mouse lung. // *Radiat. Res.*, 1985, **103**, No.1, P. 1090–1097.
 23. *Legget R.W.* A model of the retention, translocation and excretion of systemic Pu. // *Health Phys.*, 1985, **49**, No.6, P. 1115–1137.
 24. *Mays C.W., Spiss H.* Bone sarcoma risks of man from Ra-224, Pa-226, Pu-239. // In “Biological Effects of Radium-224, Benefit and Risk of Therapeutic Application”. Ed. by *Mueller W.* and *Ebet H.G.* – The Hugul, Martinus Nijhoff, 1978, P. 182–200.
 25. *Norwood W.D., Newton C.E.* U.S. transuranium registry study of thirty autopsies. // *Health Phys.*, 1975, **28**, No.6, P. 669–675.
 26. *Radiation-Risk-Protection.* // *Proc. 6th Intern. Cong. IRPA.* Ed. by *Kaul A., Neider R., Pensko J. et al.* Berlin (West) Fachver. Band fuer Strahlenschutz, 1984, 143 pp.
 27. *Sontag W., Seidel A.* Distribution of Pu-239 in skeleton of the tree shrew (*Tupaia belangeri*) between 15 and 50 months after injection. // *Int. J. Radial. Biol.*, 1987, **51**, No.4, P. 707–721.
 28. *Ts'ao C., Ward W.F., Port C.D.* Radiation injury in rat lung. I. Prostacyclin (PQI₂) production, arterial perfusion and ultrastructure. // *Rad. Res.*, 1981, **96**, P. 284–293.
 29. *Voelz Q.Z., Hempelman J., Lawrence N.P., Moss W.D.* A 32 year medical follow-up of Manhattan project plutonium workers. // *Health Phys.*, 1979, **137**, No.4, P. 445–485.
 30. *Ward W.F., Solliday N.H., Molteni A., Port C.D.* Radiation injury in rat lung. II. Angiotensin converting enzyme activity. // *Rad. Res.*, 1981, **96**, No.2, P. 294–300.

Поступила 18.09.07

А.В. Шаляпина

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ, И У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

A.V. Shalyapina

The Structure and the Development of the Main Cardiovascular Diseases in Acute Radiation Syndrome Survivors and Chernobyl Accident Recovery Workers

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительный анализ структуры и динамики развития основных нозологических форм сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, перенесших ОЛБ различной степени тяжести, и у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС.

Материал и методы: Использованы материалы двадцатилетнего наблюдения 75 больных, перенесших ОЛБ различной степени тяжести, и 75 ЛПА на ЧАЭС. Все больные регулярно подвергались клиническому и лабораторному обследованию. Статистическую обработку материалов проводили при помощи программы Biostat.

Результаты: В группе ОЛБ показатель общей частоты сердечно-сосудистых заболеваний формировался в первые пять лет после облучения, в дальнейшем изменялась ее структура: на первом этапе (первые пять лет) наблюдения преобладала нейроциркуляторная дистония (НЦД) — 66,7%, через десять лет частота НЦД уменьшилась (37,3 %), зато возросла частота гипертонической болезни (ГБ) — 15,3%, через 15–20 лет увеличилась частота ишемической болезни сердца (ИБС) — 20–35,3 %, продолжился рост частоты ГБ (25–47%).

В группе ЛПА рост сердечно-сосудистых заболеваний наблюдался в первые 5–10 и через 20 лет наблюдения в основном за счет ГБ (86,3%) и ИБС (54,5%). Начиная со второго этапа (десять лет наблюдения) в группе ЛПА и с третьего (15 лет наблюдения) — в группе ОЛБ, на первом месте по частоте была ГБ, на втором — ИБС. ГБ и ИБС преимущественно развивались в возрастных подгруппах 31–40 и 41–50 ОЛБ и ЛПА. Не обнаружено зависимости частоты ГБ и ИБС от дозы облучения и тяжести клинических проявлений ОЛБ, в то же время выявлена достоверная связь развития этих заболеваний с известными факторами риска: курения, отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью, ожирением и предшествующей гипертонией.

Выводы: Не выявлено зависимости частоты ГБ и ИБС от дозы облучения и тяжести клинических проявлений ОЛБ. В то же время определена достоверная связь этих заболеваний с факторами нерадиационной природы.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, ликвидаторы чернойбыльской аварии, отдаленные последствия, заболевания сердечно-сосудистой системы, факторы риска

ABSTRACT

Purpose: The comparative analysis of structure and development of the main cardiovascular diseases of ARS survivors and Chernobyl accident recovery workers (RW).

Material and methods: Materials of 20-years of observation of 75 ARS survivors and 75 Chernobyl accident RW. All patient were regularly examined in clinical and laboratory conditions. The statistical processing of results was done applying Biostat software.

Results: In the group of ARS survivors the whole incidence rate of cardiovascular diseases has been formed in the first 5 years after exposure, further the significant growth of the whole incidence rate of cardiovascular diseases was not found, but the structure has changed as follows: in the first 5 years of observation, the first rank belonged to neurovascular dystonia (NCD) — 66.7 %, in 10 years, the incidence rate of NCD (37.3 %) was decreased, an incidence of hypertensive heart disease (HHD) was risen (15.3 %), in 15–20 years an incidence of ischemic heart disease (IHD) was risen (20–35.3 %), continued growth of HHD (25–47 %). In the RW group, the increase of the whole incidence rate of cardiovascular diseases has been formed in the first 5–10, 20 years of observation, mainly because of HHD (86.3 %) and IHD (54.5 %). In 10 years of RW group observation and in 15 years of observation in the group of ARS survivors, the first rank belonged to HHD, the second rank belonged to IHD. HHD and IHD has mainly developed in 31–40 and 41–50 groups of ARS survivors and RWs. The significant correlation between HHD and IHD incidence rate and doses of irradiation was not revealed. The significant correlation was revealed between HHD frequency and tobacco smoking and cardiopathology aggravated heredity in the group of ARS survivors; obesity, heredity in the group of RWs; between IHD frequency and heredity, previous hypertension in the group of ARS survivors.

Conclusion: It was not revealed the significant correlation between HHD and IHD incidence rate and doses of irradiation. At the same time it was determined the significant correlation between HHD and IHD frequency with factors of non-radiation origin.

Key words: acute radiation syndrome, Chernobyl accident recovery workers, follow-up effects, cardiovascular diseases, factors of risk

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз, гипертоническая болезнь (ГБ) встречаются более чем у 25 % взрослого населения и являются частой причиной потери трудоспособности и ранней смерти. ГБ является основным фактором риска для развития и прогрессирования цереброваскулярной болезни и ИБС. Частота артериальной гипертензии увеличивается с возрастом и превышает 50 % среди лиц старше 65 лет. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 60 лет и выше составляет 40–50 %. На долю летальных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний приходится до 50–55 % смертельных исходов от всех заболеваний. В свою очередь, ИБС в экономически развитых странах составляет примерно 40–60 % всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, за период с 1975 по 1985 гг. смертность от ИБС снизилась более чем на 30 % в США, Канаде, Австралии и Новой Зеландии. В то же время летальность существенно возросла в странах Восточной Европы и в России. Снижение смертности от ИБС связывают главным образом со снижением распространенности факторов риска вследствие их целенаправленной коррекции [15].

К ведущим факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относят курение, ожирение, отягощенную по сердечно-сосудистому анамнезу наследственность, предшествующую артериальную гипертензию, употребление алкоголя, психоэмоциональное перенапряжение, гиподинамию, гиперлипидемию [15].

В связи с расширением использования атомной энергии особый интерес представляет воздействие ионизирующего излучения на сердечно-сосудистую систему.

Многолетний опыт клиницистов в области радиационной медицины отвергает возможность отягчающего влияния ионизирующего излучения на развитие гипертонической болезни, как больших — до 2–10 Гр [2, 3, 7, 8, 12, 13, 20, 31, 33], так и малых доз [9, 16–18, 29, 30]. Однако есть работы, в которых выявлено учащение артериальной гипертензии и атеросклероза среди ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС. Это учащение связывают с перенесенным облучением [23, 32, 34].

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка структуры и динамики развития основных нозологических форм сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, перенесших острую лучевую болезнь (ОЛБ) различной степени тяжести, и ЛПА на ЧАЭС.

Материал и методы

Состояние сердечно-сосудистой системы изучалось у 150 пациентов, перенесших ОЛБ различной степени тяжести, и у ЛПА на ЧАЭС, наблюдаемых в динамике в клиническом отделе ГНЦ–ИБФ.

Наблюдаемые больные были разделены следующим образом:

Первая группа — перенесшие ОЛБ (группа ОЛБ): 75 человек (возраст на момент аварии 21–49 лет, $33,69 \pm 0,95$), перенесших острую лучевую болезнь — участники различных радиационных аварий, у 53 из них определяющее влияние имело бета-гамма-излучение, у 19 — гамма-нейтронное излучение, трое подверглись влиянию гамма-излучения. Распределение по средним дозам: 1,0 – 9,8 Гр, ср. — $3,22 \pm 0,20$ Гр. Доза по данным цитогенетического исследования известна для 54 больных: 1,20 – 9,80 Гр, $3,50 \pm 0,25$ Гр. Доза по гематологическим критериям известна для 21 больного: 1,0 – 5,4 Гр, $2,50 \pm 0,25$.

Вторая группа — ЛПА: 75 человек (возраст на момент контакта с ионизирующим излучением 21–50), $34,09 \pm 0,96$ лет), не перенесших ОЛБ и подвергшихся облучению в дозе менее 0,7 Гр. Распределение по дозам 0,001 – 0,61 Гр, $0,13 \pm 0,015$ Гр. Доза по ЭПР эмали зуба известна для 12 больных: 0,01 – 0,61 Гр, $0,18 \pm 0,05$ Гр. Доза по справке известна для 63 больных: 0,001 – 0,58 Гр, $0,12 \pm 0,01$ Гр.

В зависимости от возраста на момент аварии каждая из этих групп была разбита на три возрастные подгруппы: 21–30, 31–40, 41–50.

Группа ОЛБ: — 21–30 лет — 30 человек (40 %), 31–40 лет — 27 человек (36 %), 41–50 лет — 18 человек (24 %).

Группа ЛПА: — 21–30 лет — 29 человек (38,7 %), 31–40 лет — 28 человек (37,3 %), 41–50 лет — 18 человек (24 %).

Распределение обследованных лиц двух групп по возрасту (на момент контакта с ионизирующим излучением) практически одинаково и не содержит существенных межгрупповых различий. Все обследованные лица — мужчины.

Длительность динамического наблюдения составила 20 лет, этот период был разделен на четыре этапа: 0–4, 5–9, 10–14, 15–20 лет.

Для удобства определения влияния радиационного фактора на развитие сердечно-сосудистых заболеваний те же 150 человек были разделены на 4 подгруппы в зависимости от полученной дозовой нагрузки:

1. 0,001–0,099 Гр, $0,05 \pm 0,001$ Гр, 39 человек;
2. 0,10 – 0,61 Гр, $0,21 \pm 0,02$ Гр, 36 человек;
3. 1,0 – 2,99 Гр, $1,97 \pm 0,10$ Гр, 38 человек;
4. 3,0 – 9,8 Гр, $4,50 \pm 0,25$ Гр, 37 человек.

Исследование включало осмотр терапевтом, определение общего холестерина и триглицеридов в крови, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), антропометрию, опрос для выявления таких факторов риска как курение, отягощенная по сердечно-сосудистому анамнезу наследственность, употребление алкоголя.

Статистическую обработку материалов проводили при помощи программы Biostat. Основой для выбора статистического метода анализа служили теоретические положения статистики, изложенные в работе [5].

Результаты

До аварии заболевания сердечно-сосудистой системы были зарегистрированы в группе перенесших ОЛБ у 5,3 %, в группе ЛПА у 16,2 %, что статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе ОЛБ. При этом больший процент сердечно-сосудистой патологии наблюдался в возрастной подгруппе 41–50 лет ($p < 0,05$) в обеих группах наблюдения (табл. 1).

В течение первых пяти лет наблюдения у большинства обследованных выявлены явления астенизации, сочетающиеся с некоронарогенными кардиалгиями, артериальной гипер- или гипотензией, аритмией. Это состояние расценивалось как проявление нейроциркуляторной дистонии (НЦД).

В группе перенесших ОЛБ наблюдался рост частоты НЦД на первом этапе наблюдения (первые пять лет) – 66,7 %, к четвертому этапу частота достоверно уменьшалась ($p < 0,001$) (рис. 1). Через 20 лет в

группе перенесших ОЛБ не отмечено ни одного случая НЦД. В группе ЛПА частота НЦД с первого по третий этапы наблюдалась на относительно низком уровне и была практически одинаковой (достоверных различий нет). Через 20 лет после контакта с ионизирующим излучением диагноз НЦД при отсутствии какой-либо другой кардиальной патологии установлен одному больному (4,5 %) из группы ЛПА 21–30 лет.

Анализ частоты НЦД в группах больных, перенесших и не перенесших ОЛБ, показал, что на двух этапах (первые пять и десять лет наблюдения) она была достоверно выше ($p < 0,001$) в группе перенесших ОЛБ, на третьем и четвертом этапах достоверных различий нет.

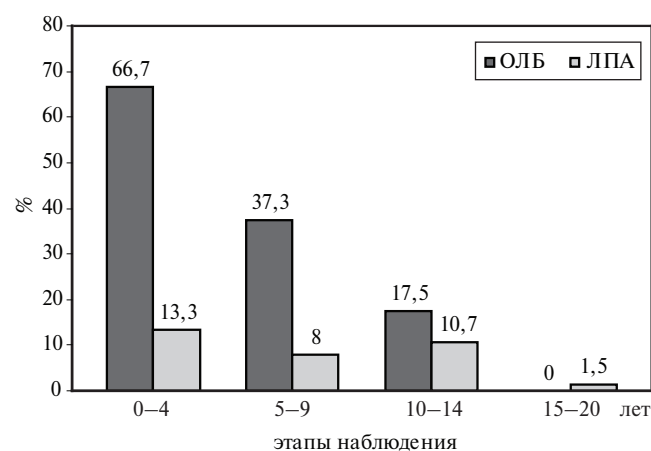


Рис. 1. Динамика частоты НЦД в группах ОЛБ и ЛПА

Таблица 1

Частота сердечно-сосудистых заболеваний до участия пациента в инциденте по группам наблюдения, %

Группы наблюдения, лет	ГБ	ИБС	НЦД	ОИМ	Варикозная болезнь вен нижних конечностей
ОЛБ 21–30	0	0	0	0	0
	30	30	30	30	30
ОЛБ 31–40	0	0	3,7	0	0
	27	27	27	27	27
ОЛБ 41–50	5,56	0	0	5,56	5,56
	18	18	18	18	18
ОЛБ	1,3	0	1,3	1,3	1,3
	75	75	75	75	75
ЛПА 21–30	0	0	6,9	0	0
	29	29	29	29	29
ЛПА 31–40	3,57	0	10,7	0	0
	28	28	28	28	28
ЛПА 41–50	11,1	5,56	16,7	0	5,56
	18	18	18	18	18
ЛПА	4	1,3	10,7	0	1,3
	75	75	75	75	75

Примечание: в таблицах 1–6 во второй строчке каждой ячейки указана численность группы пациентов.

Таблица 2

Частота НЦД в группах больных, сформированных в зависимости от поглощенной дозы, %

Группы наблюдения, Гр		Этапы наблюдения			
		1	2	3	4
0,001–0,010 (А)		12,8 39	10,3 39	15,4 39	0 33
0,10–0,62 (В)		13,9 36	5,6 36	8,3 36	3 33
1,0–2,99 (С)		63,1 38	26,9 26	22,2 18	0 12
3,0–9,8 (Д)		70,3 37	45,5 33	13,6 22	0 22
Тест χ^2	А – В	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	А – С	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
	А – Д	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05

Из пациентов, которым ранее устанавливался диагноз НЦД на первом этапе наблюдения и наблюдавшихся на протяжении всех 20 лет, в группе ОЛБ у 14 человек (41,2 %) постепенно появлялись симптомы ГБ или ИБС, в группе ЛПА – у 7 человек (10,6 %). В то же время в каждой из групп были лица, у которых явления НЦД постепенно проходили без развития какой-либо другой кардиальной патологии, в частности, у девяти пациентов (26,5 %) группы ОЛБ и у двух пациентов (3 %) группы ЛПА.

При анализе зависимости возникновения НЦД от поглощенной дозы выявлена статистически достоверная связь ($p < 0,01$) между НЦД и поглощенной дозой (чем больше доза, тем выше частота НЦД) в группах с дозовыми нагрузками 1,0–2,99 Гр,

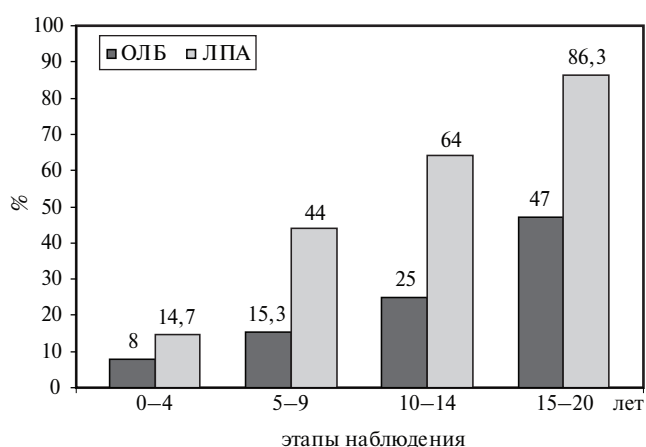


Рис. 2. Динамика частоты ГБ в группах ОЛБ и ЛПА

3,0–9,8 Гр на первом этапе наблюдения и в группе 3,0–9,8 Гр на втором этапе наблюдения (табл. 2).

По нашим данным, помимо НЦД в первые пять лет наблюдался рост ГБ первой и второй стадии (рис. 2): в группе перенесших ОЛБ в 8 % случаев, в группе ЛПА – в 14,7 %. В группе перенесших ОЛБ статистически достоверный ($p < 0,001$) рост ГБ наблюдался в первые пять–десять лет наблюдения, и через 20 лет ($p < 0,05$), составил 47 %. В группе ЛПА наблюдался статистически достоверный ($p < 0,001$) рост частоты ГБ за счет новых случаев заболевания от первого к четвертому этапу наблюдения, достигая максимума через 20 лет наблюдения – 86,3 %. Во всех возрастных подгруппах ОЛБ частота ГБ была ниже чем НЦД, а во всех возрастных подгруппах ЛПА, наоборот, выше. На каждом из этапов, кроме первого, частота ГБ была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе ЛПА по сравнению с группой ОЛБ.

За двадцатилетний период наблюдения часть пациентов (табл. 3) перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне ГБ второй стадии. В основном эти заболевания выявлялись в возрастной подгруппе 41–50 лет в обеих группах наблюдения. Всем этим больным установлен диагноз ГБ третьей стадии.

Как показал корреляционный анализ, возникновение ОНМК и ОИМ не зависело от поглощенной дозы облучения ($p < 0,01$) и зависело от частоты ГБ.

Через 20 лет наблюдения частота ГБ в группе ЛПА – 57 пациентов (86,3%) была достоверно выше, чем в группе ОЛБ, где диагноз ГБ был установлен 16 пациентам (47%), при этом, чем старше был больной

Таблица 3

Частота ОИМ и ОНМК за 20 лет наблюдения, %

Группы наблюдения, лет	ОИМ	ОНМК
ОЛБ 21–30	7,1 14	7,1 14
ОЛБ 31–40	6,25 16	6,25 16
ОЛБ 41–50	50 4	0 4
ОЛБ	11,7 34	5,9 34
ЛПА 21–30	4,5 22	0 22
ЛПА 31–40	7,1 26	11,5 26
ЛПА 41–50	22,2 18	11,1 18
ЛПА	13,6 66	7,6 66

Таблица 4

Частота ГБ в группах больных, сформированных в зависимости от поглощенной дозы, %

Группы наблюдения, Гр		Этапы наблюдения			
		1	2	3	4
0,001–0,010 (А)		12,8 39	38,5 39	58,9 39	87,9 33
0,10–0,62 (В)		16,7 36	50 36	66,7 36	87,9 33
1,0–2,99 (С)		7,9 38	11,5 26	16,7 18	41,7 12
3,0–9,8 (Д)		8,1 37	18,1 33	31,8 22	50 22
Тест χ^2	А – В	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	А – С	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01
	А – Д	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01

на момент радиационного воздействия, тем раньше у него развивалась ГБ. Выявлена достоверная отрицательная корреляция (по Спирмену) между возрастом пациента на момент облучения и латентным периодом до выявления ГБ (в группе ОЛБ $r = -0,573$, $p < 0,01$; в группе ЛПА $r = -0,406$, $p < 0,01$), не выявлено различий по возрасту в группах ОЛБ и ЛПА на период установления диагноза ГБ (в группе ОЛБ среднее значение возраста на момент развития ГБ $47,05 \pm 1,70$ лет, в группе ЛПА – $43,50 \pm 1,07$ лет, $p > 0,05$). ГБ преимущественно развивалась в возрастных подгруппах 31–40 и 41–50 лет у ОЛБ и ЛПА 81 % и 86 % соответственно.

Не выявлено достоверной зависимости появления ГБ от поглощенной дозы облучения (табл. 4).

Анализ влияния на возникновение ГБ других факторов риска показал, что в группе ОЛБ существу-

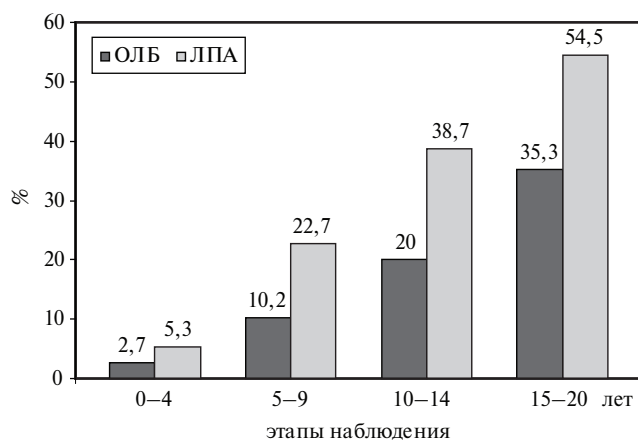


Рис. 3. Динамика частоты ИБС в группах ОЛБ и ЛПА

Таблица 5

Частота ИБС в группах больных, сформированных в зависимости от поглощенной дозы, %

Группы наблюдения, Гр		Этапы наблюдения			
		1	2	3	4
0,001–0,010 (А)		5,1 39	15,4 39	28,2 39	45,5 33
0,10–0,62 (В)		5,6 36	30,6 36	50 36	63,6 33
1,0–2,99 (С)		5,3 38	19,2 26	22,2 18	41,7 12
3,0–9,8 (Д)		0 37	3 33	18,2 22	36,4 22
Тест χ^2	А – В	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	А – С	>0,05	<0,05	<0,001	>0,05
	А – Д	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

ет достоверная взаимосвязь между ГБ и курением, между ГБ и отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью. В группе ЛПА существует достоверная взаимосвязь между ГБ и избыточной массой тела, а также между ГБ и отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью. Не выявлено достоверной взаимосвязи ($p > 0,05$) между возникновением ГБ и другими факторами радиационной и нерадиационной природы.

ИБС была третьим по частоте заболеванием сердечно-сосудистой системы, встречавшемся у обследованных лиц (рис. 3)

В группе ОЛБ статистически достоверный рост частоты ИБС произошел на третьем этапе (15 лет наблюдения) – 20 %, через 20 лет ИБС выявлена в 35,3 % случаев. В группе ЛПА наблюдался постепенный, достоверный ($p < 0,001$) рост частоты ИБС от первого к третьему этапу наблюдения: 38,7 % через 15 лет наблюдения, через 20 лет ИБС выявлена в 54,5 % случаев. По аналогии с ГБ выявлена также достоверная отрицательная корреляция (по Спирмену) между возрастом пациента на момент облучения и латентным периодом до выявления ИБС (в группе ОЛБ $r = -0,559$, $p < 0,05$; в группе ЛПА $r = -0,358$, $p < 0,05$), не выявлено различий по возрасту в группах ОЛБ и ЛПА на момент установления диагноза ИБС (в группе ОЛБ среднее значение возраста на момент развития ИБС $47,60 \pm 1,47$, в группе ЛПА – $48,16 \pm 1,19$, $p > 0,05$).

ИБС преимущественно развивалась в возрастных подгруппах 31–40 лет и 41–50 лет ОЛБ и ЛПА 60 % и 82 % соответственно.

По нашим данным, за 20 лет наблюдения умерло 12 пациентов в группе ОЛБ, у семи из них (9,3 %) причиной смерти послужили ИБС, гипертоническая

Таблица 6

Частота варикозной болезни вен нижних конечностей и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей за 20 лет наблюдения, %

Группы наблюдения, лет	Варикозная болезнь вен нижних конечностей	Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей
ОЛБ 21–30	0 14	14,2 14
ОЛБ 31–40	12,5 16	31,2 16
ОЛБ 41–50	25 4	25 4
ОЛБ	8,8 34	20,6 34
ЛПА 21–30	4,5 22	0 22
ЛПА 31–40	7,1 26	3,8 26
ЛПА 41–50	22,2 18	22,2 18
ЛПА	10,6 66	7,6 66

болезнь с последующим развитием ОИМ, ОНМК и, как следствие, острой сердечно-сосудистой недостаточности, один из них из подгруппы ОЛБ 21–30 лет, четыре — из подгруппы ОЛБ 31–40 лет, два — из подгруппы ОЛБ 41–50 лет.

Развитие ИБС у 48 пациентов не зависело от поглощенной дозы облучения (табл. 5).

Анализ влияния на возникновение ИБС других факторов риска показал, что в группе ОЛБ существует достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$) между возникновением ИБС и курением, отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью. Наличие предшествующей артериальной гипертензии также достоверно влияло на развитие ИБС. В группе ЛПА не выявлено достоверной взаимосвязи между возникновением ИБС и другими факторами радиационной и нерадиационной природы.

Из других заболеваний сердечно-сосудистой системы выявляли варикозную болезнь вен нижних конечностей и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (табл. 6).

Обсуждение

Таким образом, рассматривая общую частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, выявленную по данным нашего исследования, мож-

но сделать вывод, что в группе ОЛБ она формировалась в первые пять лет после облучения, в дальнейшем не наблюдалось достоверного роста общей частоты сердечно-сосудистой патологии. Однако изменялась ее структура: на первом этапе (первые пять лет наблюдения) преобладала НЦД, через десять лет уменьшилась частота НЦД, возросла частота ГБ, через 15–20 лет увеличилась частота ИБС, продолжился рост частоты ГБ.

В группе ЛПА рост сердечно-сосудистых заболеваний наблюдался в первые пять–десять и через 20 лет наблюдения в основном за счет ГБ и ИБС. Начиная со второго этапа (десять лет наблюдения) в группе ЛПА и с третьего (15 лет наблюдения) в группе ОЛБ, в обеих группах на первом месте по частоте была ГБ, на втором — ИБС. Данные о преобладании НЦД в группе перенесших ОЛБ в первые пять лет наблюдения подтверждаются и другими авторами [3, 4, 6, 10, 25], которые в восстановительный период ОЛБ и в ближайшие несколько лет выявляли явления астенизации организма, сопровождающиеся функциональными нарушениями вегетативной регуляции.

В обеих группах не выявлено связи развития ГБ или ИБС с полученной дозой ионизирующего облучения, а выявленные различия в структуре и динамике развития сердечно-сосудистых заболеваний в сторону увеличения частоты ГБ и более высокого темпа ее развития, а также более высокая общая частота сердечно-сосудистой патологии через 20 лет наблюдения в группе ЛПА по сравнению с группой ОЛБ подтверждают тот факт, что формирование ГБ и ИБС не зависит от дозы ионизирующего излучения и тяжести клинических проявлений ОЛБ, что согласуется с данными других исследователей [11, 14, 21, 22] длительно наблюдавших пациентов с ОЛБ различной степени тяжести, а также с результатами авторов, изучавшими влияние ионизирующего излучения в малых дозах [9, 16–18, 29, 30] и сделавшими вывод об отсутствии вклада ионизирующего излучения в развитие или течение ГБ и ИБС.

В то же время развитие этих заболеваний, по нашим данным, зависело от известных факторов риска: курения, отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственности — для ГБ в группе ОЛБ, ожирения, отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственности — для ГБ в группе ЛПА; курения, предшествующей артериальной гипертензии и отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственности — для ИБС в группе ОЛБ, что также подтверждается данными литературы [1, 19, 24, 26–28].

Выводы

1. За 20 лет наблюдения выявлены различия в структуре и динамике развития сердечно-сосудистых заболеваний в виде увеличения частоты ГБ и более высокого темпа ее развития, а также более высокой частоты сердечно-сосудистой патологии в группе ЛПА по сравнению с группой ОЛБ.
2. Не обнаружено зависимости частоты ГБ, ИБС от дозы ионизирующего излучения и тяжести клинических проявлений ОЛБ. В то же время выявлена достоверная связь развития этих заболеваний с известными факторами риска: курением, отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью — для ГБ в группе ОЛБ; ожирением, отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью — для ГБ в группе ЛПА; курением, предшествующей артериальной гипертензией и отягощенной по сердечно-сосудистому анамнезу наследственностью — для ИБС в группе ОЛБ.
3. Меры профилактики ГБ и ИБС у подобного контингента должны быть направлены на уменьшение традиционных факторов риска развития данных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белый Д.А., Коваленко А.Н., Бебешко В.Г.* Патологические состояния некоторых органов и систем у лиц, перенесших острую лучевую болезнь, в динамике: 15 лет после чернобыльской аварии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, №1, С. 24–36.
2. *Вейджмекер Г., Гуськова А.К., Бебешко В.Г.* Клинические эффекты. // Бюллетень МАГАТЭ, 1996, № 3, С. 29–30.
3. *Воробьев Е.И.* Радиационная кардиология. — М.: Атомиздат, 1971, 266 с.
4. *Воробьев Е.И., Степанов Р.П.* Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. — М.: Энергоатомиздат, 1985, С. 23–25.
5. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999, 459 с.
6. *Горбань Н.Г., Торубаров Ф.С.* Церебральная гемодинамика при острой лучевой болезни, развившейся у пострадавших при аварии на ЧАЭС. // Мед. радиол., 1990, **35**, № 12, С. 20–23.
7. *Гуськова А.К.* Принципы оценки состояния здоровья лиц, вовлеченных в аварийные радиационные ситуации. // Медицина катастроф, 1992, № 1–2, С. 92–97.
8. *Гуськова А.К.* Основные этапы формирования радиационной медицины. // Бюлл. Центра общественной информации по атомной энергии, 1994, № 4, С. 27–33.
9. *Гуськова А. К., Байсоголов Г.Д.* Особенности диагностики и терапии лучевых поражений человека при различном пространственно-временном распределении дозы. // Основные итоги деятельности ГНЦ РФ ИБФ за 50 лет (сборник докладов юбилейной научной конференции), М., 1996, С. 26–31.
10. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, 365 с.
11. *Дощенко В.Н., Булдаков Л.А.* Медицинские последствия техногенного радиационного воздействия. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2003, **48**, № 4, С.38–44.
12. *Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П.* Радиационная безопасность и защита. Справочник. — М.: Медицина, 1996, 336 с.
13. *Карды Э., Океанов А., Присяжнюк А.* Долгосрочное воздействие на здоровье. // Бюллетень МАГАТЭ, 1996, № 3, С. 36–37.
14. *Коваленко А.Н., Белый Д.А., Гергель О.И.* Системный анализ состояния здоровья лиц, перенесших острую лучевую болезнь в результате аварии на ЧАЭС. // Междунар. ж. радиац. мед., специальный выпуск. Тезисы докладов 3-ей Междунар. конф. “Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований”, 2001, **3**, № 1–2, С. 208–209.
15. *Комаров Ф.И.* Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей. Т.1. — М.: Медицина, 1998, С. 21–23, 111–112.
16. *Лелюк В.Г.* Клинико-ультразвуковая оценка изменений экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий в отдаленном периоде после участия в аварийных радиационных ситуациях. Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1998, 25 с.
17. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Отдаленные эффекты воздействия ионизирующей радиации на крупные мозговые артерии у участников техногенных радиационных аварий. // В сб.: “Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине”. Материалы конф., Гурзуф, 1997, С. 40–42.
18. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Состояние нервной системы участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // В сб.: “Радиоэкологические, медицинские и социально-экономические последствия аварии на ЧАЭС. Реабилитация территорий и населения”. Тезисы докл. Всеросс. конф., Голицино, 1995, С. 89.
19. *Лушников КВ., Ланцов С.И.* Смертность ликвидаторов в Калужской области за 10 лет после аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1992, **44**, № 2, С. 36–44.

20. Мороз Б.Б., Дешевой О.Б. Роль эмоционального стресса в развитии соматических нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной станции, облученных в диапазоне малых доз. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 1, С. 97–105.
21. Надежина Н.М., Лелюк В. Г., Галстян И.А. и соавт. Основные принципы медицинской реабилитации пораженных в системе оказания медицинской помощи при радиационной аварии. // Медицина катастроф, 1995, № 1–2, С. 150–157.
22. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и соавт. Последствия и исходы острой лучевой болезни человека (40–45 лет наблюдения). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 2, С. 16–22.
23. Романенко А.Ю. Биологические эффекты низких доз ионизирующего излучения. // Журнал АМН Украины, 1999, **5**, № 2, С. 199–209.
24. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и соавт. // Кардиология, 2005, № 11, С. 27–31.
25. Торубаров Ф.С., Бушманов А.Ю. Неврологические аспекты острых радиационных поражений // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1999, **44**, № 6, С. 64–70.
26. Туков А.Р., Дзгоева Л.Г., Никитина Н.И. и соавт. Заболеваемость болезнями системы кровообращения ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. // Кардиология, 1998, № 11, С. 33–36.
27. Туков А.Р., Шафранский И.Л. Оценка здоровья работников АЭС России, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. // Здравоохранение Российской Федерации, 1998, № 1, С. 30–32.
28. Хамазюк И.Н., Гончаренко Л.И., Ковалев А.С. и соавт. Радиационный и нерадиационный факторы риска в развитии болезней системы кровообращения у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий чернобыльской катастрофы. // В сб: “Проблемы радиационной эпидемиологии медицинских последствий аварии на ЧАЭС”. Материалы научн. конф., Киев, 1993, С. 75–82.
29. Шикалов В.Ф. Исследование медико-биологических последствий аварии на ЧАЭС для участников – сотрудников РНЦ КИ. – М., 1998, 22 с.
30. Яворовски З. Жертвы Чернобыля: реалистическая оценка медицинских последствий Чернобыльской аварии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1999, **44**, № 1, С. 19–30.
31. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа, 1988, 424 с.
32. Bushunov V., Omeljanets N., Ledoschuk B. et al. Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants in Ukraine. Health status epidemiological study main results. The radiological consequences of the Chernobyl accident. Ed. A. Karaoglou, G. Desment, G.N.Kelly, H.G.Menzel, EUR 16544 EN, Brussels Luxembourg, 1996, P. 861–870.
33. Mettler F.A., Upton A.S. Medical effects of ionizing radiation. – Philadelphia, 1995, 430 p.
34. Okeanov A.I., Cardis E., Antipova S.I. et al. Health status and follow-up period of the liquidators in Belarus. The radiological consequences of the Chernobyl accident. Ed. A. Karaoglou, G. Desment, G.N.Kelly, H.G.Menzel, EUR 16544 EN, Brussels Luxembourg, 1996, P. 851–859.

Поступила 04.10.07

Е.П.Фомин¹, П.В.Окatenко², Н.А.Кошурникова²

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ОЗЕРСКА С 1948 ПО 2005 ГГ.

E.P.Fomin¹, P.V.Okatenko², N.A.Koshurnikova²

Malignant Tumors Morbidity among Ozyorsk Population over the 1948–2005 Period

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди населения г. Озерска, расположенного вблизи ПО «Маяк».

Материал и методы: Из состава созданного канцер-регистра выделена субкогорта из 5399 человек с ЗНО. Для стандартизации по возрасту использованы возрастнo-половые показатели заболеваемости в РФ в 1991–2003 годах.

Результаты: Достоверное превышение стандартизованного относительного риска заболеваемости ЗНО найдено для мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше по сумме наблюдений всех ЗНО, солидных опухолей и лимфом.

Выводы: Причинами повышенного риска возникновения ЗНО могут быть радиационные факторы, большой удельный вклад лиц старших возрастов в численность населения города по сравнению с общенациональными данными, а также широкий охват диспансерным наблюдением.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, население, ПО «Маяк».

ABSTRACT

Purpose: To estimate levels of cancer morbidity among population of Ozyorsk, a town located in the vicinity of Mayak PA.

Material and methods: From the created cancer registry, the sub-cohort of 5399 inhabitants diagnosed with first cancer was extracted. For age standardization, 1991–2003 age-gender specific cancer morbidity rates in Russia were used.

Results: Significant excess of SIR for all cancers, solid cancers and lymphomas was found for males and females at age 55 or older.

Conclusions: The excess found could result from radiation exposure, higher fraction of people of elder ages in Ozyorsk population comparatively to Russian population and wider cover of Ozyorsk population with dispensary observation.

Key words: cancer, malignant neoplasm, morbidity, population, Mayak PA

торого служили архивные медицинские документы, включая контрольные карты диспансерного наблюдения онкологических больных, протоколы патологоанатомического и судебно-медицинского исследований, журналы гистологического и цитологического исследований, а также истории болезни, амбулаторные карты и медицинские заключения о причине смерти.

Для получения интенсивных коэффициентов заболеваемости необходимо располагать регистром всего населения или данными о его численности и возрастно-половом распределении за весь период наблюдения. К сожалению, достоверными данными мы располагаем только на годы всеобщей переписи населения в стране. Нет и регистра всего населения города. Более того, для стандартизации по возрасту литературные данные также ограничены: возрастно-половые коэффициенты заболеваемости ЗНО у населения России имеются только начиная с 1991 г.

В Озерске за прошедшие почти 60 лет численность населения увеличилась более чем в два раза. Еще более важно то, что существенно изменилось распределение населения по возрасту. На год первой переписи в 1959 г. жителей в возрасте до 30 лет было 64 %, а старше 60 лет — 3,4 %. В 2002 г. (год последней переписи) лиц до 30 лет стало 38 %, а старше 60 лет — 19 %, то есть доля молодых стала почти в два раза меньше, а доля пожилых — почти в шесть раз больше.

Поскольку ЗНО более характерны для лиц старшего возраста, мы сочли возможным оценить коэффициенты на годы двух последних переписей — 1989 и 2002 гг., тем более что данные для стандартизации имеются только с 1991 г. В качестве стандарта использовали возрастно-половые коэффициенты заболеваемости ЗНО населения России за 1991–1997 гг. и за 2000–2003 гг. [1, 2, 4–7, 10, 12, 13]. Было сделано допущение, что численность и возрастной состав населения Озерска не изменились с 1989 по 1995 гг. и с 1996 по 2005 гг. В первый период оно было таким же, как в год переписи 1989, а во второй период — таким, как в год переписи 2002.

Для получения ожидаемых величин численность в каждой пятилетней возрастной категории умножали на соответствующий возрастной показатель за каждый год стандарта. Затем полученные произведения суммировали и получали ожидаемую величину за первый, второй периоды и за весь период наблюдения с 1989 по 2005 гг. Фактическое количество случаев ЗНО также суммировали за каждый период отдельно, а затем за весь период наблюдения.

Оценку уровня онкозаболеваемости проводили по показателю стандартизованного по возрасту относительного риска (SIR) путем деления фактического числа случаев на ожидаемое. Для каждого возрастно-

го показателя SIR рассчитывали 95 %-ый доверительный интервал. SIR оценен для всех ЗНО, всех солидных опухолей, всех гемолимфобластозов. Кроме того, оценен SIR для солидных раков без базалиом. Из отдельных локализаций у мужчин SIR оценили для рака легкого, желудка, кишечника и отдельно рака прямой кишки. У женщин SIR оценен для рака молочной железы, желудка, кишечника, и шейки матки. ЗНО лимфатической и кроветворной ткани оценивали по сумме всех опухолей этих локализаций, а также отдельно для лейкоза и лимфом как у мужчин, так и у женщин. При выборе отдельных локализаций ЗНО для оценки SIR руководствовались ранговым местом локализации опухоли в структуре ЗНО. Различия с общенациональным стандартом считали достоверными при минимальном значении 95 %-ного доверительного интервала, равным или больше единицы.

Результаты и обсуждение

У мужчин и женщин SIR возникновения всех ЗНО в сумме для всех возрастных категорий достоверно превышает стандартные показатели как для периода, отнесенного к переписи 1989 г., так и для периода, отнесенного к переписи 2002 г. (табл. 1). Соответственно и для всего периода наблюдения с 1989 по 2005 гг. имеет место достоверное превышение встречаемости ЗНО среди жителей Озерска у мужчин на 28 %, а у женщин на 36 % по сравнению с национальными данными. Превышение в 1989–1995 гг. более выражено, чем за 1996–2005 гг. Достоверное превышение происходит за счет как солидных опухолей, так и ЗНО кроветворной и лимфатической тканей. Если из суммы наблюдений солидных раков убирать базалиомы, превышение заболеваемости сохраняется достоверным, но менее выраженным, особенно в 1996–2005 гг.

Анализ возрастных показателей заболеваемости для суммы всех ЗНО свидетельствует о достоверном превышении общенациональных показателей у мужчин, начиная с возраста 55 лет, когда SIR составил 1,36 (1,22–1,52), т.е. когда заболеваемость увеличилась на 36 %. Превышение колебалось от 16 % в возрастной категории 60–64 года до 68 % в возрасте 65–69 лет. Превышение общенационального уровня было более значительным в 1989–1995 гг., когда в возрастной категории 65–69 лет SIR составил 2,93 с доверительным интервалом от 2,55 до 3,35. Иными словами, в этом возрасте онкозаболеваемость у мужчин почти в три раза превышала общенациональные данные.

У женщин достоверное превышение суммированной по всем локализациям заболеваемости име-

ло место уже в возрасте 30–34 года, 40–44 года и начиная с 55 лет и старше. Колебания составляли от 65 % в возрасте 75 лет и старше до 35 % в возрастной категории 40–44 года. Повышение заболеваемости ЗНО у женщин также было более выражено в период 1989–1995 гг., особенно в возрастных категориях 65–69 и 75 лет и старше, когда SIR был выше 2.

Риск заболеваемости был увеличен, главным образом, за счет солидных опухолей и сохранялся достоверно повышенным даже после исключения базалиом (табл. 1). Повышенное количество ЗНО лимфатической и кроветворной тканей также имело место у мужчин и женщин, но достоверные различия с национальными данными касались только лимфом. Для лейкозов SIR во всех случаях был выше единицы, но близкие к достоверности различия имели место только для всего периода наблюдения (табл. 2). Возрастные показатели SIR заболеваемости гемолимфобластомами у мужчин были достоверно повышенными в возрасте

40–49 лет и 70 лет и старше, и это повышение также было обусловлено учащением лимфом.

Достоверное превышение риска лейкоза имело место только в период 1989–1995 гг. у мужчин в возрасте 70–74 года. У женщин возрастные показатели суммы гемолимфобластозов отмечены в возрасте 70 лет и старше. Учащение лимфом выявлено в возрасте 55–59 лет и 70–74 года. Достоверное увеличение заболеваемости лейкозом найдено только в период 1989–1995 гг. в возрасте 75 лет и старше.

Как указано выше, из опухолей отдельных локализаций для оценки риска были выбраны занимающие первые ранговые места в структуре ЗНО. У мужчин это рак легкого, кишечника и желудка, а у женщин — рак молочной железы, кишечника, желудка и шейки матки.

Достоверное превышение стандарта у мужчин выявлено для рака легкого и кишечника (табл. 3). При раке кишечника оно имело место во все периоды наблюдения, а при раке легкого — только в

Таблица 1

SIR злокачественных новообразований в Озерске за 1989–2005 гг.

Пол	Периоды наблюдения								
	1989–1995 гг.			1996–2005 гг.			1989–2005 гг.		
	Факт	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)
Все локализации (МКБ-9: 140–208, МКБ-10: C00–C96)									
Муж.	1009	683,5	1,48 (1,39–1,57)	1614	1361,5	1,19 (1,13–1,25)	2623	2045,0	1,28 (1,23–1,33)
Жен.	1015	642,7	1,58 (1,48–1,68)	1761	1392,1	1,27 (1,21–1,33)	2776	2034,8	1,36 (1,31–1,41)
Солидные раки (МКБ-9: 140–199, МКБ-10: C00–C80)									
Муж.	964	651,0	1,48 (1,39–1,58)	1524	1300,5	1,17 (1,11–1,23)	2488	1951,5	1,27 (1,22–1,32)
Жен.	966	613,3	1,58 (1,48–1,68)	1680	1332,4	1,26 (1,2–1,32)	2646	1945,7	1,36 (1,31–1,41)
Солидные раки, без базалиом									
Муж.	846	605,8	1,4 (1,31–1,5)	1305	1182,2	1,1 (1,04–1,16)	2151	1788,0	1,2 (1,15–1,25)
Жен.	818	546,1	1,5 (1,4–1,61)	1419	1158,9	1,22 (1,16–1,29)	2237	1705,0	1,31 (1,26–1,37)

Таблица 2

SIR гемолимфобластозов в Озерске за 1989–2005 гг.

Пол	Периоды наблюдения								
	1989–1995 гг.			1996–2005 гг.			1989–2005 гг.		
	Факт	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)
Гемолимфобластозы (МКБ-9: 200–208, МКБ-10: C81–C96)									
Муж.	45	32,5	1,38 (1,01–1,85)	90	61,0	1,48 (1,2–1,84)	135	93,5	1,44 (1,21–1,7)
Жен.	49	29,4	1,67 (1,24–2,21)	81	59,7	1,36 (1,08–1,69)	130	89,1	1,46 (1,22–1,73)
Лимфомы (МКБ-9: 200–203, МКБ-10: C81–C90)									
Муж.	26	17,4	1,49 (0,97–2,19)	56	31,8	1,76 (1,33–2,29)	82	49,2	1,67 (1,33–2,07)
Жен.	30	15,6	1,92 (1,3–2,75)	52	31,9	1,63 (1,22–2,14)	82	47,5	1,72 (1,37–2,14)
Лейкозы (МКБ-9: 204–208, МКБ-10: C91–C96)									
Муж.	19	15,1	1,26 (0,76–1,97)	34	29,1	1,17 (0,81–1,64)	53	44,2	1,2 (0,9–1,57)
Жен.	19	13,7	1,39 (0,84–2,17)	29	27,8	1,04 (0,7–1,5)	48	41,5	1,16 (0,86–1,54)

Таблица 3

SIR некоторых локализаций ЗНО у мужчин Озерска за 1989–2005 гг.

Локализация	Периоды наблюдения								
	1989–1995			1996–2005			1989–2005		
	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)
162 (C30)	256	195,9	1,3 (1,15–1,48)	299	333,3	0,9 (0,8–1,01)	555	529,2	1,05 (0,96–1,14)
151 (C16)	114	104,9	1,09 (0,9–1,31)	147	177,0	0,83 (0,7–0,98)	261	281,9	0,93 (0,82–1,05)
153 (C18)	57	26,8	2,13 (1,61–2,76)	119	67,8	1,76 (1,46–2,11)	176	94,6	1,86 (1,6–2,16)
154 (C20)	44	25,6	1,72 (1,25–2,31)	106	63,9	1,66 (1,36–2,01)	150	89,5	1,68 (1,42–1,97)

Таблица 4

SIR некоторых локализаций ЗНО у женщин Озерска за 1989–2005 годы

Локализация	Периоды наблюдения								
	1989–1995			1996–2005			1989–2005		
	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)	Факт.	Ожид.	SIR (ДИ)
174 (C50)	166	122,6	1,35 (1,15–1,57)	318	269,7	1,18 (1,05–1,32)	484	392,3	1,23 (1,12–1,34)
153 (C18)	74	36,9	2,01 (1,58–2,52)	145	91,5	1,58 (1,33–1,86)	219	128,4	1,71 (1,49–1,95)
151 (C16)	87	70,6	1,23 (0,99–1,52)	124	123,4	1,0 (0,83–1,19)	211	194,0	1,09 (0,95–1,25)
182 (C53)	54	41,0	1,32 (0,99–1,72)	105	93,7	1,12 (0,92–1,36)	159	134,7	1,18 (1,0–1,38)

1989–1995 гг. Для рака желудка достоверных различий с общенациональными данными найдено не было. У женщин достоверное превышение риска выявлено для рака молочной железы и рака кишечника, и оно касалось всех периодов наблюдения. Для рака желудка, как и у мужчин, достоверных различий не выявлено, а риск рака шейки матки был увеличен только в период 1989–2005 годы (табл. 4). Возрастные показатели риска были увеличены для рака тонкого кишечника у лиц старше 55 лет, для рака прямой кишки – старше 60 лет и для рака легкого – старше 65 лет. Возрастные показатели рака желудка ни в одной возрастной категории не отличались от общенационального стандарта. У женщин возрастные показатели риска были увеличены по раку молочной железы в возрасте 40–44 года, 55–59 лет и 65 лет и старше. Учащение рака кишечника отмечено в возрасте 60 лет и старше, рака шейки матки – в возрасте 75 лет и старше, а учащение рака желудка отмечено только в одной возрастной категории 55–59 лет и только в период 1996–2005 гг.

Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске развития ЗНО среди населения Озерска, во всяком случае за последние десять лет. Это может быть обусловлено рядом причин. Нельзя исключить влияние радиационного фактора, поскольку значительная часть населения работает (или ранее работала) на радиационно-опасном предприятии ПО «Маяк». Повышенный канцерогенный риск неоднократно был отмечен в публикациях, касающихся отдаленных последствий профессионального радиационного воздействия как у нас в стране, так и за рубежом. [11, 14–16]. Наиболее высокие коэффициенты риска найдены в когорте персонала ПО «Маяк», работавшего в период освоения производства [11].

Следует иметь в виду, что в составе населения г. Озерска, особенно в пятидесятые и шестидесятые годы, присутствовали работники монтажно-строительных организаций, принимавшие участие в текущем и капитальном ремонтах основных заводов ПО «Маяк» и подвергавшиеся облучению в значитель-

ных дозах. Сама территория города в первые десятилетия имела повышенный радиационный фон за счет не контролируемых радиоактивных газо-аэрозольных выбросов [9]. Тем не менее, в настоящее время нет оснований отдавать приоритет радиационному фактору, рассматривая его как основную причину повышения заболеваемости ЗНО среди населения Озерска.

Мы располагаем данными о канцерогенном риске для персонала ПО “Маяк”, начавшего работать после 1959 г., т.е. в условиях нормальной регламентной технологии [11]. Стандартизованные по возрасту показатели относительного риска смерти (SMR) от ЗНО персонала основных производств ПО “Маяк” в зависимости от года поступления на работу свидетельствуют о том, что для людей, начавших работать в 1948–1958 гг., риск солидных раков и лейкоза был достоверно увеличен, а у лиц, начавших работать в 1959–1982 гг., достоверного превышения смертности от ЗНО уже не было. Следует иметь в виду, что персонал, нанятый после 1959 г., работал на радиационно-опасных производствах и подвергался как внешнему гамма-облучению, так и внутреннему облучению от инкорпорированного плутония, не говоря о том, что эти люди проживали в тех же условиях, что и остальное население города.

Таким образом, не исключая влияния облучения, представляется вероятной роль нерадиационных факторов. В первую очередь, это касается влияния возраста. Известно, что онкозаболеваемость имеет очень жесткую корреляцию с возрастом. Об этом свидетельствуют и данные настоящего исследования, в котором показано, что достоверное учащение ЗНО отмечено только в старших возрастных категориях. В Озерске удельный вклад людей старшего возраста выше, чем в целом по России. Так, в Озерске доля лиц старше 60 лет составляет 19,1 %, а среди городского населения России — 16,6% [8]. Средний возраст больных с ЗНО составил в Озерске 62 года, что практически не отличается от данных по России, где он составляет 63 года [3]. Нельзя пренебрегать и таким фактором, как практически всеобщая диспансеризация населения Озерска, имевшая место на протяжении почти всех лет существования города. Особенно это касается работающего или ранее работавшего населения. Даже при отсутствии углубленного медицинского обследования, ежегодный медицинский осмотр, в который входят флюорография и общий анализ крови, способствует ранней диагностике ЗНО.

Заключение

Показано, что стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости ЗНО у жителей Озерска достоверно превышают общенациональные данные. Это касается всех ЗНО, солидных опухолей, включая и исключая базалиомы, а также ЗНО лимфатической ткани. Достоверное превышение стандартизованного относительного риска заболеваемости ЗНО у мужчин и женщин Озерска выявлено в возрасте 55 лет и старше. Среди отдельных локализаций отмечено увеличение заболеваемости у мужчин раком легкого, тонкого кишечника и прямой кишки. Повышенный риск заболеваемости раком легкого отмечен в возрасте 65 лет и старше, кишечника — в возрасте 55 лет и старше и раком прямой кишки — старше 60 лет. У женщин отмечен повышенный риск заболеваемости раком молочной железы в возрастных категориях 40–44 и с 55 лет и старше. Заболеваемость раком кишечника увеличилась в возрасте 60 лет и старше, а раком шейки матки — только в возрасте 75 лет и старше.

Причинами повышенного риска заболеваемости ЗНО жителей Озерска могут быть радиационные факторы: значительный вклад профессиональных работников радиационно-опасных производств в численность населения города, техногенное облучение за счет проживания в городе, расположенном в непосредственной близости к широкопрофильному атомному предприятию. Вероятно также, что сыграли свою роль большой вклад лиц старшего возраста в численность населения города, а также широкий охват диспансерным наблюдением жителей, особенно работающих в настоящее время или работавших в первые десятилетия существования города.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1991 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1993, 254 с.
2. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1992 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1994, 252 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2006, 17, № 3, 45 с.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002, 281 с.

5. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1993 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1995, 231 с.
6. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. Ч.1. — М.: ОНЦ РАМН, 1995, 198 с.
7. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1996, 286 с.
8. Демографический ежегодник России. 2005: Стат. сб. — М., Росстат., 2005, 595 с.
9. Дрожко Е.Г., Хохряков В.В. Облучение жителей Челябинска-65, связанное с выбросами в атмосферу йода-131. // Радиация и риск, 1995, Вып. 5, С. 159–162.
10. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. Под ред. Давыдова М.И., Аксель Е.М. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005, 268 с.
11. Кошурникова Н.А., Окатенко П.В., Шильникова Н.С., Кузнецова И.С. Медицинские последствия профессионального облучения (уровни онкосмертности среди персонала основных производств ПО «Маяк») // Медицина экстремальных ситуаций, 2006, №2(16), С. 5–14.
12. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1997, 302 с.
13. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. — М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 1999, 281 с.
14. Cardis E., Vrijheid M., Blettner V. et al. Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: Retrospective cohort study in 15 countries. // BVJ, 2005, **331**, No. 7508, P. 77.
15. Gilbert E. Invited commentary: Studies of workers exposed to low doses of radiation. // Amer. J. Epidem., 2001, **153**, No.4, P. 319–322.
16. Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E. et al. Cancer mortality risk among workers at the Russian nuclear complex. // Rad. Res., 2003, **159**, P. 787–798.

Поступила 20.09.07

**Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова, С.В. Трисс,
П.И. Лукьяненко, Ю.Б. Лишманов**

**ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ
ТОМОГРАФИЯ С ^{99m}Tc -ГМПАО В ОЦЕНКЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ:
ВЗАИМОСВЯЗЬ С КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ
И СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**N.Yu. Efimova, V.I. Chernov, I.Yu. Efimova, S.V. Triss,
P.I. Lukyanenok, Yu.B. Lishmanov**

**^{99m}Tc HMPAO SPECT in the Assessment of Cerebral Disorder
in Patients with Essential Hypertension: Relationship
with Cognitive Function and Structural Changes of Brain**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить состояние и взаимосвязь церебрального кровотока, структурных изменений головного мозга и когнитивной функции у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы: В исследование включен 31 пациент с эссенциальной гипертензией 2-ой степени, которым были проведены перфузионная ОФЭКТ головного мозга, МРТ и нейропсихологическое тестирование. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц сходного возраста.

Результаты: По результатам МРТ выявлены расширения субарахноидальных пространств у 29 пациентов, а перивентрикулярный отек и дилатация желудочков — у 12 больных. Зоны гипоперфузии по данным ОФЭКТ отмечены у 30 человек. При проведении регрессионного анализа определена тесная взаимосвязь между регионарным мозговым кровотоком (рМК), МРТ-параметрами и когнитивным статусом. Ухудшение кратковременной памяти достоверно коррелировало со снижением рМК в левой задней теменной области ($R^2=0,225$; $p=0,035$), в правой и левой височных регионах ($R^2=0,20$; $p=0,048$, $R^2=0,262$; $p=0,021$ соответственно), в левой затылочной области ($R^2=0,327$; $p=0,021$), а также с индексом ликворной гипертензии ($R^2=0,26$; $p=0,015$) и увеличением степени перивентрикулярной гиперинтенсивности ($R^2=0,16$; $p=0,030$). Снижение показателей внимания было связано с уменьшением церебральной перфузии в правой задней теменной области ($R^2=0,27$; $p=0,022$), левой верхней лобной области ($R^2=0,33$; $p=0,011$), правой височной доле ($R^2=0,346$; $p=0,008$), правой и левой затылочных областях ($R^2=0,279$; $p=0,02$, $R^2=0,24$; $p=0,033$ соответственно), а также с увеличением степени перивентрикулярной гиперинтенсивности ($R^2=0,221$; $p=0,01$) и расширением борозд ($R^2=0,197$; $p=0,018$). Обнаружена достоверная зависимость между замедлением психомоторной скорости и снижением мозгового кровотока в правой височной области ($R^2=0,21$; $p=0,042$), левой нижней лобной доли ($R^2=0,201$; $p=0,047$), правой передней теменной области ($R^2=0,352$; $p=0,015$), а также увеличением степени перивентрикулярного отека и расширением борозд ($R^2=0,33$; $p=0,003$, $R^2=0,182$; $p=0,021$ соответственно).

Выводы: У больных АГ даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики отмечаются снижение церебрального кровотока (в 97 % случаев) и структурные изменения головного мозга (у 94 % лиц), которые являются важным патогенетическим звеном развития нейрокогнитивной дисфункции у таких пациентов.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, церебральная перфузия, артериальная гипертензия, когнитивная функция

ABSTRACT

Purpose: to evaluate relationship between regional cerebral blood flow (rCBF), structural changes of brain and cognitive function in patients (pts) with arterial hypertension (AH).

Material and methods: The study involved 31 patients with moderate essential hypertension investigate by SPECT with ^{99m}Tc -HMPAO, brain MRI and comprehensive neuropsychological testing. Fifteen pts without angiographic signs of carotid atherosclerosis, coronary artery disease and AH, neurological and psychiatric disorders were investigated as control group.

Results: MRI abnormalities were detected in 29 pts. All of them had dilatation of subarachnoid space and disorder of liquor dynamic. Periventricular hyperintensities and ventricular enlargement were founded in 12 pts. Hypoperfused regions were revealed in 30 pts. All pts had no focal neurological symptoms. Neurocognitive dysfunction was noted in 93.5 % of pts. The results of neuropsychological testing showed 25 % decrease in attention and psychomotor speed ($p=0.002$) as well as 14 % decrease in mentation ($p=0.027$) and 23 % deterioration of immediate verbal memory ($p=0.003$) in pts with AH as compared with control group. Relationship between rCBF, MRI parameters and cognitive function was found. Deterioration of immediate verbal memory correlated well with decrease in rCBF in left posterior parietal region ($R^2=0.225$; $p=0.035$), in right and left temporal regions ($R^2=0.20$; $p=0.048$, $R^2=0.262$; $p=0.021$ correspondingly), in left occipital region ($R^2=0.327$; $p=0.021$), as well as with index of liquor hypertension ($R^2=0.26$; $p=0.015$) and increase in periventricular hyperintensities degree ($R^2=0.16$; $p=0.030$). Attention impairment related to diminution in cerebral perfusion in right posterior parietal region ($R^2=0.27$; $p=0.022$), left superior frontal region ($R^2=0.33$; $p=0.011$), right temporal region ($R^2=0.346$; $p=0.008$), in right and left occipital regions ($R^2=0.279$; $p=0.02$, $R^2=0.24$; $p=0.033$ correspondingly) and increase in periventricular hyperintensities degree ($R^2=0.221$; $p=0.01$), sulcal enlargement ($R^2=0.197$; $p=0.018$). Significant correlation was shown between psychomotor slowing and rCBF in right temporal region ($R^2=0.21$; $p=0.042$), left inferior frontal region ($R^2=0.201$; $p=0.047$), right anterior parietal region ($R^2=0.352$; $p=0.015$), as well as with increase in periventricular hyperintensities degree and sulcal enlargement ($R^2=0.33$; $p=0.003$, $R^2=0.182$; $p=0.021$ correspondingly).

Conclusion: Our results suggest that neurocognitive dysfunction in patients with arterial hypertension, connected with the decrease cerebral perfusion and MRI abnormalities.

Key words: single photon emission computer tomography, technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime, brain perfusion, cognitive function, hypertension, brain MRI

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является фактором риска развития хронической ишемии мозга, транзиторных ишемических атак и инсультов [11, 15]. В последние годы проблема повышенного артериального давления вызывает все больший интерес как одна из важнейших причин нарушения когнитивной функции и развития сосудистой деменции [8, 13, 14, 23, 27]. Как правило, прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений приводит к снижению профессиональных навыков, способности к самообслуживанию, а в последующем и к полной социальной дезадаптации [16].

В настоящее время с помощью современных методов медицинской визуализации, в том числе компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) удалось установить, что у больных АГ уже на ранних стадиях заболевания формируются асимптомные структурные изменения головного мозга, которые при отсутствии своевременного адекватного лечения могут достаточно быстро стать необратимыми [4, 6].

Однако имеются лишь единичные работы, в которых целенаправленно изучалось состояние церебральной перфузии у пациентов с АГ [7, 10, 25], а сведения, касающиеся исследования взаимосвязи мозгового кровообращения и когнитивной функции, практически отсутствуют.

Целью настоящей работы явилась изучение состояния и взаимосвязи церебрального кровотока, структурных изменений головного мозга и когнитивной функции у больных АГ.

Материал и методы

В исследование включен 31 пациент (19 мужчин и 12 женщин, средний возраст $53,0 \pm 5,7$ лет) с ранее нелеченной или неэффективно леченной эссенциальной гипертонией II степени. Из них 19 человек имели высшее образование, девять — среднее и трое пациентов окончили восемь классов.

Все больные прошли тщательное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимическое и морфологическое исследование крови, рентгенографию, эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (АД). Среднесуточные значения систолического АД и диастолического АД составили $154,6 \pm 10,6$ мм рт.ст. и $96,9 \pm 5,8$ мм рт.ст. соответственно. Длительность АГ в среднем составляла $9,5 \pm 1,9$ лет.

Медицинскими критериями исключения пациентов из исследования явились: операции на открытом сердце с использованием искусственного крово-

обращения, применение общей анестезии в течение предшествующих двух лет, тяжелые неврологические расстройства (в том числе инсульт), психические заболевания (включая наркотическую зависимость и хронический алкоголизм) в анамнезе, инфаркт миокарда, стенозирующий атеросклероз коронарных и сонных артерий, хроническая почечная недостаточность, серьезный дефицит зрения и слуха, возраст больных, превышающий 75 лет, а также тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на проявления основного заболевания.

В качестве контрольной группы были обследованы 15 лиц сходного возраста (девять мужчин и шесть женщин, средний возраст $54,0 \pm 4,5$ лет; восемь человек имели высшее образование, пять — среднее и двое окончили восемь классов), у которых после тщательного клинико-инструментального обследования не было обнаружено атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, признаков недостаточности кровообращения и каких-либо неврологических или психических заболеваний.

Всем обследуемым были выполнены однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) головного мозга с ^{99m}Tc -ГМПаО, МРТ, оценка неврологического статуса и когнитивной функции.

Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга

ОФЭКТ головного мозга выполняли на гамма-камере Omega 500 (Technicare, США—ФРГ). Радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -ГМПаО (коммерческое название — Ceretec, Amersham Ltd., Великобритания) готовили из стандартного набора, содержащего 0,5 мг гексаметилпропиленаминоксима, 7,6 мг SnCl_2 , 4,5 мг NaCl , путем добавления 740 МБк $^{99m}\text{TcO}_4$, разведенного в 5,0 мл изотонического раствора.

Указанный РФП вводили внутривенно не позднее 10 мин после приготовления. При этом воздействие зрительных и слуховых раздражителей стремились свести до минимума.

ОФЭКТ головного мозга проводили в 60 проекциях с матрицей 64×64 пиксела и с радиусом вращения детектора 25–30 см в течение 25 мин. Время экспозиции на одну проекцию составляло 20 с. На каждую из них при этом накапливали не менее 50 тыс. импульсов. Суммарный счет на все исследование составлял около 5,5 млн импульсов.

Регистрация изображений и обработка томограмм проводилась на компьютерной системе Сцинти производства НПО Гелмос (Россия). Для оценки и интерпретации результатов методом обратного проецирования формировали 12–16 поперечных

срезов толщиной 12 мм, охватывающих последовательно весь головной мозг.

С помощью программ выделения зон интереса оценивали локальное поглощение РФП веществом мозга по соотношению счета в исследуемой и референсной зонах интереса ($C/C_{\text{реф}}$). В качестве последней использовали ипсилатеральное полушарие мозжечка [29].

Расчет значений объемного регионарного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкамерной модели кинетики ^{99m}Tc -ГМПАО, представленной N. Lassen с соавт. [21], в модификации Y. Yonekura с соавт. [29].

Магнитно-резонансная томография головного мозга

Магнитно-резонансные томографические исследования проводились на низкопольном МР-томографе Magnetom Open (Siemens Medical) с магнитной индукцией 0,2 Тл.

Всем пациентам стандартное (статическое) МРТ-исследование выполнялось в положении больного лежа на спине с использованием стандартной радиочастотной катушки для МР-томографии головного мозга. Исследование проводилось в T1- и T2-взвешенных режимах с соблюдением одинаковых параметров: для T1-режима: TR=560 мс, TE=15 мс, угол отклонения 65° , срезы по 5 мм толщиной, запись велась в матрицу 256×256 с областью поля зрения размером 230 мм. Для T2-режима TR=6000 мс, TE=117 мс, угол отклонения 90° , срезы по 5 мм толщиной, запись велась в матрицу 256×256 с областью поля зрения размером 230 мм.

При этом оценивали следующие параметры: нарушение ликвородинамики (стадия 0–2) в виде увеличения линейных размеров желудочковой системы и субарахноидальных пространств, степень (0–4) перивентрикулярной гиперинтенсивности (отека), расширение борозд, нарушение дифференциации серого и белого вещества, наличие лакунарных инфарктов, фокальные повреждения таламуса и внутренней капсулы.

Оценка неврологического статуса и когнитивной функции

Всем пациентам проводили стандартное неврологическое обследование. Когнитивную функцию оценивали, используя нейропсихологические тесты по схеме А.Р. Лурия [5] и методики Векслера [28]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти

(запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), конструктивно-пространственный праксис (проба Хэда), мышление (толкование пословиц и поговорок, “сходство”), исследование пространственного мышления (проба Иеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректурная проба, “шифровка”).

Обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA компании StatSoft.Inc, версия 6.0, с использованием описательной статистики (Descriptive statistics), параметрического критерия t -Стьюдента для зависимых показателей, линейного корреляционного анализа. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий χ^2 -квадрат (χ^2) для парных значений. Для определения взаимосвязи между признаками использовали одно- или многофакторный регрессионный анализ с вычислением F-критерия Фишера. Качество регрессионной модели оценивалось по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации) R^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05, соответственно доверительная вероятность ($p_{\text{дов}}$)=0,95. Результаты представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней арифметической.

Результаты и обсуждение

Результаты ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ГМПАО у пациентов с АГ показали достоверное снижение церебральной перфузии во всех регионах головного мозга по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Зоны гипоперфузии наблюдались у 30 человек (рис. 1). Наибольшее снижение рМК (на 21–22 % по сравнению с контролем) было отмечено в верхней лобной, задней теменной и затылочной областях головного мозга. В меньшей степени (на 15–16 %) перфузия была снижена в височной, передней теменной и нижней лобной долях. Наблюдаемые патологические изменения микроциркуляции могли быть вызваны нарушением механизмов регуляции сосудистого тонуса, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, а также разрежением микрососудистой сети [22].

По результатам МРТ у 29 пациентов выявлены расширения субарахноидальных пространств. Перивентрикулярный отек и дилатация желудочков обнаружены у 12 больных.

Таблица 1

Регионарный мозговой кровоток у больных АГ, мл/100г/мин

Область головного мозга	Контрольная группа, n=15		Больные АГ, n=31	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Теменная передняя	50,4±2,6	51,3±2,8	43,6±3,8 $p=0,034$	42,7±3,1 $p=0,033$
Теменная задняя	56,9±2,1	55,4±2,7	44,6±3,0 $p=0,009$	44,3±3,4 $p=0,010$
Лобная верхняя	52,3±2,6	53,4±2,5	42,0±3,6 $p=0,025$	41,7±3,3 $p=0,024$
Лобная нижняя	54,5±2,8	55,4±2,4	46,2±3,5 $p=0,013$	47,7±3,2 $p=0,021$
Височная	55,4±2,8	56,4±2,8	46,6±3,2 $p=0,011$	47,4±3,4 $p=0,014$
Затылочная	58,4±2,9	58,1±2,7	44,9±3,0 $p=0,008$	47,3±3,1 $p=0,009$

Примечание: p – по сравнению с контрольной группой, $M\pm m$

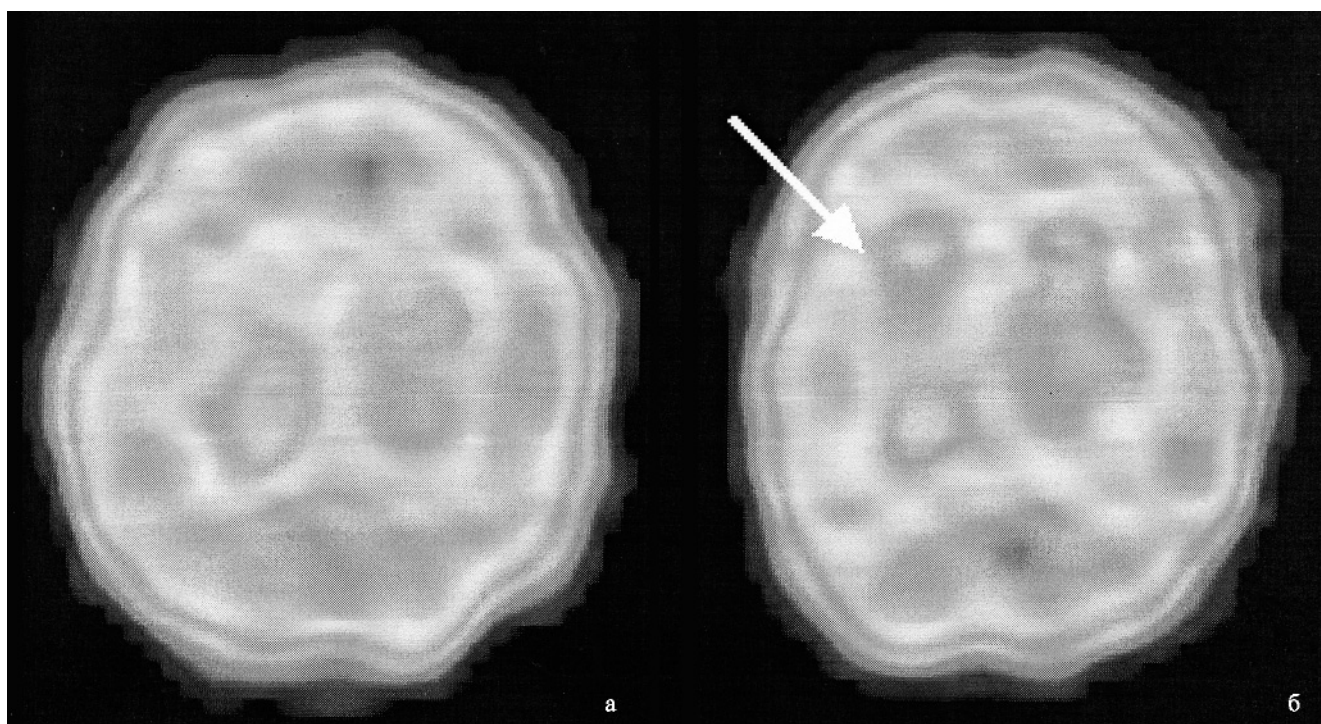


Рис. 1. Томосрезы головного мозга пациента контрольной группы (а) и пациента с АГ – зона гипоперфузии в правой теменной области (обозначено стрелкой) (б)

По данным стандартного неврологического обследования ни у одного пациента не отмечалось очаговой симптоматики.

Результаты нейропсихологического тестирования показали, что у 93,5 % пациентов с АГ отмечался когнитивный дефицит, который проявлялся снижением внимания и замедлением психомоторной скорости в среднем на 25 % ($p=0,002$), мышления – на 14 % ($p=0,027$) и краткосрочной памяти – на 23 % ($p=0,003$) по сравнению с группой контроля (рис. 2). Достоверных различий по показателям зрительной памяти, оптико-пространственного гнозиса и кон-

структивно-пространственного праксиса у данных пациентов не отмечалось.

Полученные нами данные согласуются с опубликованными результатами Кнорпан Д с соавт. [20], которые отмечали сходные когнитивные изменения (внимания, психомоторной реакции и мыслительных процессов) у пациентов с артериальной гипертензией.

Существует несколько возможных механизмов, способствующих нарушению когнитивной функции при АГ. Ведущую роль в формировании нейрокогнитивной дисфункции при сосудистых поражениях го-

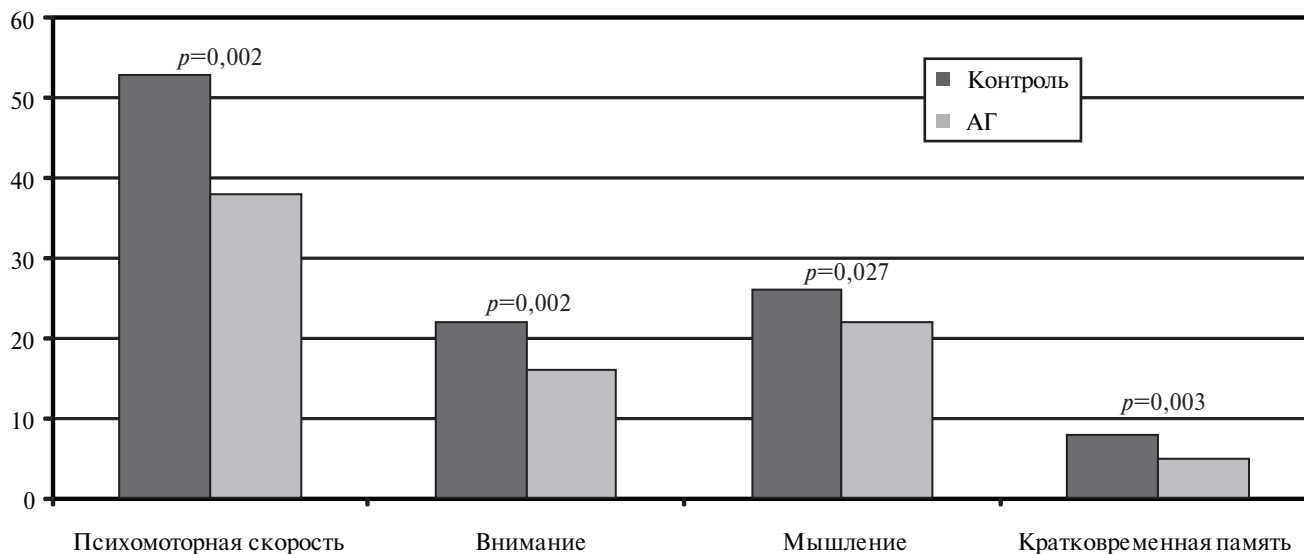


Рис. 2. Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой

лового мозга играет диффузное поражение глубинных отделов белого вещества и базальных ганглиев (субкортикальная лейкоэнцефалопатия), что приводит к нарушению связи лобных долей и подкорковых структур [9]. Основным патогенетическим фактором развития этих патологических процессов, по мнению Яхно Н.Н. с соавт. [12] и Harrington F. с соавт. [19] является АГ, которая приводит к изменениям сосудистой стенки (липогиалиноз) преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Вследствие этого развивается артериолосклероз, обуславливающий изменение реактивности сосудов. В таких условиях снижение АД по какой-либо причине, в том числе при циркадных колебаниях, приводит к гипоперфузии в зонах терминального кровообращения. Морфологически они представляют собой зоны демиелинизации, глиоза и расширения перивентрикулярных пространств [12, 19].

Кроме того, в качестве одной из гипотез, объясняющих патогенез нейрокогнитивной дисфункции при АГ, рядом исследователей рассматриваются нарушения цереброваскулярной ауторегуляции и перфузии головного мозга [25]. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что существует прямая корреляционная связь между показателями кровообращения в отдельных регионах мозга и показателями когнитивной функции. Так, у больных АГ была выявлена позитивная взаимосвязь между мышлением и перфузией в левой нижней лобной и правой задней теменной областях ($R^2=0,267$; $p=0,040$, $R^2=0,324$; $p=0,021$ соответственно). Ухудше-

ние кратковременной памяти достоверно коррелировало со снижением рМК в левой задней теменной области ($R^2=0,225$; $p=0,035$), в правой и левой височных регионах ($R^2=0,20$; $p=0,048$, $R^2=0,262$; $p=0,021$, соответственно), в левой затылочной области ($R^2=0,327$; $p=0,021$).

Снижение показателей внимания (по результатам корректурной пробы) было связано с уменьшением кровотока в правой задней теменной области ($R^2=0,27$; $p=0,022$), левой верхней лобной области ($R^2=0,33$; $p=0,011$), правой височной доле ($R^2=0,346$; $p=0,008$), правой и левой затылочных областях ($R^2=0,279$; $p=0,02$, $R^2=0,24$; $p=0,033$ соответственно). Кроме того, обнаружена достоверная зависимость между замедлением психомоторной скорости (по показателем теста Шульте) и снижением церебральной перфузии в правой височной области ($R^2=0,21$; $p=0,042$), левой нижней лобной доле ($R^2=0,201$; $p=0,047$), правой передней теменной области ($R^2=0,352$; $p=0,015$). Эти факты также свидетельствуют в пользу предположения о том, что в основе нейрокогнитивной дисфункции лежит нарушение церебральной перфузии.

По данным многофакторного регрессионного анализа мы обнаружили тесную взаимосвязь между МРТ-параметрами и когнитивным статусом. Так, выявлена обратная корреляционная связь между мышлением и стадией нарушения ликвородинамики ($R^2=0,18$; $p=0,037$). Ухудшение кратковременной памяти достоверно коррелировало со степенью перивентрикулярного отека ($R^2=0,16$; $p=0,030$) и выра-

женностью нарушения ликвородинамики ($R^2=0,26$; $p=0,015$). Снижение показателей внимания (по результатам корректурной пробы) и замедление психомоторной скорости (по показателем теста Шульте) было связано с расширением борозд ($R^2=0,197$; $p=0,018$, $R^2=0,182$; $p=0,021$ соответственно) и степенью перивентрикулярного отека ($R^2=0,221$; $p=0,01$, $R^2=0,33$; $p=0,003$ соответственно).

Более того, мы отмечаем корреляционную связь между церебральной перфузией и МРТ-параметрами головного мозга. Так, снижение регионарного кровотока в левой и правой нижней лобных областях, левой и правой височных регионах, левой и правой задней теменной областях, левой и правой затылочных долях связано со степенью перивентрикулярного отека ($R^2=0,23$; $p=0,037$, $R^2=0,27$; $p=0,031$, $R^2=0,246$; $p=0,031$, $R^2=0,42$; $p=0,003$, $R^2=0,38$; $p=0,005$, $R^2=0,33$; $p=0,017$, $R^2=0,26$; $p=0,04$, $R^2=0,29$; $p=0,017$, соответственно). Ухудшение церебральной перфузии в левой верхней лобной и правой височных зонах коррелировало с расширением борозд ($R^2=0,29$; $p=0,02$, $R^2=0,24$; $p=0,032$ соответственно). Кроме того, снижение кровотока в левой задней теменной области, правой височной доле, левой и правой затылочных долях было взаимосвязано с выраженностью нарушения ликвородинамики ($R^2=0,26$; $p=0,025$, $R^2=0,21$; $p=0,048$, $R^2=0,29$; $p=0,017$, $R^2=0,23$; $p=0,039$, $R^2=0,38$; $p=0,005$ соответственно).

В сосудах и веществе головного мозга при АГ развивается комплекс патологических процессов, т.наз. “гипертоническая ангиоэнцефалопатия”. Изменения артерий мозга по типу деструктивных процессов обнаруживаются на всем их протяжении. В наибольшей степени поражаются артериолы диаметром 70–550 мкм и микроциркуляторное русло. Изменения носят как первичный деструктивный характер, возникающий при сосудистых кризах (плазмо-, геморрагии, фибриноидный некроз, разрывы стенок, некроз миоцитов средней оболочки сосудов), так и вторичный репаративный характер (артериолосклероз, гиалиноз). В ответ на длительное повышение АД в сосудах мозга происходят структурные адаптивные изменения (так называемое “ремоделирование сосудов”), такие как гипертрофия средней оболочки артерий с сужением просвета сосуда, гиперэластоз, миоэластофиброз, пролиферация интимы [1]. Вследствие этого просвет артерий постоянно сужен, сначала тонически, затем в результате структурного ремоделирования сосудов [26].

Специфичным для АГ является поражение белого вещества полушарий головного мозга – лейкоареоз (от греч. leuko – белый и aiaiosis – разрежение), характеризуемый мелкоочаговыми и диффузными изменениями в белом веществе преимущественно

перивентрикулярных областей мозга и глубинных отделов белого вещества теменных и затылочных долей [1, 18], что обусловлено изменениями корково-медуллярных артериол диаметром 100–300 мкм и микроциркуляторного русла. Ведущую роль в развитии лейкоареоза играют гипертонические кризы, повышенная вариабельность АД, ночная гипертензия, ятрогенная гипотония, возраст [17]. В работах Yao H. с соавт. и Markus H.S. с соавт., исследовавших мозговой кровоток у больных АГ, обнаружены зоны гипоперфузии, что сочеталось с наличием лейкоареоза [24, 30].

Учитывая тот факт, что согласно ранее опубликованным нами данным [2, 3] и результатам, полученным в настоящем исследовании, когнитивная функция пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями прямо связана с состоянием мозгового кровообращения, можно обоснованно утверждать, что именно нарушение церебральной перфузии является одной из важнейших причин развития нейрокогнитивного дефицита у больных АГ.

Выводы

1. У больных АГ даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики в 97 % случаев отмечается снижение церебрального кровотока и в 94 % – структурные изменения головного мозга.
2. Артериальная гипертензия II степени приводит к развитию нейрокогнитивной дисфункции, которая взаимосвязана со снижением церебральной перфузии и структурными изменениями головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вережагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 1997, 287 с.
2. *Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и соавт.* Состояние церебральной гемодинамики и когнитивной функции у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования. // *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2004, **10**, № 3, С. 114–124.
3. *Ефимова Н.Ю., Ефимова И.Ю., Чернов В. и соавт.* Когнитивные функции и перфузия головного мозга у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2002, № 6, С. 46–50.
4. *Колодина М.В., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. и соавт.* Динамика патологических церебральных изменений под влиянием гипотензивной терапии у больных АГ. // *Лечебное дело*, 2004, № 2, С. 51–56.

5. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. — М.: МГУ, 1969, 504 с.
6. *Мордовин В.Ф., Афанасьева Н.Л., Колодина М.В. и соавт.* Исследование церебропротективной эффективности длительной гипотензивной терапии. // Сердце, 2004, № 3, С. 64–66.
7. *Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Горностаев В.В. и соавт.* Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом. // Артериальная гипертензия, 2003, 9, № 5, С. 151–154.
8. *Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А.* Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата физиотенз. // РМЖ, 2002, 10, № 1, С. 710.
9. *Остроумова О.Д., Боброва Т.А.* Когнитивные нарушения и деменция: возможности терапии препаратом актовегин. // Сердце, 2003, 2, № 4, С. 210–214.
10. *Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и соавт.* Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. // Consilium Medicum (репринт), 2003, 5, № 2, С. 3–6.
11. *Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А.* Артериальная гипертония и церебральный инсульт. — М.: Реафарм, 2001.
12. *Яхно Н.Н., Захаров В.В.* Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. // РМЖ, 2002, 10, № 12, С. 539–542.
13. *Amenta F., Di Tullio M.A., Tomassoni D.* Arterial hypertension and brain damage-evidence from animal models (review). // Clin. Exp. Hypertens. 2003, 25, No. 6, P. 359–380.
14. *Birkenhaeger W.H., Forette F., Seux M.-L. et al.* Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementia in older patients with hypertension. // Arch. Intern. Med., 2001, 161, P. 152–156.
15. *Collins R., Peto R., MacMahon S. et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. // Lancet, 1990, 335, P. 827–839.
16. *Fabrigoule C., Rouch I., Taberly A. et al.* Cognitive process in preclinical phase of dementia // Brain, 1998, 121, P. 135–141.
17. *Fukuda H., Kitani M.* Differences between treated and untreated hypertensive subjects in extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. // Stroke, 1995, 9, No. 26, P. 1593–1597.
18. *Hachinski V., Potter P., Merskey H.* Leuko-araiosis. // Arch. Neurol., 1987, 44, No. 1, P. 21–23.
19. *Harrington F., Saxby B.K., McKeith I.G. et al.* Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. // Hypertension, 2000, 36, P. 1079–1084.
20. *Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al.* Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. // Neurology, 2001, 56, P. 42–48.
21. *Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L. et al.* The retention of [^{99m}Tc]-d, l, -HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: A kinetic analysis. // J. Cerebral Blood Flow & Metab., 1988, 8, P. 13–22.
22. *Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struifker-Boudier H.A.* Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? // Circulation 2001, 104, No. 6, P. 735–740.
23. *Manolio T.A., Olson J., Longstreth W.T.* Hypertension and cognitive function: Pathophysiologic effects of hypertension on the brain. // Curr. Hypertens. Rep., 2003, 5, P. 255–261.
24. *Markus H.S., Lythgoe D.J., Ostergaard L. et al.* Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2000, 69, P. 48–53.
25. *Nobili F., Rodriguez G., Marengo S. et al.* Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. // Stroke, 1993, 24, No. 8, P. 1148–1153.
26. *Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L.* Cerebral autoregulation. // Cerebrovascular and Brain Metabolism Rev., 1990, 2, No. 2, P. 161–192.
27. *Vicario A., Martinez C.D., Baretto D. et al.* Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2005, 7, No. 10, P. 598–604.
28. *Wechsler D.* Wechsler Memory Scale-Revised. Manual. Psychological Corporation, New York, 1987.
29. *Yonecura Y., Nishizawa S., Mukai T.* SPECT with ^{99m}Tc-d,l-hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization. // J. Cerebral Blood Flow & Metab., 1988, 8, P. 82–89.
30. *Yao H., Sadoshima S., Ibayashi S. et al.* Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. // Stroke, 1992, 23, P. 1673–1677.

Поступила 10.10.07

С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, Б.И. Долгушин

ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПЕЧЕНИ С МЕЧЕНЫМИ ЭРИТРОЦИТАМИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

S.V. Shiryaev, A.A. Odjarova, B.I. Dolgushin

Labeled Erythrocytes Single Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Differential Diagnosis of Focal Hepatic Lesions

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности сцинтиграфии с in vivo мечеными ^{99m}Tc эритроцитами в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени.

Материалы и методы: На основании исследований 445 больных разработана радионуклидная семиотика доброкачественных и злокачественных очаговых поражений печени.

Результаты: Обсуждены методические подходы и определена информативность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии живота при диагностике гемангиом печени: чувствительность – 82 %; специфичность – 99 %; точность – 90 %.

Заключение: Даны практические рекомендации по использованию радионуклидного метода в комплексной диагностике очаговых поражений печени.

Ключевые слова: *печень, опухоли, радионуклидная диагностика, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)*

ABSTRACT

The paper assesses the advantages of radionuclide imaging in differential diagnosis of focal hepatic lesions.

Basing on findings of 445 patient examinations, the authors specify radionuclide semiotics of benign and malignant focal hepatic lesions.

The methodic procedures are discussed and the diagnostic efficacy of abdomen SPECT are evaluated in identifying the hepatic hemangiomas: sensitivity – 82%, specificity – 99%, accuracy – 90%.

The practical recommendations are given to apply the radionuclide imaging in diagnostic process of focal hepatic lesions.

Key words: *liver, tumors, nuclear medicine, single photon emission computed tomography (SPECT)*

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с мечеными эритроцитами (МЭ) является, по данным зарубежных авторов, высокоинформативным радионуклидным методом дифференциальной диагностики гемангиом, первичных и метастатических опухолей печени. Специфичность ОФЭКТ с МЭ в некоторых исследованиях достигает 100 % [8].

В связи с этим нами было проведена разработка методики эмиссионной компьютерной томографии печени с мечеными эритроцитами на базе отечественного радиофармпрепарата и изучена эффективность этого метода для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

Материал и методы

Характеристика обследованных больных

За период с 2000 по 2006 гг. было обследовано 445 больных. Среди них 134 мужчины и 311 женщин в возрасте от 23 до 75 лет. Поток больных состоял из двух групп: 1 — пациенты, впервые обратившиеся в ГУ РОНЦ по поводу очагового поражения печени; 2 — онкологические больные, проходящие обследование для оценки распространенности патологического процесса. В первую группу вошло 275 пациентов, у которых очаговое поражение печени было выявлено в большинстве случаев при диспансеризации или при обследовании по поводу соматических заболеваний. Группу онкологических больных составили 170 человек.

В результате комплексного обследования, включающего радионуклидное исследование печени с мечеными эритроцитами, у 236 пациентов были выявлены гемангиомы печени, у 74 больных — другие доброкачественные опухоли печени и неопухолевые процессы, у 52 — первичные злокачественные опухоли печени, у 83 — метастатическое поражение печени.

Из 236 пациентов с диагностированными гемангиомами печени было 87 онкологических и 149 впервые обратившихся больных. Распределение больных, имевших онкологическое заболевание, по нозологическим формам представлено в табл. 1.

Другие виды доброкачественных опухолей печени и неопухолевые процессы были выявлены у 74 человек из 275 пациентов, впервые обратившихся в ГУ РОНЦ по поводу очагового поражения печени. Распределение больных этой группы нозологическим формам представлено в табл. 2.

Злокачественные опухоли печени были выявлены у 52 больных. Характеристика этой группы больных представлена в табл. 3.

Таблица 1

Распределение онкологических больных с диагностированной гемангиомой печени по нозологическим формам

Нозологическая форма опухоли	Количество наблюдений
Рак молочной железы	24
Рак толстой кишки	14
Рак желудка	10
Рак почки	7
Карциноид	4
Рак легкого	6
Меланома	5
Рак яичников	7
Рак мочевого пузыря	3
Фибросаркома мягких тканей	2
Рак шейки матки	3
Рак тела матки	2
Всего	87

Таблица 2

Распределение больных с доброкачественным и опухолями печени и неопухолевыми процессами

Нозологическая форма заболевания	Количество пациентов
Узловая гиперплазия печени	32
Киста печени	14
Печеночно-клеточная аденома	10
Узловая форма жировой дистрофии печени	7
Абсцесс печени	5
Прочие (туберкулез, токсоплазмоз и т. п.)	6
Всего	74

Таблица 3

Распределение больных со злокачественными новообразованиями печени

Варианты злокачественных опухолей печени	Количество больных
Печеночно-клеточный рак	36
Холангиоцеллюлярный рак	3
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	2
Рак желчного пузыря	3
Липосаркома печени	2
Ангиомиосаркома печени	2
Папиллярная цистаденокарцинома печени	1
Злокачественная опухоль печени	2
Узловая форма поражения печени при ЛГМ	1
Всего	52

Таблица 4

Распределение онкологических больных с метастазами в печень по нозологическим формам

Нозологическая форма опухоли	Количество больных
Рак молочной железы	22
Рак толстой и прямой кишки	19
Рак желудка	8
Злокачественные опухоли головы/шеи	7
Карциноид	7
Меланома	4
Феохромоцитома	5
Рак почки	2
Рак поджелудочной железы	3
Рак легкого	3
Саркомы мягких тканей	2
Метастазы в печень из НПО	1
Всего	83

Метастатическое поражение печени было выявлено у 83 из 170 онкологических больных. Характеристика этой группы представлена в табл. 4.

У большинства больных с выявленными гемангиомами печени (236) диагноз был подтвержден клиническим наблюдением (не менее 18 мес.). Контроль проводился посредством периодических ультразвуковых исследований с оценкой динамики размеров и экоструктуры очагов. У 15 больных диагноз гемангиомы был подтвержден при морфологическом исследовании операционного материала, у 5 — после лапароскопии и у 8 — после трехкратного получения эритроцитов при пункционной биопсии.

Все злокачественные опухоли печени (52) были гистологически верифицированы.

Диагнозы всех доброкачественных опухолей печени и неопухолевых процессов (74) также подтверждены результатами морфологических исследований, примерно 70 % — после пункционной биопсии и 30 % — после морфологического изучения операционного материала.

Метастатическое поражение печени (83) подтверждено на операции в 29 случаях, в 15 наблюдениях — после цитологического исследования пунктата, в остальных случаях проводилось клиническое наблюдение с помощью УЗИ, в котором оценивали динамику очага, как правило, на фоне специфического лечения. Диагноз подтверждался, например, при положительной динамике после химиотерапии. В ряде случаев отмечалась отрицательная динамика с увеличением размеров очагов, что также подтверждало их специфический характер.

Методика исследования

1. Подготовка пациентов

Специальной подготовки перед исследованием не требуется.

2. Радиофармпрепарат и лучевая нагрузка на пациента

При радионуклидном исследовании печени с мечеными эритроцитами использовались отечественные радиофармпрепараты. Для получения ^{99m}Tc -пертехнетата применялся радионуклидный генератор ГТ-2 производства ГУП ФЭИ (г. Обнинск, Калужская область). ^{99m}Tc -пертехнетат вводился внутривенно активностью 740,0 МБк. В качестве набора к генератору использовался отечественный препарат Пирфотех, содержащий в своем составе наибольшее количество солей олова. Один флакон Пирфотеха перед внутривенным введением растворялся в 5,0 мл физиологического раствора.

Эффективная доза облучения пациента составляет 6,3 мЗв.

3. Аппаратура

Исследования выполнялись на двухдетекторном эмиссионном томографе E.CAM (Siemens). Использовались низкоэнергетические коллиматоры общего назначения. Детекторы устанавливались параллельно друг другу. Аппарат настраивался на энергетический пик 140,0 кэВ. Интерпретация результатов осуществлялась на специализированной станции обработки данных ICON (Siemens).

4. Методика мечения эритроцитов

Применялась методика *in vivo* мечения эритроцитов путем двух последовательных внутривенных введений. При первой инъекции вводится растворенный в физиологическом растворе Пирфотех. Через 20 мин вводится ^{99m}Tc -пертехнетат. В результате этой процедуры получается меченый пул крови, стабильный в течение 3–4 часов.

5. Методика радионуклидной ангиографии (ангиофаза исследования)

Перед вторым внутривенным введением пациент укладывается под детекторы эмиссионного томографа, расположенные над областью печени в передней и задней проекции. Сбор информации начинался сразу после болюсного введения ^{99m}Tc -пертехнетата (стартовая кнопка включается в момент снятия жгута). Динамическое исследование производится в течение 1 мин со скоростью 1 кадр/с. Интерпретация результатов заключается в покадровой и суммарной оценке артерио-капиллярного кровотока в области очагового поражения печени по сравнению с окружающей паренхимой органа.

6. Методика ОФЭКТ печени с мечеными эритроцитами

Через 1–2 часа после введения активности пациент укладывался под детекторы эмиссионного томографа и выполнялось томографическое исследование с перемещением детекторов томографа по эллипсоидной траектории. Каждый детектор за 32 шага проходил траекторию 180° с экспозицией на каждую проекцию 40 с. Обработка результатов заключалась в реконструкции трансаксиальных, сагиттальных и корональных срезов. Экспертная оценка производилась путем динамического трех-проекционного анализа томографических срезов и сравнения их с КТ-изображениями. Интерпретация данных заключалась в изучении распределения меченой крови в области печени с учетом результатов анатомо-топографических исследований локализации очагов. Повышенное по сравнению с окружающей паренхимой печени накопление меченой крови в известном очаге позволяло сделать заключение о сосудистой природе исследуемого очага, что соответствовало его принадлежности к гемангиоме печени.

Результаты

Разработка радионуклидной семиотики очаговых поражений печени и критериев дифференциальной диагностики

При интерпретации результатов ОФЭКТ печени с мечеными эритроцитами необходимо знать локализацию и размеры очагов в печени, установленные по данным анатомо-топографических методов (УЗТ, КТ, МРТ). Причем результатов только одного ультразвукового метода может быть достаточно для выявления крупных (более 4,0 см) солитарных очагов в печени. При выявлении очагов меньших размеров или множественных очагов предпочтение отдается фиксированным срезам КТ или МРТ.

Поскольку основной задачей радионуклидного исследования с мечеными эритроцитами является дифференциальная диагностика гемангиом среди всех прочих очаговых поражений печени, на первом этапе анализа результатов была разработана скинти-

графическая семиотика различных типов гемангиом печени. Характерные признаки гемангиом печени определялись на основании сопоставления результатов ангиофазы исследования со скинтиграфической картиной, полученной при отсроченном статическом исследовании методом ОФЭКТ. Необходимо отметить, что интерпретация результатов ангиоскитиграфии в силу слабой статистики импульсов на этом раннем этапе исследования была возможной только при размерах очага, превышающих 3,0 см для зон с пониженным кровотоком и 2,0 см для зон с повышенным кровотоком. Поскольку сбор информации при ангиофазе осуществляется только с двух плоскостей (передней и задней), то оценка кровотока в очагах, находящихся ближе к передней поверхности печени, должна проводиться по передней проекции и наоборот. Учитывая такие пространственные условия исследования, целесообразно применять боковые и различные косые проекции для более достоверной оценки кровотока в очагах, расположенных в соответствующих отделах правой доли печени.

У 236 больных по результатам комплексного обследования было выявлено 453 гемангиомы размерами от 0,7 до 14,0 см. С помощью динамической ангиоскитиграфии удалось оценить кровотоки в 210 гемангиомах печени. Кровоток в очаге оценивался по сравнению с кровотоком окружающей паренхимы печени. Полученные результаты были распределены на две категории: очаги с пониженным и с повышенным кровотоком. При этом анализе очаги с пониженным кровотоком (классические “немые” зоны) были констатированы в 178 случаях. Очаги с повышенным кровотоком были выявлены в 23 наблюдениях. В 9 гемангиомах размером от 5,0 до 8,0 см наблюдался смешанный характер кровотока: часть образования представляла собой «немую» зону, другая часть имела повышенный кровоток.

Все 210 гемангиом были визуализированы при отсроченном статическом исследовании как очаги повышенного накопления меченой крови, что является неперенным скинтиграфическим признаком гемангиомы печени.

Таблица 5

Скитиграфические признаки различных типов гемангиом печени

Тип гемангиомы	Повышенное накопление метки при отсроченной визуализации	Пониженный кровоток в ангиофазе	Повышенный кровоток в ангиофазе
Венозная	+	+	—
Капиллярная	+	—	+
Смешанная	+	+	+

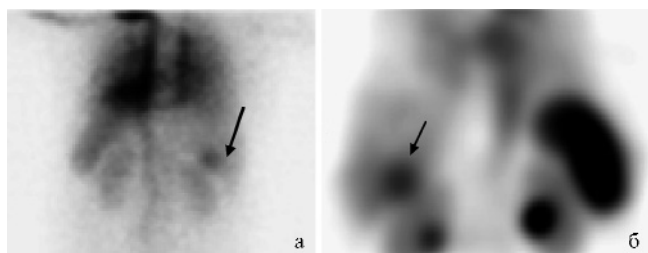


Рис.1. Сцинтиграфическое изображение капиллярной гемангиомы: а — повышенный кровоток в области очага (задняя проекция); б — повышенное накопление меченых эритроцитов в области очага (корональный срез задних отделов правой доли печени).

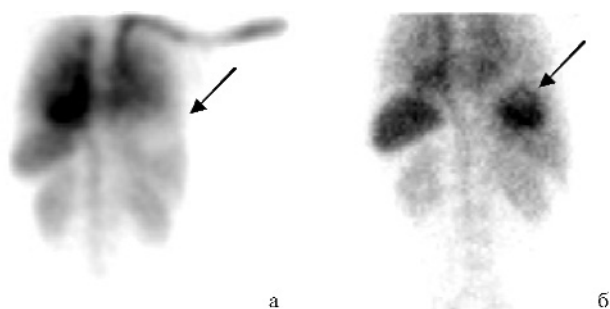


Рис.2. Сцинтиграфическое изображение венозной гемангиомы: а — пониженный кровоток в области очага (задняя проекция); б — повышенное накопление меченых эритроцитов в области очага (планарное изображение в задней проекции).

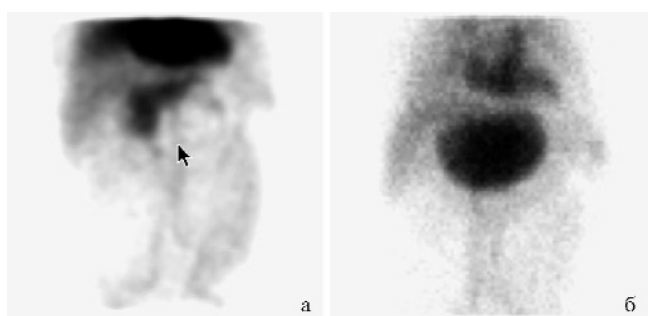


Рис.3 Сцинтиграфическое изображение смешанной гемангиомы: а — участки повышенного и пониженного кровотока в проекции крупного очага в левой доле печени; б — повышенное накопление меченых эритроцитов в области очага.

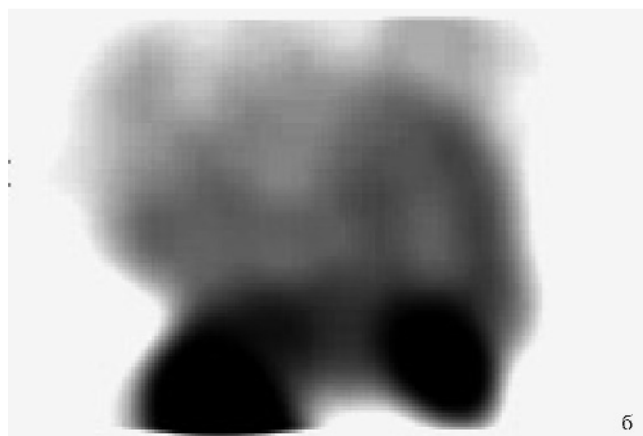
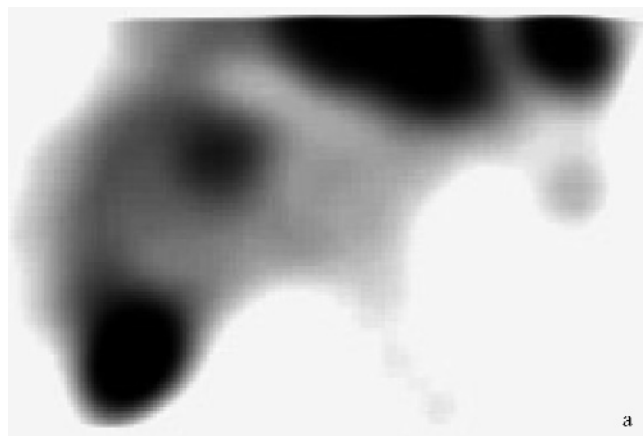


Рис.4. Визуализация желчного пузыря на корональном (а) и сагитальном (б) срезах.

Таким образом, выявленные при сцинтиграфическом исследовании гемангиомы имели различные характеристики артерио-капиллярного кровотока, что, по нашему мнению, объясняется различием типов этих сосудистых опухолей. Отсутствие кровотока в гемангиоме в первую минуту после введения радиоактивной метки свидетельствует о венозном типе опухоли. Повышенный кровоток в ангиофазе исследования по всей площади очага в печени характерен для капиллярной гемангиомы. Сочетание участков повышенного и пониженного кровотока отражает смешанный характер гемангиомы (венозно-капиллярный тип). Результаты сопоставления представлены в табл. 5.

На рис. 1, 2, 3 приведены сцинтиграфические изображения различных типов гемангиом.

При интерпретации результатов отсроченного сцинтиграфического исследования возникает целый ряд проблем, связанных с накоплением радиоактивной метки в органах, расположенных вблизи печени,

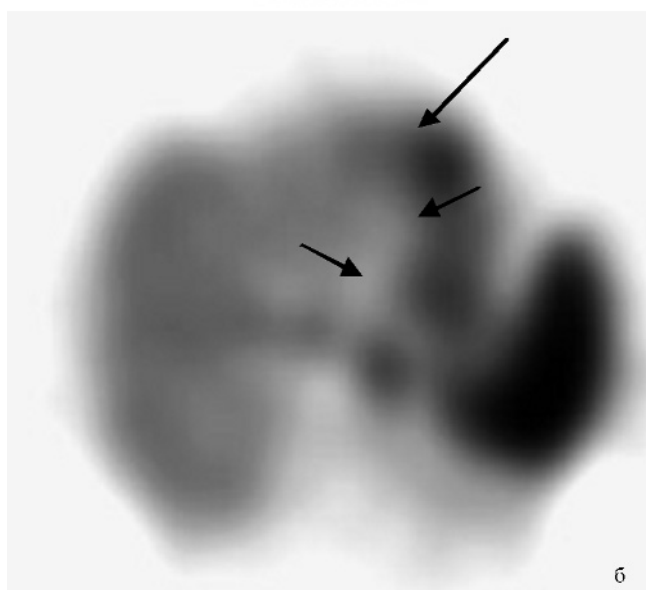


Рис. 5. Капиллярная гемангиома левой доли печени (повышенный кровоток в ангиофазе — а), изображение которой (длинная стрелка) на трансаксиальном срезе (б) сливается с изображением желудка (короткие стрелки)

изображение которых затрудняет оценку скintiграфической картины. Это касается прежде всего визуализации желчного пузыря и желудка. Изображение желчного пузыря отмечалось у 14 исследованных пациентов. Поэтому четкое знание топоки скintiграфического изображения желчного пузыря позволило избежать ложноположительных результатов. Этот редко встречающийся артефакт особенно затрудняет оценку очагов, расположенных в V сегменте печени. На рис. 4 представлено изображение коронального и сагитального срезов томографического исследования, иллюстрирующих визуализацию желчного пузыря.

Что касается визуализации желудка, то этот факт является следствием погрешности при мечении эритроцитов методом *in vivo*. Дело в том, что в крови пациентов после окончания процедуры мечения может оставаться некоторое количество свободного ^{99m}Tc -пертехнетата, не связавшегося с эритроцитами, что и обуславливает получение изображения желудка. Почти у трети исследованных нами больных наблюдалось это явление. Визуализация желудка значительно затрудняет интерпретацию очагов в левой доле печени. В некоторых наблюдениях изображение небольших гемангиом левой доли печени сливалось с изображением желудка на всех трех видах томографических срезов, и констатировать наличие капиллярных гемангиом позволяли только данные ангиоскintiграфии (рис. 5).

Доброкачественные опухоли печени не визуализировались при отсроченных скintiграфических исследованиях. Злокачественные новообразования и крупные метастазы, как правило, представлялись на ОФЭКТ-изображениях очагами пониженного накопления (вплоть до полного отсутствия) МЭ за счет деструкции печеночной паренхимы (рис. 6).

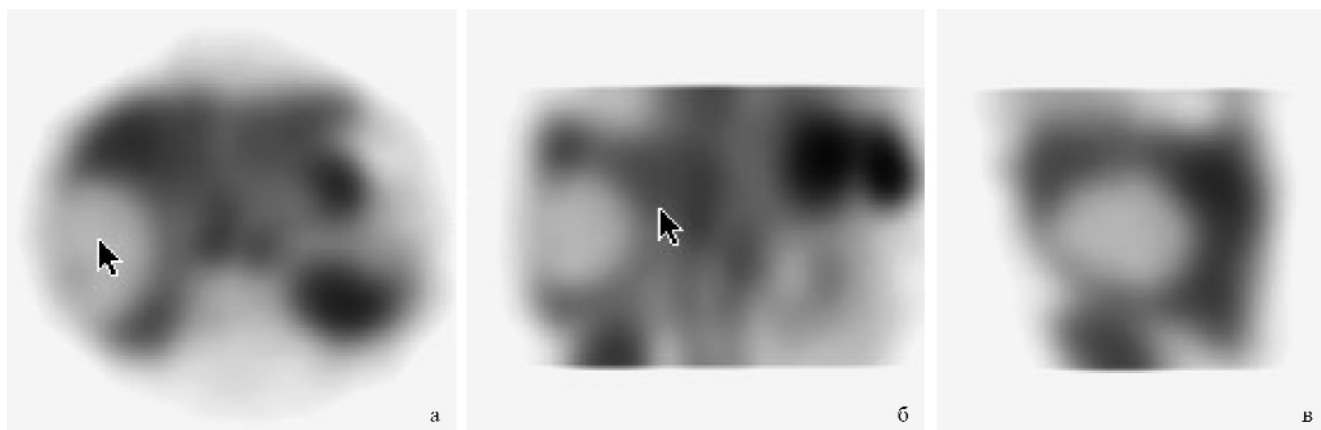


Рис. 6. Пониженное накопление меченых эритроцитов на трансаксиальных (а), корональных (б) и сагитальных (в) срезах соответственно очагу деструкции печеночной паренхимы у больного раком правой доли печени.

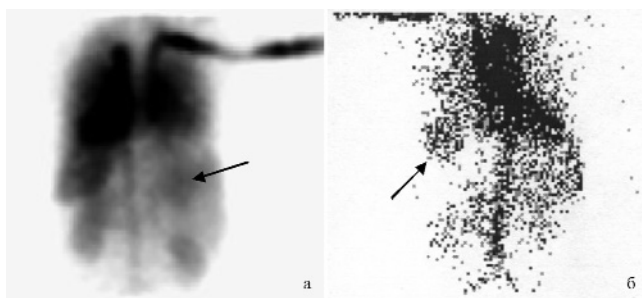


Рис. 7. Хорошо васкуляризованный рак правой доли печени (а — задняя проекция) и метастаз карциноида в правую долю печени (б — передняя проекция)

Результаты анализа динамического ангиосцинтиграфического исследования злокачественных опухолей печени и метастазов показали, что в некоторых наблюдениях при печеночно-клеточном раке печени и гиперваскуляризованных метастазах (в частности, карциноида) отмечался повышенный артерио-капиллярный кровоток (рис. 7).

Таким образом, в результате сопоставления данных изучения кровотока в очагах печени с ОФЭКТ-картиной, полученной при отсроченных исследованиях, была выработана радионуклидная семиотика различных типов гемангиом печени, в частности венозных, капиллярных и смешанных. Кроме того, по результатам радионуклидного исследования печени с МЭ можно дифференцировать доброкачественные (помимо гемангиом) и злокачественные (первичные и вторичные) опухоли печени. Доброкачественные опухоли (узловая гиперплазия, печеночно-клеточная аденома, узловая форма жировой дистрофии печени), в отличие от рака печени и крупных метастазов, никогда не дают очагов деструкции паренхимы печени. По результатам динамической ангиосцинтиграфии можно судить о степени васкуляризации злокачественных опухолей печени и крупных метастазов в печень.

Оценка чувствительности, специфичности и точности радионуклидного исследования с мечеными эритроцитами в дифференциальной диагностике гемангиом печени

У 445 больных в результате комплексного обследования было выявлено 984 очага в печени. Результаты радионуклидного исследования с МЭ при дифференциальной диагностике очагового поражения печени представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты радионуклидного метода дифференциальной диагностики гемангиом печени

Результат исследования	Количество
Истинноположительный	431
Ложноположительный	2
Истинноотрицательный	454
Ложноотрицательный	97

За истинноположительный результат принимался случай правильной диагностики гемангиомы печени. Ложноположительный результат подразумевал ситуацию, когда за гемангиому был принят очаг другой этиологии. Мы наблюдали два таких случая: за гемангиому были приняты гемангиосаркома печени (рис. 8) и рак печени. Истинно-отрицательный результат — случай, когда диагноз гемангиомы был правильно отвергнут. Ложно-отрицательный результат означал ситуацию, когда гемангиома не была диагностирована при ее наличии. Все ложно-отрицательные результаты относятся к гемангиомам размером менее 2,0 см.

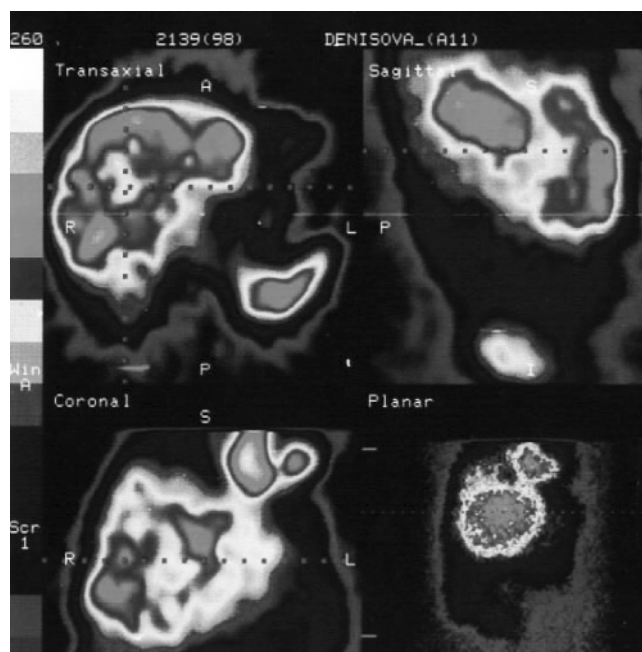


Рис. 8. Гемангиосаркома печени, имеющая сходную скинтиграфическую картину с гемангиомой

Таким образом, чувствительность радионуклидного исследования с МЭ при дифференциальной диагностике гемангиом составила 82 %, специфичность — 99 %, точность — 90 %.

Обсуждение

Радионуклидная диагностика была одним из ведущих методов исследования печени до применения КТ и МРТ [1], а в качестве скрининг-метода уступила УЗТ в связи с низкой разрешающей способностью (возможность выявления очагов размером только более 2 см) и низкой специфичностью традиционной скинтиграфии печени с мечеными коллоидами [24]. Однако с разработкой и внедрением методики ОФЭКТ с МЭ значительно повысились возможности применения радионуклидного метода для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

Методика основана на визуализации меченого пула крови. После мечения эритроцитов на скинтиграммах получают изображение структур, содержащих достаточный объем крови: сердца, крупных сосудов, селезенки, — в том числе гемангиом печени. Существует два способа мечения эритроцитов: *in vivo* и *in vitro*. Первый способ осуществляется путем двух последовательных внутривенных введений: сначала вводится растворенный в физиологическом растворе один из наборов для генератора ^{99m}Tc , а затем через 15–20 мин вводится ^{99m}Tc -пертехнетат, который практически сразу метит эритроциты крови. Комплекс “метка–эритроцит” стабилен в течение 4–5 часов. Соответствующий набор должен содержать максимально возможное количество солей олова, поскольку эти химические соединения играют важную роль в подготовке поверхности эритроцитов для мечения ^{99m}Tc [23]. В нашем исследовании использовался отечественный набор к генератору ^{99m}Tc Пирфотех, который в наибольшей степени удовлетворяет вышеперечисленным требованиям. Второй способ более трудоемкий и заключается в заборе крови у пациента, ее мечения с использованием специальных наборов и реинфузии гепаринизированной меченой крови [21]. При этом *in vitro* способ полностью обеспечивает отсутствие свободного ^{99m}Tc -пертехнетата в кровяном русле и тем самым исключает нежелательную визуализацию желудка при скинтиграфии печени. Действительно, в нашем наблюдении у одной трети пациентов отмечалась визуализация желудка, что затрудняло интерпретацию состояния левой доли печени при анализе скинтиграмм. Однако первый способ мечения эритроцитов проще и доступнее, поскольку в настоящее время не имеется специаль-

ных отечественных наборов для *in vitro* мечения эритроцитов.

Процедура скинтиграфической визуализации состоит из двух этапов. На первом этапе выполняется динамическая радионуклидная ангиография, которая заключается в быстром последовательном сборе скинтиграмм с интервалом в 1–3 с в течение 1–2 мин непосредственно после болюсного введения радиоактивной метки. На втором этапе производится “отсроченная” скинтиграфическая визуализация [19]. Результаты радионуклидной ангиографии отражают динамику кровообращения в области исследуемых очагов в печени. Типичная кавернозная гемангиома с венозным кровоснабжением скинтиграфически визуализируется на этой фазе исследования как зона с пониженным накоплением РФП на фоне неизменной паренхимы печени [18]. Однако в литературе описываются отдельные случаи визуализации морфологически подтвержденных гемангиом в фазе артерио-капиллярного кровоснабжения [16, 22]. Как правило, на этапах “раннего”, а затем “отсроченного” исследований (венозная фаза) происходит прогрессивное усиление кровенаполнения очага и на скинтиграммах гемангиомы визуализируются как очаги повышенного накопления РФП. Такое сочетание “холодной” зоны в ангиофазе и “горячей” зоны при “отсроченном” исследовании является классическим скинтиграфическим проявлением кавернозной гемангиомы печени [19].

Широко обсуждается вопрос об оптимальном времени “отсроченного” исследования. Большинство авторов пришло к заключению, что для достоверной визуализации всех гемангиом достаточно одного часа [11, 18]. По нашим данным, статическое “отсроченное” исследование может быть выполнено уже через 30 мин. Статические исследования возможно выполнять как в режиме полипозиционной скинтиграфии, так и посредством ОФЭКТ. Однако чувствительность полипозиционной скинтиграфии в выявлении гемангиом печени, по данным разных авторов, колеблется от 58 % до 75 % [7, 10, 20]. Минимальный размер гемангиомы печени, выявляемой этой методикой, составляет 2,5–3,0 см [6]. С внедрением в клиническую практику ОФЭКТ значительно расширились возможности и увеличилась чувствительность исследований с МЭ [10]. Размеры очагов, доступных для выявления при этой методике, сократились до 1,5–2,0 см, а чувствительность достигла 90 % [19]. Применение эмиссионных томографов с высоким разрешением позволяет достичь чувствительности 100 % при размерах очага 1,4 см [20]. Минимальный размер очага, который возможно визуализировать при скинтиграфии с МЭ, зависит от его локализации

[19]. По нашим данным, очаги, расположенные в периферических отделах печени, выявляются при размерах 1,5 см и выше. Напротив, гемангиомы, находящиеся в глубине паренхимы печени вблизи крупных сосудов, а также в левой доле печени рядом с сердцем, могут быть четко визуализированы при размере, превышающем 2,0–2,5 см.

Важную роль в повышении эффективности ОФЭКТ играет модернизация программного обеспечения систем компьютерной обработки результатов исследования. По данным Krause Th. с соавторами, наилучшая интерпретация достигается на системах, позволяющих воспроизводить динамический трехпроекционный анализ томографических срезов [14]. Именно такой способ интерпретации томограмм использовался в нашем исследовании.

Основным достоинством сцинтиграфии печени с МЭ является высокая специфичность (90 %–100 %) при дифференциальной диагностике гемангиом [19]. Ложноположительные результаты могут встречаться при исследовании гемангиосаркомы (редкая опухоль печени, имеющая абсолютно идентичную с гемангиомой сцинтиграфическую картину), атипичных гипervasкулярных метастазов (рака толстой кишки, карциноида), атипичных аденом печени (с расширенными синусоидами), некоторых типов печеночно-клеточного рака (пелиодный тип) [4, 9, 13, 17, 12]. Сцинтиграфия печени с МЭ является высоко специфичным методом дифференциальной диагностики гемангиом и печеночно-клеточного рака [15]. В нашем исследовании подтверждена высокая эффективность этого метода при дифференциальной диагностике очаговых поражений печени, особенно его 99-типроцентная специфичность (был получен только один ложноположительный результат при исследовании гемангиосаркомы печени).

Заключение

Радионуклидное исследование печени с мечеными эритроцитами как высокоэффективный, доступный и недорогостоящий метод, может быть смело рекомендовано для широкого клинического внедрения в практику комплексной дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Габуния Р.И., Зубовский Л.Г. Эмиссионная компьютерная томография в диагностике очаговых поражений печени. // Мед. радиол., 1985, **30**, № 5, С. 57–61.

2. Гранов А.М., Полысалов В.Н. Гемангиомы печени. — СПб.: Гиппократ, 1999, 176 с.
3. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени. // Вестн. Российского онкол. научн. центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2004, № 1–2, С. 68–72.
4. Ali A., Berg R, Fordman E.W. False-positive hepatic blood pool SPECT study for hepatic hemangioma. // Clin. Nucl. Med., 1994, **19**, No. 8, P. 687–688.
5. Bree R.L., Schwab R.E., Glazer G.M., Fink-Bennett D. The varied appearances of hepatic cavernous hemangiomas with sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and scintigraphy. // RadioGraphics, 1987, **7**, No. 6, P. 1153–1175.
6. Brodsky R.I., Friedman A.C., Maurer A.H. et al. Hepatic cavernous hemangioma: diagnosis with ^{99m}Tc-labeled red cells and single-photon emission CT. // A. J. R., 1987, **148**, No. 1, P. 125–129.
7. Brunetti J.C., Heertum R.L., Cooperman A.M. et al. The value of SPECT imaging in the diagnosis of hepatic hemangioma. // Clin. Nucl. Med., 1988, **13**, No. 11, P. 800–804.
8. El-Desouki M., Mohamadiyeh M., Al-Rashed R. et al. Features of hepatic cavernous hemangioma on planar and SPECT Tc-99m-labeled red blood cell scintigraphy. // Clin. Nucl. Med., 1999, **24**, P. 583–589.
9. Farlow D.C., Little J.M., Gruenewald S.M. et al. A case of metastatic malignancy masquerading as a hepatic hemangioma on labeled red blood cell scintigraphy. // J. Nucl. Med., 1993, **34**, P. 1172–1174.
10. Guze B.H., Hawkins R.A. Utility of the SPECT Tc-99m labeled RBC blood pool scan in the detection of hemangiomas. // Clin. Nucl. Med., 1989, **14**, P. 817–818.
11. Hanelin L.G., Lee M.E. The evaluation of hepatic hemangiomas: contribution of SPECT imaging. // J. Nucl. Med., 1986, **27**, No. 6, P. 925.
12. Intenzo C., Park C., Walker M et al. Hepatic angiosarcoma mimicking cavernous hemangioma. // Clin. Nucl. Med., 1995, **20**, No. 4, P. 375.
13. Ji E.-K., Ryu J.-S., Kang G.H. et al. Pelioid-type hepatocellular carcinoma masquerading as a hepatic hemangioma on technetium-99m red blood cell scintigraphy. // Clin. Nucl. Med., 2001, **26**, No. 1, P. 33–35.
14. Krause T., Hauenstein K., Studier-Fischer B. et al. Improved evaluation of technetium-99m-red blood cell

- SPECT in hemangioma of the liver. // J. Nucl. Med., 1993, **34**, P. 375–380.
15. *Kudo M., Ikekudo K., Yamamoto K. et al.* Distinction between hemangioma of the liver and hepatocellular carcinoma: value of labeled RBC-SPECT scanning. // A. J. R., 1989, **152**, P. 977–983.
 16. *Lacros G., Farlow D.C., Gruenewald S.M. et al.* Atypical appearance of an hepatic hemangioma with technetium-99m red blood cell scintigraphy. // J. Nucl. Med., 1989, **30**, No. 11, P. 1885–1888.
 17. *Lim S.T., Sohn M.H., Kwak J.Y. et al.* Multiple hepatic adenomas: Tc-99m RBC liver SPECT findings with pathologic correlation. // Clin. Nucl. Med., 2002, **27**, No. 4, P. 270–274.
 18. *Mastrovic Z., Petrovic R., Ivancevic V. et al.* Hepatic hemangioma diagnosis rationalization by means of perfusion, planar scintigrams and ECT. // Period. Biol., 1990, **91**, No. 4, P. 495–496.
 19. *Middleton M.L.* Scintigraphic evaluation of hepatic mass lesions: emphasis on hemangioma detection. // Semin. Nucl. Med., 1996, **26**, No. 1, P. 4–15.
 20. *Moon D.H., Lee M.H., Yang S.K. et al.* Diagnosis of hepatic hemangioma (HH) with triple head (3H) high resolution SPECT. // J. Nucl. Med., 1992, **33**, No. 5, Suppl., P. 918.
 21. *Patrick Sh.T., Glowniak J.V., Turner F.E. et al.* Comparison of in vitro RBC labeling with the ultra TagR RBC kit versus in vivo labeling. // J. Nucl. Med., 1991, **32**, No. 2, P. 242–244.
 22. *Prakash R.* Increased vascularity in hepatic hemangiomas unusual pattern on Tc-99m RBC scintigraphy. // Clin. Nucl. Med., 1994, **19**, No. 10, P. 1025–1028.
 23. *Seldin D., Shlomoh Simchon, Kung-Ming Jan et al.* Dependence of technetium-99m red blood cell labeling efficiency on red cell surface charge. // J. Nucl. Med., 1988, **29**, P. 1710–1713.
 24. *Wernecke K., Vassallo P., Bick U.* The distinction between benign and malignant liver tumors on sonography. Value of a hypoechoic halo. // Am. J. Roentgenol., 1992, **159**, P. 1005–1009.

Поступила 17.10.2007

**С.И. Ткачев, М.Д. Алиев, В.В. Глебовская, С.П. Ярмоненко,
А.А. Вайнсон, С.М. Иванов, О.П. Трофимова, Р.М. Карапетян,
Р.А. Гутник, А.Ю. Бохян**

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ ДЕСМОИДНЫХ ФИБРОМ: ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ

**S.I. Tkachev, M.D. Aliev, V.V. Glebovskaya, S.P. Yarmonenko,
A.A. Vainson, S.M. Ivanov, O.P. Trofimova, R.M. Karapetyan,
R.A. Gutnik, A.Yu. Bokhyan**

Thermoradiotherapy of Desmoid Fibromas: 10-year Experience

РЕФЕРАТ

Цель: Проследить отдаленные результаты термордио- и радиотерапии десмоидных фибром.

Материал и методы: Лечение прошли 83 больных экстраабдоминальным десмоидом, 64 из них прошли курс термордиотерапии, а 19 — только лучевой терапии. В обоих случаях СОД составила 60–68 Гр. 57 пациентов наблюдались более десяти лет.

Результаты: У больных, прослеженных на протяжении более чем десяти лет, показатели безрецидивного течения болезни достоверно выше после термордиотерапии (соответственно 74,4 % и 28,6 % больных), а продолженного роста и/или рецидивирования заболевания — после одной лучевой терапии (соответственно 9,3 % и 57,1 %). Температура, достигаемая в опухоли при гипертермии, также оказалась важным фактором прогноза безрецидивного течения заболевания.

Выводы: Термолучевое лечение больных с фибромами имеет несомненные преимущества перед чисто лучевым лечением, и этот метод заслуживает дальнейшего совершенствования.

Ключевые слова: *экстраабдоминальный десмоид, лучевая терапия, термордиотерапия, гипертермия*

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the long termed results of thermoradio- and radiotherapy of desmoid fibromatosis.

Material and methods: Among 83 patients 64 have been treated by thermoradiotherapy and 19 — by radiotherapy alone. 57 patients are followed up 10 or more years.

Results: 74.4 % of patients followed up 10 or more years were without recurrent tumor after thermoradiotherapy, while after radiotherapy there were 28.6 % of such cases. The growth of tumor or its recurrence was registered, in contrary, among 9.3 % and 57.1 % patients, correspondingly. The temperature, reached during hyperthermia, also turned out to be a determining success factor of treatment.

Conclusion: Thermoradiotherapy of desmoid fibromatosis has advantage in outcome in comparison with radiotherapy alone, and this method deserve further development.

Key words: *aggressive fibromatoses, radiation therapy, thermoradiotherapy, hyperthermia*

роста и склонности к многократным рецидивам после хирургического лечения они более соответствуют злокачественным опухолям [1, 3, 7]. По последней гистологической классификации опухолей мягких тканей, принятой ВОЗ в 2002 г., десмоидные фибромы относятся к промежуточным опухолям мягких тканей, обладающим местнодеструктирующим, но не метастазирующим ростом.

Клинические особенности ДО делают необходимым не только их непосредственное излечение, но, что не менее важно, обеспечение высокого качества жизни пациента и длительного безрецидивного течения даже не полностью излеченного заболевания [1, 6, 7, 10].

В последние три десятилетия ДО мягких тканей встречаются все чаще, что делает актуальным их изучение и поиски оптимизации лечения.

Учитывая инфильтративный рост этих опухолей, их склонность к частому рецидивированию и невозможность полного хирургического удаления, некоторые авторы считают правомерными только лучевой или лучевой и лекарственный методы лечения [2, 8, 9, 10].

Нашими клиническими исследованиями установлено, что результаты лучевого лечения существенно улучшаются при сочетании его с гипертермическим воздействием. Локальное прогревание длительностью 60 мин в диапазоне 41–45°C повреждает непосредственно опухолевые клетки и одновременно оказывает радиосенсибилизирующее действие, причем противоопухолевый эффект увеличивается с ростом температуры и продолжительности нагрева [3, 4].

Материалы и методы

Подведены итоги лечения 83 больных с экстраабдоминальными ДО, из которых 64 (77,1 %) получали терморадикотерапию (основная группа), а 19 (22,9 %) – только лучевую терапию (контрольная группа).

Дистанционную лучевую терапию как в основной, так и в контрольной группе пациентов выполняли на линейных ускорителях Philips-SL20, Clinac-2100C, Primus с максимальной энергией фотонов 6/18 МэВ и энергией электронов 4–21 МэВ, Philips-SL75-5 с энергией фотонов 6 МэВ.

Методика лучевой терапии заключалась в ежедневном мелкофракционном облучении с РОД 2 Гр пять раз в неделю. Локальную электромагнитную гипертермию выполняли с минимально возможным промежутком времени перед облучением (в понедельник и четверг или во вторник и пятницу с интервалом 72–96 часов). Длительность гипертермии составляла 60–90 минут, температуру в опухоли подерживали на уровне 41–45°C.

Контроль температуры в опухоли и в окружающих нормальных тканях осуществляли с помощью игольчатых термодатчиков (длина 150 мм, диаметр 1,0–1,2 мм) с микродиодом на конце. Для исключения перегрева термодатчиков и искажения измеряемой температуры их вводили строго перпендикулярно вектору электрического поля излучения. Активная зона нагрева антенн-излучателей на 1–3 см перекрывала определяемые границы новообразования. Нагреванию подвергали первичную опухоль на аппаратах: ЯХТА-3, ЯХТА-4 или ЯХТА-5 в зависимости от глубины залегания опухоли.

СОД на первом этапе составляла 40 Гр. В объеме облучения включали всю пораженную мышцу и сухожилие. Перерыв между первым и вторым этапами облучения составлял четыре недели. На втором этапе объем облучения последовательно уменьшали до размера выявленной десмоидной опухоли. Общая доза за оба этапа достигала 60–68 Гр. Количество сеансов гипертермии за оба этапа составило от 8 до 14. Длительность всего курса облучения с учетом перерыва составила 2,5–3 месяца. Первую оценку эффективности лучевого и термолучевого лечения проводили сразу после окончания облучения или сочетанного термического и радиационного воздействия.

Из общего числа 83 пациентов лишь 43 в основной группе и 14 в контрольной проходили регулярное обследование в поликлинике РОНЦ и прослежены после окончания лечения в течение десяти и более лет. Остальные пациенты либо выбыли из-под контроля поликлиники, либо пока еще состоят под наблюдением меньше десяти лет.

Результаты и обсуждение

Результаты наблюдения показывают, что ДО регрессируют медленно, в течение многих лет после облучения. Представленные в табл. 1 показатели частоты полной регрессии через десять лет после окончания терапии оказались выше для больных, получивших терморадикотерапию, чем для получавших только лучевую терапию (74,4 % и 28,6 % соответственно). Продолженный рост и рецидивы заболевания, напротив, чаще встречаются среди больных, получивших лучевую терапию, а не терморадикотерапию (57,1 % и 9,3 % соответственно).

В основной группе полная регрессия опухоли к десяти годам после окончания терморадикотерапии наблюдалась у 32 человек (74,4 %), а в контрольной группе показатели полной регрессии опухоли практически не изменились в период от года до десяти лет после окончания лучевого лечения и составили 28,6 %.

Таблица 1

**Результаты лучевого и термолучевого лечения
через 10 лет после окончания лечения**

Эффективность лечения	Терморadiотерапия (основная группа)		Лучевая терапия (контрольная группа)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Полная регрессия	32	74,4	4	28,6
Частичная регрессия	3	7,0	2	14,3
Стабилизация роста	4	9,3	—	—
Продолженный рост	4	9,3	6	42,8
Рецидив	—	—	2	14,3
Всего больных	43	100	14	100

Таблица 2

**Динамика изменения объема опухоли после терморadiотерапии
при температуре в опухоли 42,1–45°C**

Эффективность лечения	1 год		3 года		5 лет	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Полная регрессия	12	32,4	24	64,9	33	89,2
Частичная регрессия	14	37,8	8	21,6	3	8,1
Стабилизация роста	11	29,8	5	13,5	1	2,7
Продолженный рост	—	—	—	—	—	—
Рецидив	—	—	—	—	—	—
Всего больных	37	100	37	100	37	100

Таблица 3

**Динамика изменения объема опухоли после терморadiотерапии
при температуре в опухоли 41–42°C**

Эффективность лечения	1 год		3 года		5 лет	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Полная регрессия	2	16,7	2	16,7	2	16,7
Частичная регрессия	4	33,3	6	50,0	3	25,0
Стабилизация роста	5	41,7	2	16,7	4	33,3
Продолженный рост	1	8,3	2	16,7	3	25,0
Рецидив	—	—	—	—	—	—
Всего больных	12	100	12	100	12	100

Изучено влияние температуры в ДО во время гипертермии на эффективность терморadiотерапии у 49 больных, прослеженных в течение пяти и более лет после лечения. Оказалось, что среди больных, у которых температуру в опухоли удавалось поддерживать на уровне 42,1–45°C, показатели безрецидивного течения к пятому году наблюдения были наиболее высокими и составили 89,2 % (табл. 2). Те же показатели в случаях, когда температура в опухоли достигла только 41–42°C, составили 16,7 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Продолженный рост ДО зафиксирован после окончания терморadiотерапии только у трех (25,0 %)

больных с температурой в опухоли при гипертермии 41–42°C. Таким образом, показатели полной регрессии опухоли через пять лет после окончания терморadiотерапии увеличиваются с возрастанием температуры в опухоли с 16,7 % при 41–42°C до 89,2 % при 42,1–45°C.

Не было установлено связи величины ДО в основной и контрольной группах с частотой полной регрессии. Через пять лет после окончания терморadiотерапии показатели полной регрессии ДО размером до 5 см, от 5 до 10 см и более 10 см достоверно не различались и колебались от 68,4 % до 75,0 %.

Заключение

Сравнительный анализ показателей продолжительности жизни без рецидивов, основанный на десятилетнем опыте наблюдения за пациентами, показал достоверное преимущество терморадииотерапии в лечении больных агрессивным фиброматозом по сравнению с одним лучевым методом — частота полной регрессии составила 74,4 % и 28,6 % соответственно ($p < 0,05$). Отсутствие рецидивов и низкие показатели продолженного роста опухоли — 9,3 % после терморадииотерапии по сравнению с лучевым методом лечения (частота рецидивов — 14,3 %; продолженный рост — 42,8 %) указывает на выраженный радиомодифицирующий эффект локальной гипертермии и на целесообразность совершенствования термолучевого метода лечения больных с экстраабдоминальными десмоидными опухолями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1993.
2. Морозова С.В. Разработка консервативных методов лечения десмоидных фибром. Дис. канд. мед. наук, М., 2004.
3. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований. Дис. докт.мед.наук, М., 1994.
4. Ярмоненко С.П. Терморадииотерапия рака: состояние, проблемы, перспективы. // Мед. радиология, 1987, **32**, №2, С. 10–19.
5. Arket J.C., Bossen E.N., Halperin E.S. The management of desmoid tumors. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993, **26**, P. 851–858.
6. Ballo M.T., Zagars G.K., Pollack A. et al. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. // J. Clin. Oncol., 1999, **17**, P. 158–167.
7. Bondiau P.Y. et al. Recurrent desmoid tumors on a gortex patch. // Radiother. Oncol., 2002, **63**, P. 355–356.
8. Stockdale A.D., Cassoni A.M., Coe M.E. et al. Radiotherapy and conservative surgery in the management of musculo-aponeurotic fibromatosis. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1988, **15**, P. 851–857.
9. Storm F.K., Elashoff R. H., Baker H. W., Scanlon E.F. Thermal dose—response of magnetic-induction thermoradииотерапия. // J. Surgical. Oncol., 1988, **39**, P. 79–83.
10. Thomas E., Merchant D.O. Long-term results with radiation therapy for pediatric desmoid tumors. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, **47**, P. 1267–1271.

Поступила 25.09.07

Л.Я. Клеппер

**СИНТЕЗИРОВАННАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ
ПЛАНИРОВАНИЯ МУЛЬТИФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

**Сообщение 2. Анализ математических моделей
мультифракционированного облучения**

L.Ya. Klepper

**Synthesized Mathematical Model for Planning the Multifractionation
Radiotherapy.**

**The message 2. The analysis of mathematical models of
multifractionation irradiations**

РЕФЕРАТ

Цель исследования: Анализ свойств математических моделей, предназначенных для расчета толерантных доз при равномерном и неравномерном мультифракционированном (МФ) облучении органов и тканей.

Материал и методы: На основе формализма, описанного в работе H.D. Thames, J.H. Hendry (1987), созданы математические модели для расчета толерантных доз при неравномерных МФ облучениях органов и тканей два и три раза в сутки (IRI2 и IRI3 модели).

Результаты и выводы: Проведен анализ и описаны свойства IRI2- и IRI3-моделей МФ облучения тканей. Сравниваются функциональные возможности IRI2-моделей и феноменологической модели (ФМ) для расчета толерантных доз при МФ облучениях органов и тканей два раза в сутки. Приведены графики зависимости толерантных доз от разовых доз МФ облучения кожи, полученные с помощью IRI2- и ФМ-моделей.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиобиология, вероятность возникновения лучевого осложнения, математическое моделирование, MLQ-модель, кожа

ABSTRACT

The purpose: The analysis of properties of the mathematical models intended for calculation of tolerant doses at uniform and non-uniform multifractionation (MF) irradiation of tissues.

Material and methods: On the basis of a formalism described H.D. Thames and J.H. Hendry (1987), mathematical models for calculation of tolerant doses are created at non-uniform MF irradiations of tissues two and three once a day (IRI2 and IRI3 models).

Results and conclusions: Properties IRI2- and IRI3-models MF irradiation of tissues are described. Comparative analysis IRI2-model and phenomenological model (PM) for calculation of tolerant doses is given at MF irradiations of tissues two times per day. Graphs of tolerant doses dependence are resulted at MF an irradiation the skin received with IRI2-model and PM-model.

Keywords: radiation therapy, radiobiology, tissues complication probability, mathematical modeling, MLQ-model, MIR-model, skin

Введение

Для уменьшения объема статьи в ней используются следующие сокращения часто повторяющихся выражений:

ММ — математическая модель, результат математического моделирования;

ВЛО, ВОЛО — вероятность возникновения и вероятность отсутствия лучевого осложнения в органе или ткани;

МФ — мультифракционирование, метод фракционирования дозы во времени с неполным восстановлением клеток ткани от сублетальных лучевых повреждений; мультифракционированное (облучение);

ЛТ — лучевая терапия;

ТД — суммарная толерантная доза;

ФД — фракционирование дозы во времени;

LQ — линейно-квадратичная модель для расчета толерантных доз при традиционных схемах фракционирования дозы (одно облучение в сутки);

IR — (incomplete repair, regular radiation) — математическая модель для расчета толерантных доз при равномерном облучении клеток ткани с неполным восстановлением клеток ткани от сублетальных повреждений;

IRI (incomplete repair, irregular radiation) — ММ для расчета толерантных доз при неравномерном МФ

облучении ткани с неполным восстановлением клеток от сублетальных повреждений (IRI2, IRI3 – два и три облучения в сутки);

MLQ – синтезированная математическая модель (LQ-модель + модель для расчета ВЛО).

ФМ – феноменологическая модель для расчета ТД при МФ облучении тканей.

ТД для органов и тканей организма являются обобщением коллективного опыта ЛТ злокачественных опухолей и играют важную роль в планировании лучевого лечения. Современный этап развития радиологии тесно связан с созданием ММ, которые описывают ТД для произвольных схем ФД и вероятности возникновения ВЛО в органах и тканях при фиксированных (стандартных) схемах ФД. Принято считать, что ТД приводят к ВЛО=5 %. Применение ВЛО в планировании ЛТ позволяет обобщить понятие ТД. Любые значения дозы в ткани можно называть толерантными, но при этом следует добавлять значения (уровни) ВЛО, к которым эти дозы приводят. Традиционная ТД соответствует ВЛО=5 %.

Актуальной проблемой современной ЛТ является создание синтезированных (обобщенных) ММ. Их формируют путем синтеза ММ, которые описывают ВЛО в органах и тканях для произвольных объемов и фиксированного метода ФД, с ММ, которые описывают эквивалентные по значениям ВЛО методы ФД во времени. Синтезированные ММ позволяют описывать ВЛО для произвольных объемов облученных органов и тканей и схем ФД. Судя по данным литературы, этой проблеме пока посвящены только наши работы [1–10].

В настоящее время существуют различные методы ФД. Большой интерес радиологи проявляют к методу мультифракционирования дозы, когда очаг опухолевого поражения облучается два или три раза в сутки. При этом происходит неполное восстановление клеток опухолевых и нормальных тканей от сублетальных радиационных повреждений. Предполагается, что при выборе МФ облучения эффективность ЛТ может быть повышена, т.к. толерантность ложа опухоли и окружающих нормальных органов и тканей не превышает, а терапевтическое воздействие излучения на опухолевую ткань увеличивается.

В предыдущем сообщении [8] мы описали синтезированные ММ, которые позволяют рассчитывать ВЛО в органах и тканях при МФ облучениях. При их создании были использованы: LQ-модель (1) (G.W. Barendsen [15]); IR- и IRI-модели для описания толерантных доз при однородном и неоднородном МФ облучении тканей (H.D. Thames, J.H. Hendry [18]); математическая модель для описания ВЛО в ткани как функции дозы и облученного объема (Л.Я. Клеппер [1–3]).

Заметим, что в монографии [18] неравномерное МФ облучение не рассматривалось. Мы распространили метод H.D. Thames, J.H. Hendry [18] на неравномерное МФ облучение тканей и получили соответствующие ММ. Процедура получения ММ равномерного и неравномерного МФ облучения тканей приведена в работе [8].

Цель настоящей работы заключалась в анализе свойств ММ, которые могут быть использованы для описания ТД при МФ облучении органов и тканей организма два или три раза в сутки (IRI2 и IRI3 модели). На основе этих моделей нами были созданы синтезированные ММ [8].

Материал и методы

LQ-модель

Для традиционного метода ФД (одно облучение в сутки) суммарная толерантная доза может быть описана с помощью LQ-модели [15]:

$$E_{LQ} = nd(\gamma + d) = D(\gamma + d), \quad (1)$$

где n – число сеансов облучения; D, d – ТД и разовая доза; $\alpha, \beta, \gamma = \alpha/\beta$ – параметры LQ-модели; E_{LQ} – параметр, зависящий от вида ткани и характеризующий толерантный уровень облучения ткани.

Свойства LQ модели. Barendsen [15] для описания ТД предложил использовать LQ-функцию:

$$q(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2), \quad (2)$$

где $q(d)$ – вероятность выживания клетки после облучения дозой d ; α, β – параметры модели. Предполагалось, что облучение популяции клеток происходит с такими интервалами между сеансами ЛТ, что происходит полное восстановление клеток от сублетальных повреждений, а общая длительность ЛТ такова, что репопуляцией клеток можно пренебречь. Поскольку ТД характеризует тканевой эффект облучения, следует предположить, что для каждой ткани существует относительное предельное число клеток Q_{LQ} , соответствующее заданному значению ВЛО. Положим $E = |\ln(Q_{LQ})|$. Если относительное число выживших клеток ткани станет меньше предельного значения, резко возрастает вероятность возникновения лучевого осложнения определенного, клинически идентифицируемого типа. В результате сеансов облучения ткани с соблюдением перечисленных выше условий, будем иметь:

$$q(D, n) = q(d) \times q(d) \times \dots \times q(d) = q(d)^n = [\exp(-\alpha d - \beta d^2)]^n = \exp[n(-\alpha d - \beta d^2)] = \exp[-nd(\alpha + \beta d)] = \exp[-D(\alpha + \beta d)],$$

где $q(D, n)$ – вероятность выживания клетки после n сеансов облучения с разовой дозой d и суммарной

дозой D . Полагая $q(D,n)=Q_{LQ}$, получаем уравнение относительно радиологических параметров (n,d,D) , определяющее толерантный уровень облучения ткани. Логарифмируя левую и правую часть (3), и деля на β , получаем LQ-модель:

$$E_{LQ} = E/\beta = nd(\alpha/\beta + d) = D(\gamma + d). \quad (4)$$

Структура LQ-функции оказались удачной для описания тканевых эффектов облучения. Однако следует учитывать, что ткань представляет собой упорядоченное множество клеток, организованное в тканевую систему, в то время как популяция клеток рассматривается как свободное (или слабо связанное) “точечное” множество клеток. Следствием этого является, в частности, то, что ТД зависят от объемов облученных тканей. При создании ММ, которые описывают ТД, можно рассматривать ткань как популяцию клеток. Но после создания ММ необходимо либо модифицировать ее для учета объема облученной ткани, либо постулировать, что она может быть корректна для любого объема ткани (а priori известно, что это неверно), или что она «работает» только для фиксированного объема ткани, на который будет настроена в соответствии с используемой клинической информацией [13]. В последнем случае мы считаем, что влиянием объема на ТД можно пренебречь. Это обстоятельство мы учли в работах [1–9], а также при создании ММ МФ облучения в [8] и в настоящей работе.

Величина E_{LQ} задает предельный уровень толерантности облученной ткани. Открытым остается вопрос, должен ли этот уровень сохраняться для других ММ ФД, созданных на основе клеточной модели ткани? Мы полагаем, что в первом приближении для всех ММ ФД можно использовать один и тот же предельный уровень E_{LQ} .

Для равномерного и неравномерного МФ облучения органов и тканей толерантные дозы могут быть рассчитаны с помощью следующих моделей [12, 17, 18].

1. IR – модель. Пусть рассматривается n сеансов МФ облучения с разовой дозой d и интервалом между сеансами t часов. Тогда ММ для описания ТД МФ облучения будет иметь следующий вид [8, 18]:

$$E_{IR} = |\ln[Q(d,t,d,n)]|/\beta = D(\gamma + d) + d^2 H_n(n,\mu,t), \quad (5)$$

$$H_n(n,\mu,t) = \frac{2\theta}{1-\theta} \times \left[n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta} \right], \quad (6)$$

где $Q(d,t,d,n)$ – вероятность выживания клетки при равномерном МФ облучении; $\alpha, \beta, \gamma = \alpha/\beta$ – параметры модели, идентичные для LQ- и IR-моделей; E_{IR} – параметр, зависящий от вида ткани и характеризую-

щий толерантный уровень равномерного МФ облучения ткани. Анализ позволяет выделить следующие свойства IR модели:

Свойство 1.1. В IR-модели эффект неполной репарации связан только с β компонентой ММ, которая характеризует сублетальные повреждения клеток.

Свойство 1.2. При полном восстановлении клеток от сублетальных повреждений между сеансами облучения получим:

$$\theta(\mu,t) \rightarrow 0, H(n,\mu,t) = 0, Q(d,t,d,n) = q(d)^n. \quad (7)$$

Свойство 1.3. Если интервалы между сеансами облучения равны нулю, получаем однократное облучение дозой nd :

$$\theta(\mu,t) = 1, Q(d,0,d,n) = q(nd). \quad (8)$$

Свойство 1.4. Величина $d^2 H(n,\mu,t)$ характеризует уменьшение ТД за счет неполного восстановления клеток ткани от сублетальных повреждений. Анализ показывает, что $H_n(n,\mu,t)$ является строго убывающей функцией от t . С ростом t ТД для ткани увеличивается [8].

Рассмотрим методы неравномерного МФ облучения ткани – два (IRI2) и три (IRI3) облучения в сутки.

2. IRI2-модель. Следуя работе [18] и распространив ее на методы неравномерного МФ облучения два раза в сутки, мы получили в [8]:

$$E_{IRI2} = |\ln[Q(d_1,t,d_2,k)]|/\beta = kd_1(\gamma + d_1) + kd_2(\gamma + d_2) + 2kd_1d_2\theta = D_1(\gamma + d_1) + D_2(\gamma + d_2) + kd_1d_2\theta, \quad (9)$$

где $Q(d_1,t,d_2,k)$ – вероятность выживания клетки после неравномерного МФ облучения дозами d_1 и d_2 в сутки с интервалом между сеансами t ч; k – число активных суток МФ облучения, $n = 2k$ – число сеансов облучения; $\theta(t) = \exp(-\mu t)$ – функция, описывающая восстановление клеток от сублетальных повреждений, $\mu = 1/t_{1/2}$; $t_{1/2}$ – время полувосстановления клеток ткани от сублетальных повреждений; E_{IRI2} – постоянная для рассматриваемой ткани величина, которая характеризует толерантный уровень ее МФ облучения. В результате анализа IRI2-модели можно выделить следующие ее свойства.

Свойство 2.1. Как и в IR-модели, в IRI2-модели эффект неполной репарации связан только с β компонентой ММ, которая характеризует сублетальные повреждения клеток. ММ (9) включает в себя три слагаемых. Первое слагаемое $E_{IRI2}^1 = D_1(\gamma + d_1)$ характеризует частичное исчерпание толерантности при независимом облучении ткани с разовой дозой d_1 . Второе слагаемое, $E_{IRI2}^2 = D_2(\gamma + d_2)$ – частичное ис-

черпание толерантности при независимом облучении с разовой дозой d_2 . Третье слагаемое $E_{IRI2}^3 = 2kd_1d_2\theta$ характеризует частичное истощение толерантности за счет неполного сублетального восстановления клеток. Толерантный уровень облучения описывается уравнением:

$$E_{IRI2} = E_{IRI2}^1 + E_{IRI2}^2 + E_{IRI2}^3.$$

Свойство 2.2. Из IRI2-модели следует, что в первом приближении можно считать величину E постоянной для различных методов ФД, т.е. $E_{IRI2} = E_{IR} = E_{LQ}$. Это предположение исходит из клеточной модели ткани, на основе которой строится IRI2-модель МФ облучения. Мы уже отмечали, что это положение должно быть уточнено при помощи анализа клинической информации.

Свойство 2.3. В IRI2-модели результат неравномерного МФ облучения, то есть ТД для фиксированного значения θ , не зависит от порядка следования сеансов облучения в сутки, то есть от того, подводится ли сначала доза d_1 , а потом d_2 , или наоборот.

Свойство 2.4. Разовые дозы в сутки влияют на суммарные ТД при МФ облучении тканей. В работе [8] мы показали, что если $d_1 + d_2 = \text{const}$, то максимальная ТД будет соответствовать равным разовым дозам в сутки $d_1 = d_2 = d$. В этом случае из (9) получаем:

$$E_{IRI2} = kd(\gamma + d) + kd(\gamma + d) + 2kd^2\theta = D(\gamma + d\theta + d), \quad (10)$$

где $D = 2kd$ — суммарная толерантная доза МФ облучения.

3. IRI3-модель. Распространив результаты работы [18] на случай трех неравномерных облучений в сутки дозами d_1 , d_2 и d_3 с неравными интервалами между сеансами облучения, t_{12} и t_{23} , мы получили IRI3-модель [8]:

$$E_{IRI3} = |\ln[Q(d_1, t_{12}, d_2, t_{23}, d_3, k)]|/\beta = D_1(\gamma + d_1) + D_2(\gamma + d_2) + D_3(\gamma + d_3) + 2kd_1d_2\theta_1 + 2kd_1d_3\theta_1\theta_2 + 2kd_2d_3\theta_2, \quad (11)$$

где E_{IRI3} — постоянная для рассматриваемой ткани величина, характеризующая толерантный уровень МФ облучения. Эта ММ обладает следующими свойствами.

Свойство 3.1. Как и в IR- и IRI2-модели, в IRI3-модели эффект неполной репарации связан только с β компонентой ММ, которая характеризует сублетальные повреждения клетки. ММ (11) включает в себя шесть слагаемых. Три первых слагаемых характеризуют частичное истощение толерантности ткани при ее независимом облучении. Последующие три слагаемых характеризуют частичное истощение толерантности за счет неполного сублетального восстановления клеток с учетом разовых доз и интервалов между сеансами облучения.

Свойство 3.2. Из IRI3-модели следует, что в первом приближении можно считать:

$$E_{IRI2} = R_{IRI3} = E_{IR} = E_{LQ}.$$

Свойство 3.3. Если в IRI3-модели аннулировать любой из трех сеансов облучения, получим IRI2-модель. Положим, например, $d_2 = 0$. Тогда из (11) получим:

$$\begin{aligned} E_{IRI3} &= D_1(\gamma + d_1) + D_3(\gamma + d_3) + 2kd_1d_3\theta_1\theta_2 = \\ &= D_1(\gamma + d_1) + D_3(\gamma + d_3) + 2kd_1d_3\theta, \end{aligned} \quad (12)$$

где $\theta = \theta_1\theta_2 = \exp(-\mu t_{12})\exp(-\mu t_{23}) = \exp[-\mu(t_{12} + t_{23})]$. Таким образом, модель (11) корректно учитывает изменение числа сеансов облучения в сутки и увеличение интервала между оставшимися двумя дневными сеансами облучения.

Свойство 3.4. В IRI3-модели имеются два интервала между сеансами облучения. Поэтому порядок следования разовых дневных доз влияет на суммарную толерантную дозу МФ облучения ткани. Вопросы, связанные с поведением суммарной толерантной дозы в зависимости от разовых доз и интервалов между сеансами облучения, будут рассмотрены в наших следующих публикациях.

4. ФМ-модель (феноменологическая модель МФ облучения органов и тканей). В работе [11] для планирования методов неравномерного МФ облучения предлагается использовать ММ, которую, на наш взгляд, следует рассматривать как экстраполяцию ММ (10) для равных разовых доз в сутки на случай неравных разовых доз:

$$E_\Phi = D[\gamma + d_1h + d_2], \quad (13)$$

где E_Φ — параметр, задающий уровень толерантности ткани, $h = \theta$. Мы предлагаем называть эту ММ феноменологической, поскольку она не следует из работы [17]. ФМ-модель обладает следующими свойствами.

Свойство 4.1. Суммарная толерантная доза D в ФМ модели (13) является строго убывающей функцией d_1 , d_2 и h . Чтобы убедиться в этом, достаточно разрешить уравнение (13) относительно суммарной ТД D ,

$$D = \frac{E_\Phi}{\gamma + d_1h + d_2}. \quad (14)$$

Любое увеличение одного или всех радиологических параметров d_1 , d_2 и h приводит к уменьшению ТД D .

Свойство 4.2. Для двух режимов МФ облучения с постоянной суммарной дозой облучения в сутки $d_1 + d_2 = \text{const}$, максимальной ТД соответствует максимальная разовая доза первого облучения в сутки. Это связано с тем, что в (14) входит произведение d_1h и $h < 1$.

Таблица 1

Параметры MLQ-модели для кожи [8]

$P, \%$	$V, \text{отн.ед.}$	$D_{\text{кл}}, \text{Гр}$	$D_{\text{теор}}, \text{Гр}$	Отклонение, %	b	$\gamma(1)$	$D_R(P,1)$
5	1/3	70,0	69,95	0,07	0,198	14,6	23,77
5	2/3	60,0	60,10	-0,17			
5	1	55,0	54,94	0,11			

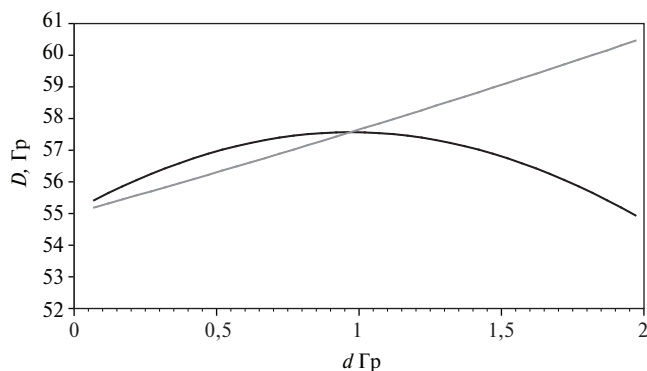


Рис. 1. Графики зависимости ТД (D) от первой разовой дозы (d) при МФ облучении кожи два раза в сутки, полученные с помощью математических моделей (9) и (13)

Свойство 4.3. Расхождения в значениях суммарных ТД, определенных с помощью ММ (9) и (13), будет тем меньше, чем ближе значения разовых доз друг к другу. Это следует из того, что при равных разовых дозах в сутки структуры ММ совпадают.

Результаты и обсуждение

Проведем сравнение математических моделей МФ-облучения (9) и (13). Для того чтобы наглядно представить различие ТД, полученных с помощью ММ (9) и (13), построим графики зависимости ТД при МФ облучении кожи от первой разовой дозы в сутки d_1 при условии, что $d_1 + d_2 = 2$ Гр. Для проведения расчетов необходимо определить параметры MLQ-модели для кожи, которые потом могут быть использованы для настройки моделей (9) и (13). Систематизированная клиническая информация о толерантных дозах для кожи (табл. 1) была взята нами из работ [14, 16] и соответствовала ТД для разных относительных площадей облученной кожи.

Здесь $D_{\text{кл}}$ и $D_{\text{теор}}$ – клинические и теоретические значения суммарной ТД уровня $P=5\%$; $D_R(1)$ – приведенная к единичной площади однократная толерантная доза уровня $P=5\%$. Лучевые осложнения на коже – некроз, изъязвление. Для простоты мы рассматриваем случай $S=1$ (100 см²). Поэтому ТД тради-

ционного облучения (одно облучение в сутки) может быть описана с помощью MLQ-модели следующим образом [8–10]:

$$D(d,1) = \frac{D_R(\gamma + D_R)}{\gamma + d} S^{-b} = \frac{E}{\gamma + d} = \frac{912,05}{14,6 + d}. \quad (15)$$

Здесь $E = D_R(\gamma + D_R) = 915,05$ задает толерантный уровень традиционного и МФ облучения. Анализ табл. 1 свидетельствует о том, что клинические значения ТД воспроизводятся MLQ-моделью (15) с большой точностью. Максимальное отклонение клинических значений ТД от теоретических, полученных с помощью ММ, составляет всего 0,17 %.

Будем считать, что интервал между двумя проводимыми за сутки сеансами составляет 3 ч. Период полувосстановления клеток ткани равен $t_{1/2} = 3$ ч, $\mu = 0,47 \text{ ч}^{-1}$, $\theta = 0,243$. Формула (9) для расчета ТД при МФ облучении принимает следующий вид:

$$D = \frac{912,05}{d_1(14,6 + d_1) + d_2(14,6 + d_2) + 2 \times 0,243 d_1 d_2} \times (d_1 + d_2). \quad (16)$$

Формула (13) для расчета ТД при МФ облучении будет:

$$D = \frac{912,05}{14,6 + 0,243 d_1 + d_2}. \quad (17)$$

На рис. 1 приводятся графики зависимости ТД при МФ облучении кожи два раза в сутки как функции первой разовой дозы, построенные с помощью двух моделей (16) и (17).

Кривая, построенная по ММ (16), имеет выпуклую симметричную форму. Максимум суммарной ТД достигается в точке $d_1 = 1$ Гр. График, соответствующий ФМ-модели, является строго возрастающей функцией первой разовой дозы. Чем больше первая разовая доза в сутки, тем больше отличаются толерантные дозы друг от друга. В области $0 < d_1 \leq 1$ Гр ($d_1 \leq d_2$) максимальное расхождение между ТД составляет 1,2 %, в области $1 \leq d_1 \leq 2$ Гр ($d_1 \geq d_2$) расхождения в ТД монотонно увеличиваются и при $d_1 = 1,95$ Гр достигают 9,3 %.

Выводы

1. ММ для расчета ТД при традиционных и МФ облучениях органов и тканей основаны на использовании LQ-модели (1), которая создана на основе LQ-функции (2), описывающей выживаемость клеток в зависимости от дозы облучения. Предполагая, что толерантный уровень облучения ткани определяется предельным числом выживших клеток ткани, мы получаем уравнение в виде ММ (1) для описания ТД. В нее входит параметр E , который определяет толерантный уровень облучения ткани. Очевидно, что в первом приближении можно считать параметр E одним и тем же для различных ММ, описывающих ТД при различных методах ФД во времени. Но для уверенного использования ММ в практике ЛТ необходимо ответить на вопрос: зависит ли параметр E от метода ФД? В настоящее время он остается открытым и требует своего разрешения на основе анализа клинических данных.
2. Анализ МФ моделей показал, что при двух облучениях в сутки ТД не зависит от порядка реализации сеансов облучения: сначала большая доза, потом меньшая или наоборот.
3. При фиксированной суммарной дозе в сутки, кривая зависимости ТД от первой разовой дозы имеет симметричную выпуклую форму, максимум которой достигается при равных разовых дозах в сутки. Это означает, что минимальное лучевое повреждение нормальной ткани (ложе опухоли) при ее МФ облучении два раза в сутки будет происходить при делении суточной дозы на две равные части. Но выбор эффективного варианта МФ облучения системы “опухоль — ложе опухоли” будет зависеть как от закономерностей лучевого повреждения опухолевых клеток, так и от реакции ложа опухоли на МФ облучение.
4. Проведены анализ ФМ модели для МФ облучения (13), предложенной в работе [11], и ее сравнение с моделью (9). Наиболее важное различие в ММ заключается в том, что ММ (13) приводит к монотонному росту ТД с ростом первой разовой дозы облучения в сутки. ММ (9) приводит к симметричной “колоколообразной” зависимости ТД от первой разовой дозы, достигающей максимума при равных разовых дозах в сутки. Естественно, что максимальные расхождения в значениях ТД, рассчитанных с помощью ММ (9) и (13), наблюдаются при больших значениях первой разовой дозы и достигает 9–10 %.
5. Очевидно, что в отдельных случаях метод МФ облучения системы “опухоль — ложе опухоли” может оказаться более перспективным по сравнению

с традиционными методами ФД во времени (одно облучение в сутки). Но для разработки эффективных методик МФ облучения необходимы дальнейшие изыскания, связанные с анализом клинических результатов и с ответом на вопросы, затронутые в настоящей работе.

Автор статьи с благодарностью примет замечания читателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 223 с.
2. Клеппер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
3. Клеппер Л.Я. Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция от дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 1, С. 47–50.
4. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть первая. // Мед. техника, 2005, № 3, С. 27–32.
5. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы (инварианты). Часть вторая. // Медицинская техника, 2006, № 1, С. 23–27.
6. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть третья. Синтез популяционно-феноменологических моделей и ММ Клеппера. // Медицинская техника, 2006, № 3, С. 22–26.
7. Клеппер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть четвертая. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Luman. // Мед. техника, 2006, № 5. С. 36–40.
8. Клеппер Л.Я. Синтезированная математическая модель для планирования мультифракционированной лучевой терапии опухолевых заболеваний. Сообщение 1. Метод неравномерного облучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, № 5, С. 61–70.
9. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма. // Мед. физика, 2002, № 1 (13), С. 23–39.
10. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Молчанова Е.В. Модифицированная линейно-квадратичная модель для расчета эквивалентных схем фракционирования дозы с учетом объема облученной ткани. //

- Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, **50**, № 6, С. 55–60.
11. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и соавт. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. — М.: РМАПО, 2005, 67 с.
 12. Феллер Б. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. Пер. с англ. — М.: Мир, 1967, 498 с.
 13. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. — М.: Медицина, 1992, 317 с.
 14. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991, **21**, No. 1, P. 123–125.
 15. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. // Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982, **12**, No. 8, P. 1981–1999.
 16. Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991, **21**, No.1, P. 109–122.
 17. Oliver R. A comparison of the effects of acute and protracted gamma-radiation on the growth of seedlings of *Vicia faba*. 11. Theoretical calculations. // Int. J. Radiat. Biol., 1964, **8**, P. 475–488.
 18. Thames H.D., Hendry J.H. Fractionation in Radiotherapy.—London—New York—Philadelphia: Taylor&Francis, 1987, 461 pp.

Поступила 04.10.07

В.М. Уткин

ОБРАБОТКА ДАННЫХ В ГАММА-КАМЕРЕ “МИНИСКАН”

V.M. Utkin

Data Processing for “MiniScan” Gamma-Camera

РЕФЕРАТ

Цель: Описание влияния неточностей изготовления коллиматора и затвора результаты обработки данных в гамма-камере “МиниСкан” и разработка процедур его коррекции.

Материалы и методы: Данные измерений фантомов и реальных пациентов с учетом и без учета влияния неточностей изготовления коллиматора и затвора гамма-камеры. Методы решения слабо обусловленных систем линейных алгебраических уравнений при вычислениях проекций.

Результаты: Показана возможность учета ошибки начального позиционирования затвора, толщины затвора, неточности изготовления и неравномерности движения затвора, а также прозрачности щелей коллиматора при обработке данных.

Выводы: Разработан и реализован комплекс мер по компенсации неточностей изготовления и функционирования основных узлов гамма-камеры при обработке данных, позволивший существенно повысить качество результирующего изображения.

Ключевые слова: гамма-камера, томография, кодированные апертуры

ABSTRACT

Purpose: To describe the influence of artifacts in manufacturing collimator and shutter on data processing for gamma-camera of “MiniScan”, and to develop procedures for its compensation.

Material and methods: Data on phantom and real patients with and without influence artifacts in manufacturing collimator and shutter of the gamma-camera.

Results: The ability of error corrections for shutter start position, thickness of shutter, artifacts in manufacturing and nonliterary in moving shutter, was demonstrated applying transparency slits of collimator during data processing.

Conclusions: Developed and realized complex procedures for the compensation of artifacts in manufacturing and operation of the gamma camera during data processing has provided the sufficient quality of the resulted image.

Key words: gamma-camera, tomography, coded apertures

Введение

Гамма-камера “МиниСкан” [5, 6, 7] не является гамма-камерой ангеровского типа. Получение изображения в этой камере основано на томографических алгоритмах реконструкции. При этом процесс обработки состоит в вычислении обратной циклической свертки от измеренных данных с целью получения проекций с последующей реконструкцией изображения по полученным проекциям.

Реконструкция изображения по проекциям [8, 10] является хорошо изученным разделом компьютерной томографии и в данной работе не рассматривается. Однако, процесс вычисления самих проекций, являющийся первым этапом обработки данных, представляет интерес, особенно с учетом влияния особенностей измерения данных, которые порождают специфику обработки данных.

В данной работе рассматриваются особенности обработки данных, связанные с неточностями изготовления, юстировки и функционирования коллиматора и затвора гамма-камеры. При этом кратко

описывается общее устройство гамма-камеры, место коллиматора и затвора. Приводятся математические процедуры калибровки измеренных данных для различных неточностей, а также приёмы решения возникающих задач.

Основное внимание уделено сути рассматриваемых явлений и иллюстрации конечного результата, при минимуме математических выкладок. Вопросы оптимальности использованных подходов не рассматриваются.

Устройство гамма-камер “МиниСкан”

Это устройство детально описано в нашем предыдущем сообщении [5]. Здесь только кратко напомним технологию измерений.

Принцип работы сканирующей головки гамма-камеры сходен с принципом работы компьютерного томографа и основан на измерении набора проекций искомого двумерного изображения распределения радионуклида в объекте. Однако головка вращается

не вокруг исследуемого объекта, как в компьютерных томографах, а над ним. При этом регистрация излучения производится через щелевой коллиматор. Коллиматор представляет собой набор плоских пластин, расположенных с неким шагом относительно друг друга. При направлении такого коллиматора на объект через каждую щель можно видеть свою поперечную плоскость в объекте. Сигналы, получаемые от разных щелей, представляют собой проекцию объекта в виде набора плоскостных интегралов.

Измерение проекций объекта производится на основе временного мультиплексирования (кодирования) сигналов от щелей коллиматора. Для этого между указанным коллиматором и сцинтиллятором установлен подвижный непрозрачный для гамма-квантов экран (затвор) со своими щелями, задающими некую циклическую вариацию прозрачности вдоль направления его движения.

Движение затвора приводит к тому, что на выходе ФЭУ появляется сигнал, с математической точки зрения представляющий циклическую свертку (в идеальных условиях) заданного распределения щелей в затворе и измеряемой проекции объекта. Для получения собственно проекции по измеренному сигналу производится математическая операция обратной циклической свертки сигнала в компьютере.

После измерения одной проекции объекта сканирующая головка поворачивается над объектом вокруг оси, перпендикулярной плоскости искомого изображения, на некий малый угол, обеспечивая измерение проекции под другим углом. Так создаются условия для измерения другой проекции. Чередование линейного движения затвора и вращения головки над объектом повторяются до получения полного набора проекций (поворот на угол 360°). На этом процесс измерения проекций заканчивается.

Далее набор проекций поступает в компьютер, где производится восстановление искомого изображения объекта по проекциям с использованием томографических алгоритмов реконструкции [5].

Таким образом, обработка данных в компьютере состоит из двух этапов: а) обратной циклической свертки измеренного сигнала для каждой проекции, и б) реконструкции изображения по проекциям. В результате обработки получают двумерное изображение распределения радионуклида в объекте, представляющее собой проекцию трехмерного распределения радионуклида в объекте на плоскость детектора. Размер исследуемого объекта определяется размером используемого детектора. Желание исследовать объекты большого размера приводит к необходимости использования дивергентных коллиматоров.

Постановка задачи

Ошибки в изготовлении коллиматора (многощелевого или однощелевого) и затвора, а также особенности функционирования могут приводить к неточностям в измеренных данных, что может влиять на конечное реконструированное изображение.

К особенностям затвора, влияющим на конечное изображение, следует отнести:

- А. Неточности в изготовлении затвора.
- Б. Неточности начального позиционирования затвора.

К особенностям затвора при использовании дивергентного коллиматора следует отнести “косое” прохождения излучения, и, как следствие, влияние толщины затвора на конечный результат. К особенностям коллиматора, влияющим на конечное изображение, следует отнести:

- А. Различную прозрачность щелей коллиматора за счет различной толщины пластин и различного шага между ними.
- Б. Различную прозрачность вдоль каждой щели за счет кривизны пластин.
- В. Неверную ориентацию пластин (их непараллельность) относительно оси вращения сканирующей головки.
- Д. Отсечение части данных коллиматором для больших объектов, и, как следствие, не нулевые граничные условия при реконструкции изображения.

Кроме перечисленных особенностей возможны и другие неточности, однако они в данной работе не рассматриваются.

Учет неточности изготовления затвора и его толщины

Представление о нахождении искомой “проекции” как о задаче обратной циклической свертки от измеренных данных при движении затвора является справедливым до тех пор, пока не учитывается неточность изготовления затвора, т.е. пока не учитывается отличие его прозрачности от необходимого периодического распределения. Неточности изготовления затвора не позволяют свести получение искомой проекции к задаче обратной циклической свертки, поскольку ошибки изготовления затвора превращают функцию затвора из периодической функции в непериодическую. В этом случае при движении затвора каждый отсчет в искомой проекции модулируется во времени своей функцией. Регистрируемый детектором при движении затвора сигнал является суммой из N непериодических функций длины N , где N — число отсчетов в “проекции”. Сама задача из раздела математических сверток переходит в раздел

систем линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) вида:

$$AX = B, \quad (1)$$

где X – вектор искомой проекции длины N ; B – вектор измеренных данных длины N ; A – матрица коэффициентов размера $N \times N$, определяемая распределением прозрачности затвора.

Классическим решением уравнения (1) является выражение вида:

$$X = A^{-1}B. \quad (2)$$

Аналогичная ситуация возникает при использовании однощелевого коллиматора и затвора конечной толщины. В этом случае излучение от объекта проходит через затвор не перпендикулярно его поверхности, а наклонно. Угол наклона при прохождении излучения через затвор зависит от расстояния между точкой прохождения излучения и осью вращения сканирующей головки. Чем больше это расстояние, тем под более острым углом будет проходить излучение. Следовательно, различными будут и модулирующие функции. Задача из раздела циклических сверток опять переходит в раздел СЛАУ указанного вида. Если затвор был бы бесконечно тонким, а его материал при этом обеспечивал бесконечное поглощение излучения, то такой проблемы не возникало. Задача оставалась бы в разделе обратных циклических сверток.

В связи с этим была составлена программа, позволяющая рассчитать коэффициенты A СЛАУ (1) с учетом толщины затвора, и записывать их на диск. В программе заданы: толщина затвора 5 мм, ослабление излучения при прохождении перпендикулярно затвору 10^{-5} , щель однощелевого коллиматора находится на высоте 100 мм над поверхностью затвора. Результаты расчета программы представлены на рис. 1 в сравнении с коэффициентами для случая циклической свертки; черный цвет соответствует значению 0, а белый цвет – значению 1. Размер матрицы коэффициентов СЛАУ равен 63×63 элемента, в качестве кода затвора использован массив длиной 63 элемента [3, 9], состоящий из 0 и 1:

$$H(\dots) = 1000001000011000101001111010001110010101101100110011010101111 \quad (3)$$

После расчета матрицы коэффициентов была рассчитана её обусловленность, которая составила $2,418 \times 10^3$, что говорит о том, что данную СЛАУ можно отнести к обратным некорректным задачам. Это означает, что малейшие ошибки в измеряемых данных или шумы измерения могут приводить к непредсказуемо большим ошибкам результатов вычисления. Иными словами, задача является неустойчивой [1, 2, 4, 11].

Чтобы проверить это, была вычислена синопграмма (набор проекций) на основе классического

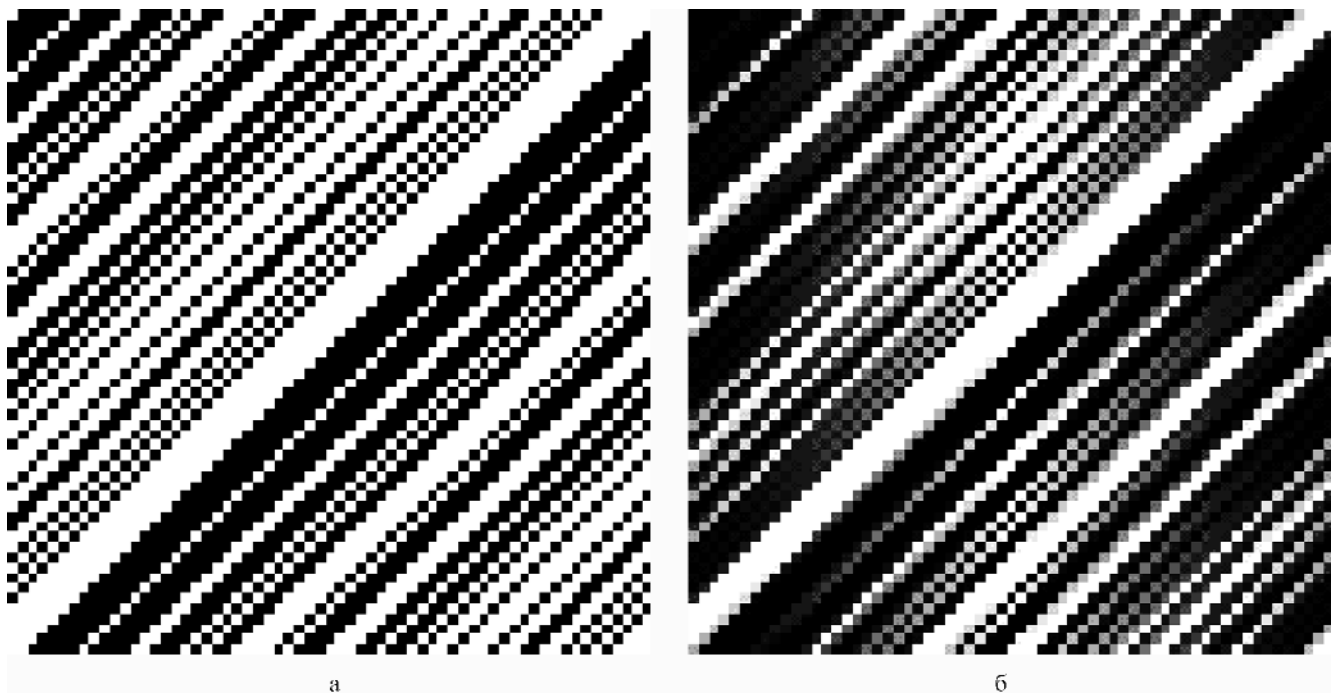


Рис. 1. Матрица коэффициентов СЛАУ: а) без учета толщины затвора; б) с учетом толщины затвора

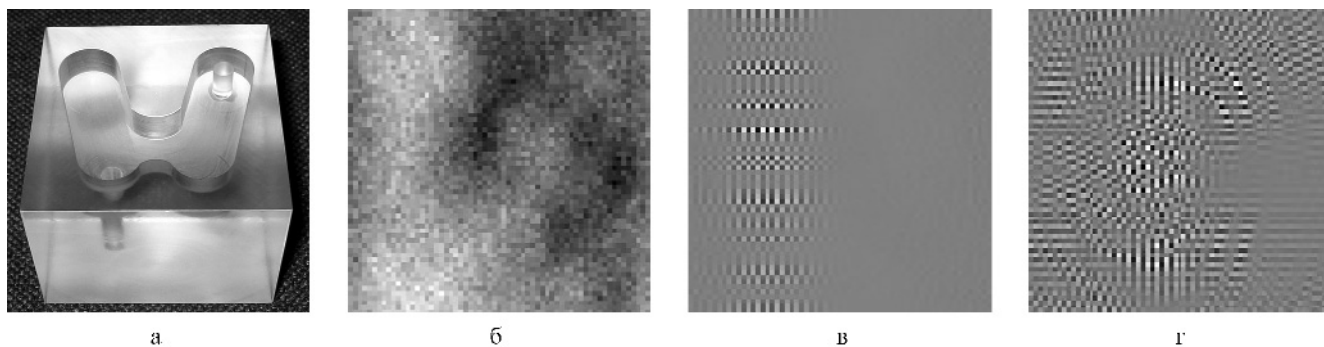


Рис. 2. Результаты расчета проекций: а) фантом; б) измеренные данные; в) рассчитанные проекции; г) реконструированное изображение

решения (2) уравнения (1) при использовании реально измеренных с помощью однощелевого коллиматора данных фантома щитовидной железы. Результаты вычисления представлены на рис. 2 совместно с результатами реконструкции изображения.

Анализ результатов на рис. 2 позволяет сказать, что в рассчитанных проекциях наблюдаются сильные осцилляции (вызываемые квантовыми шумами), за которыми практически не видно самих проекций, конечное изображение из-за осцилляций также не просматривается. Это подтверждает утверждение о том, что учет толщины затвора при расчете проекций для однощелевого коллиматора приводит к неустойчивой задаче. Необходим вариант решения СЛАУ в условиях плохо обусловленной матрицы.

Для решения неустойчивых задач типа СЛАУ с плохо обусловленной матрицей существуют методы регуляризации [2], при которых решение уравнения (1) записывается в виде:

$$X = A_r^{-1} B_r, \quad (4)$$

где $A_r = A^T A + \lambda D$, $B_r = A^T B + \lambda X_0$; λ — коэффициент регуляризации; D — единичная матрица; X_0 — вектор начального приближения.

В этом решении вектор начального приближения X_0 характеризует априорную информацию о решении, а коэффициент λ задает уровень гладкости решения. Выбирая значения λ и X_0 , можно регулировать характер решения. Значение $\lambda=0$ соответствует отсутствию регуляризации, $X_0=0$ — отсутствию априорной информации.

Решение (1) на основе (4) для $\lambda=1$ и $X_0=0$ представлено на рис. 3 совместно с ранее полученным решением на основе классического соотношения (2) а также решением без учета толщины затвора.

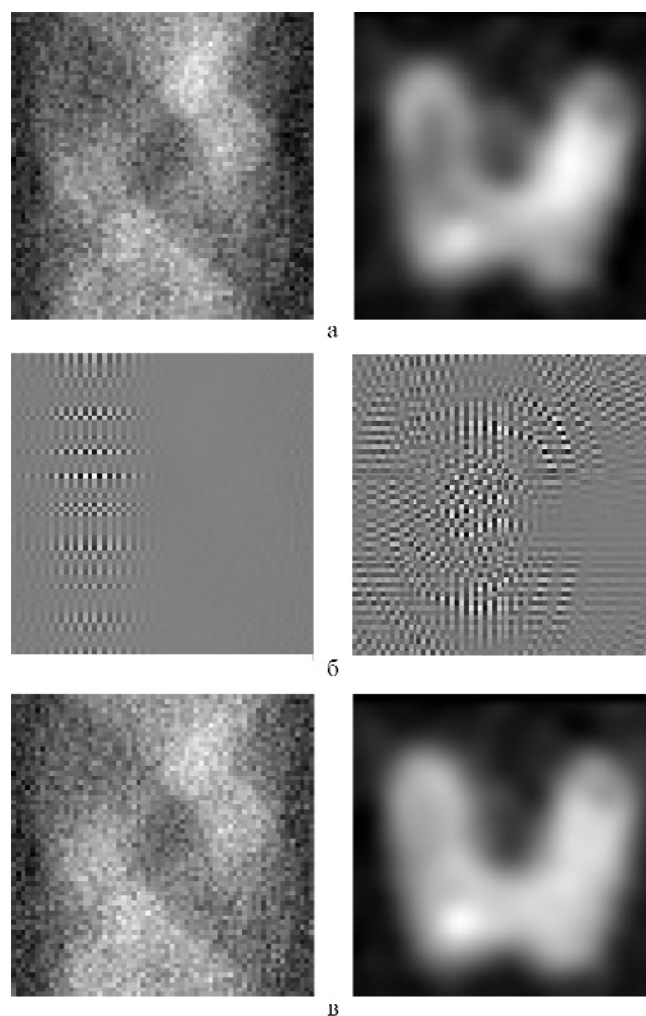


Рис. 3. Результаты расчета проекций (верхний ряд) и конечных изображений (нижний ряд): а) без учета толщины затвора; б) с учетом толщины затвора; в) с учетом толщины затвора методом регуляризации

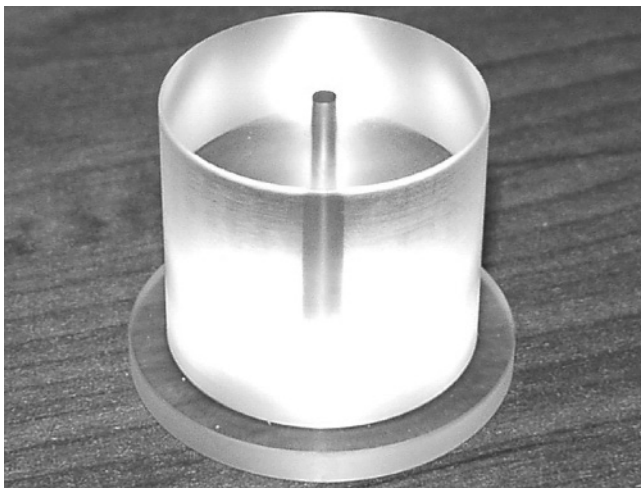
Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что решение методом регуляризации, полученное при заданных параметрах, освобождает решение от осцилляций, вызванных небольшими отклонениями в данных. Реконструированное изображение, получаемое на основе проекций вычисленных методом регуляризации с учетом толщины затвора, более точно описывает искомый результат. Таким образом, учет толщины затвора, при получении изображений является целесообразным с точки зрения повышения качества изображения.

Аналогичная ситуация будет и при учете ошибок изготовления затвора, однако предварительно необходимо решить вопрос об их измерении после изготовления затвора, и их учета в программе расчета матрицы коэффициентов.

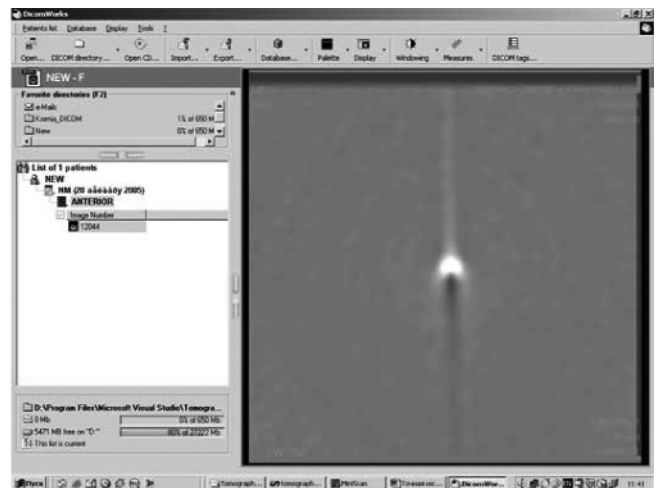
Учет неточности начального положения затвора

При неточности начального положения затвора проекция смещается циклически влево или вправо от ее истинного положения на величину определяемую ошибкой начального положения затвора. Это приводит к искажениям конечного реконструируемого изображения. После реконструкции конечное изображение от точечного источника приобретает характерные искажения, вид которых определяется левым или правым смещением начального положения затвора — рис. 4.

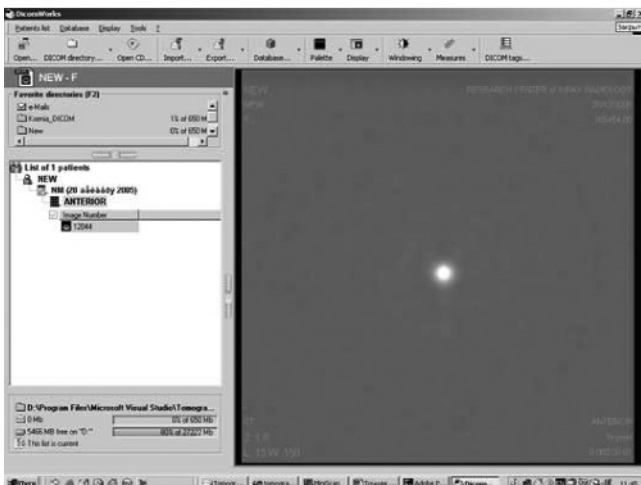
Чтобы избежать подобной ошибки в конечном изображении, необходимо “вернуть данные на место”. Для чего можно предложить два разных подхода:



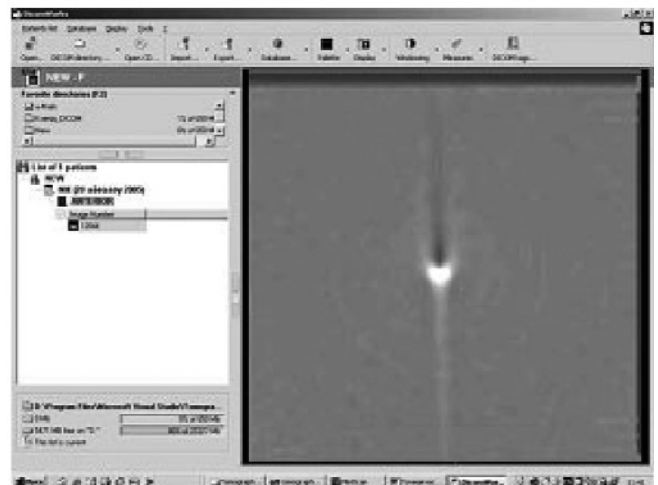
а



в



б



г

Рис. 4. Погрешность в начальном положении затвора: а) фантом; б) изображение фантома при точной юстировке; в) и г) изображение фантома при недостаточной юстировке

- а) циклическое смещение данных путем сдвига и интерполяции,
- б) юстировка начального положения затвора.

Первый подход чисто алгоритмический, второй требует процедуры юстировки.

Реализовывать первый можно, например, на основе процедуры фазовой коррекции с использованием дискретного преобразования Фурье. В этом случае Фурье-образ измеренных данных умножается на фазовый корректирующий множитель с линейно нарастающей фазой. Скорость нарастания фазы определяет величину циклического сдвига данных, а её знак — направление смещения. При этом дополнительное умножение Фурье образа данных на обратный Фурье-образ распределения прозрачности затвора позволяет осуществить одновременно и обратную циклическую свертку [5–7], сэкономив в вычислениях.

Однако несмотря на всю привлекательность первого, чисто алгоритмического подхода, для практической реализации был выбран второй вариант, что связано с необходимостью учета ошибок изготовления затвора и его толщины, когда задача из обратной циклической свертки переходит в раздел СЛАУ, что показано выше. Для реализации второго подхода в параметры инициализации работы установки (в текстовом файле) был введен параметр, отвечающий за

юстировку начального положения затвора. Меняя этот параметр, можно менять начальное положение затвора и корректировать неточности начального положения затвора, определяемые неточностями изготовления и сборки составляющих частей установки.

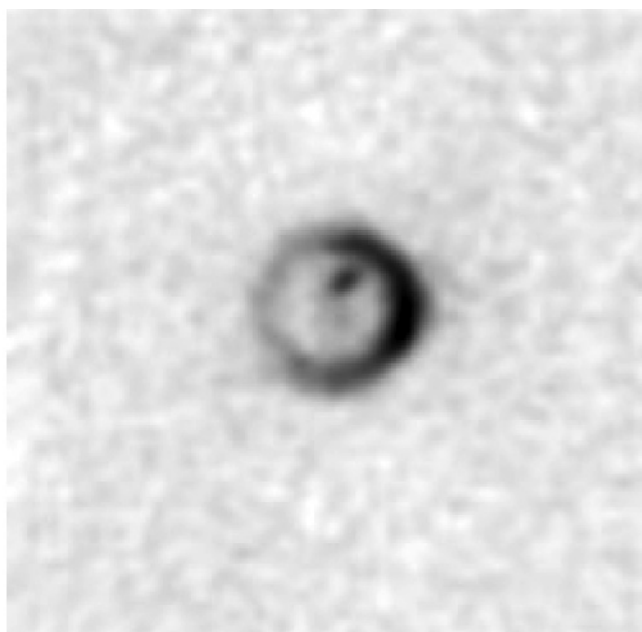
Для проведения процесса юстировки используется фантом точечного источника излучения. Процедура измерения/реконструкции и редактирования начального положения затвора производится многократно до получения требуемого положительного результата. В процессе работы установки юстировка начального положения затвора не требуется.

Учет нелинейности движения затвора

Затвор изготавливается из материала с высоким эффективным атомным номером и, следовательно, обладает существенной для процессов разгона — торможения массой. В результате в возвратно-поступательном движении затвора существуют разгонные и тормозные участки, что приводит как бы к умножению измеряемых данных на некий коэффициент, величина которого зависит от скорости движения затвора. Таким образом, данные, измеренные при движении затвора в одну сторону, отличаются от данных при движении затвора в другую сторону. В качестве фантома использовался флакон с активностью, распределенной на дне по окружности, с небольшой



а



б

Рис. 5. Реконструкция фантома:

а) без учета нелинейности движения затвора; б) с учетом нелинейности движения затвора

капель активности на дне поблизости от стенки флакона. В конечном реконструированном изображении появляются характерные искажения в виде концентрических кругов и точки в центре изображения — рис. 5а.

Для устранения подобного явления была разработана процедура автоматической калибровки нелинейности движения затвора. В этой процедуре информация от четных проекций используется для калибровки нечетных проекций, а информация от нечетных проекций для калибровки четных проекций. Т.е. считается, что разгонный участок при перемещении затвора в одну сторону соответствует участку его стационарного перемещения при движении в другую сторону.

Для реализации процедуры производится раздельное суммирование всех четных и нечетных

проекций. В результате получается две усредненных проекции — одна для всех четных проекций и одна для всех нечетных проекций. Частное от деления отсчетов усредненной четной проекций на отсчеты усредненной нечетной проекции и используется как вектор нормирующих коэффициентов. Нормируются только 10 начальных отсчетов при движении в ту или иную сторону. Результат реконструкции фантома с учетом нелинейности движения затвора представлен на рис. 5б.

Анализ представленных изображений позволяет сделать заключение, что разработанная процедура достаточно эффективно позволяет устранить негативные эффекты, связанные с нелинейностью движения затвора — концентрические круги и точка в центре изображения эффективно подавлены.

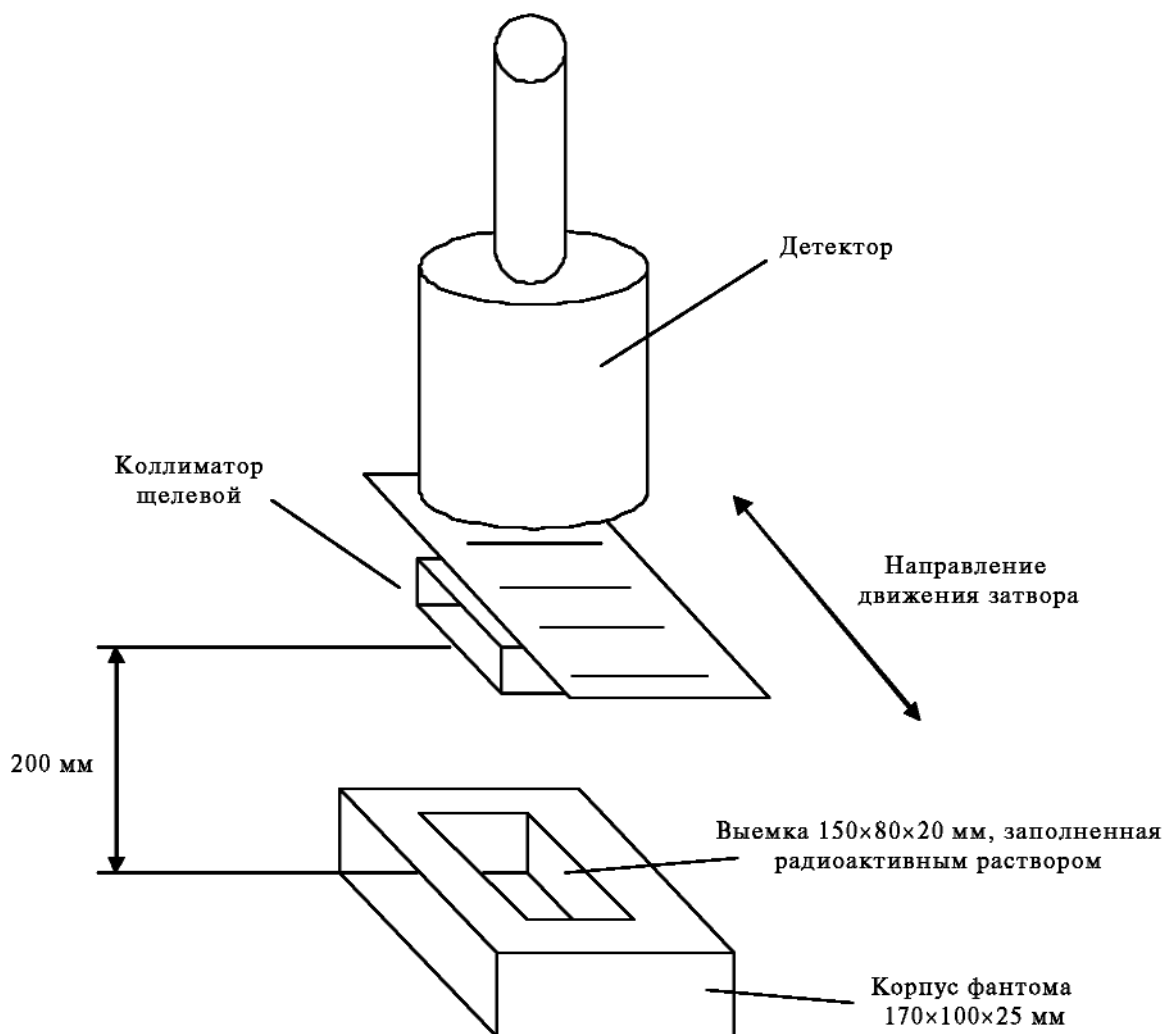


Рис. 6. Схема измерения данных от однородного фантома для калибровки прозрачности многощелевого коллиматора

Учет прозрачности щелей коллиматора

Изготовление требуемого коллиматора с точно расположенными плоско-параллельными пластинами заданной толщины и формы является весьма непростой технической задачей, поэтому реально получаемый в процессе изготовления коллиматор отличается от идеального. При этом отличия заключаются в толщине пластин, их форме и ориентации. Отличие в толщине приводит к тому, что каждая щель коллиматора обладает отличной от других щелей прозрачностью. Отличие в форме приводит к тому, что прозрачность каждой щели коллиматора меняется на протяжении ее длины, а отличие в ориентации каждой щели коллиматора приводит к тому, что щели не являются параллельными между собой, а при неточном позиционировании коллиматора в установку будут непараллельными оси вращения сканирующей головки гамма-камеры.

Каждая неточность коллиматора вызывает характерные искажения в конечном изображении, реконструированном по измеренным данным. Разработка процедур устранения всех искажений, вызываемых неточностями коллиматора, является непростой технической и математической задачей.

На данный момент разработана только процедура калибровки прозрачности щелей коллиматора, для чего производится измерение данных от однородного фантома без вращения сканирующей головки — рис. 6.

После того как измерения проведены, они запоминаются на диске и используются далее для учета прозрачности коллиматора в процессе вычисления проекции. Калибровка проводится в соответствии со следующим соотношением:

$$I(i) = X(i)/C(i), \quad (5)$$

где i — номер отсчета в проекции; $I(i)$ — калиброванная проекция; $X(i)$ — вычисленная проекция, $C(i)$ — вычисленная проекция от однородного фантома и нормированная по максимуму.

Результаты реконструкции фантома щитовидной железы человека с использованием калибровочной информации и без нее представлены на рис. 7.

Таким образом, несмотря на то, что при калибровке учитывается только прозрачность щелей коллиматора, без учета кривизны пластин и ошибок наклона к оси вращения, это позволяет существенно снизить уровень погрешностей, вносимых идеально изготовленным коллиматором.

Учет отсеченных коллиматором данных

При исследовании малоразмерного объекта, находящегося внутри большого объекта (например, щитовидная железа внутри тела человека) коллиматор “выхватывает” только часть проекции, необходимой для точной реконструкции изображения. Возникают так называемые ненулевые краевые условия, или задача реконструкции в условиях неполного набора данных.

Полностью устранить влияние отсутствия данных на конечный результат реконструкции принципиально невозможно. Однако можно уменьшить влияние искажений дополнением данных, например, плавно изменяющейся функцией типа $\cos()$.

Данные дополняют алгоритмическим путем следующим образом:

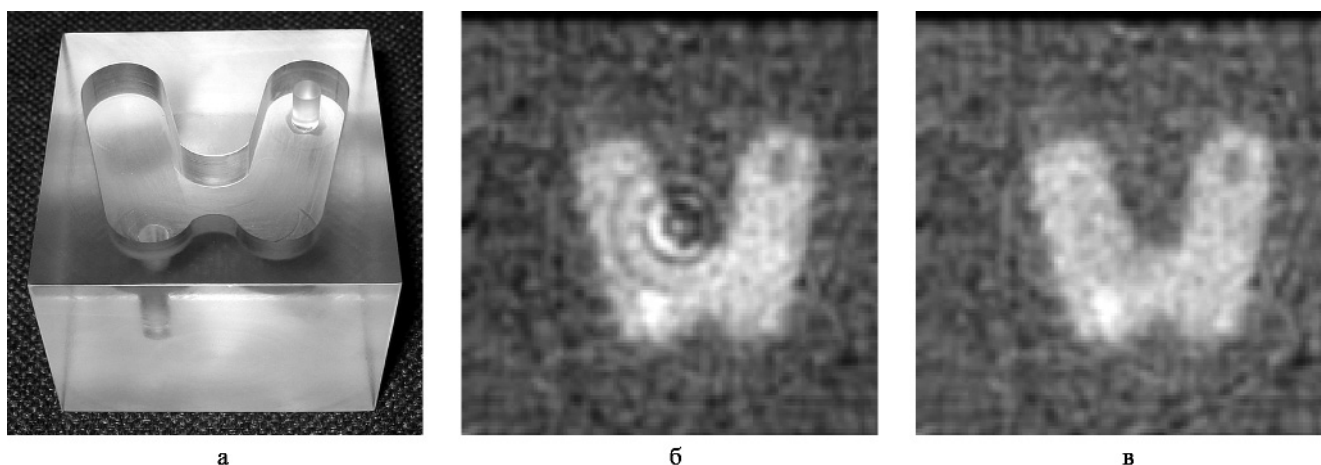


Рис. 7. Реконструкция фантома щитовидной железы: а) фантом; б) реконструкция без калибровки прозрачности коллиматора; в) реконструкция с калибровкой прозрачности

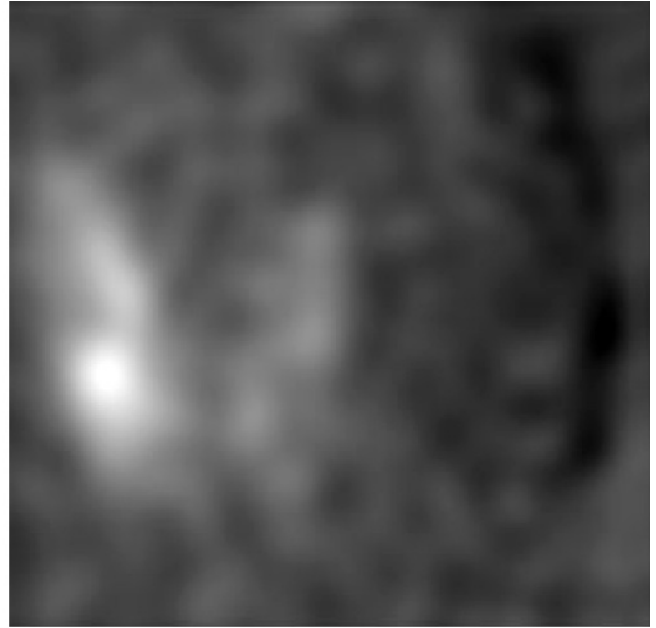
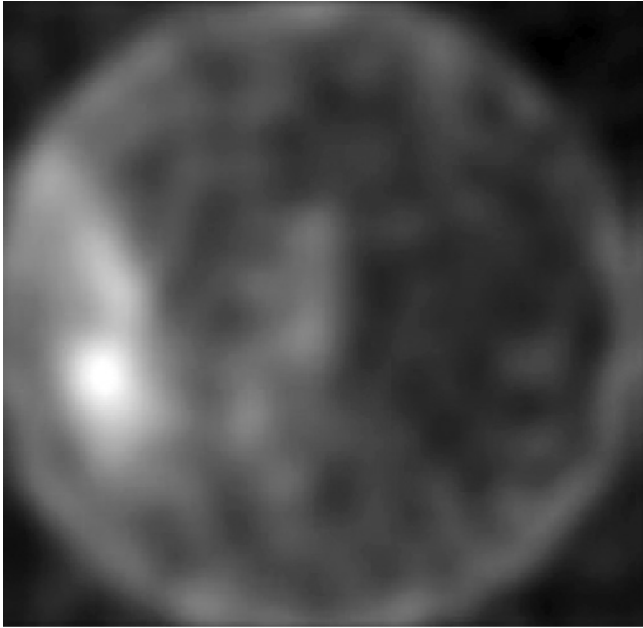


Рис. 8. Использование экстраполяции данных: а) экстраполяции нет; б) экстраполяция используется

$$I_D(M+i) = I(M) + 0,5(I(1) - I(M)) \times [1 - \cos(\frac{i\pi}{K-M+1})], \quad (6)$$

где M — число отсчетов в вычисленной проекции; K — число отсчетов в полной проекции; i — номер дополнения, лежащий в диапазоне от 1 до $K-M$; $I(1)$ — вычисленные значения интенсивности излучения для 1-го отсчета; $I(M)$ — вычисленные значения интенсивности излучения для M -го отсчета; $I_D(M+i)$ — дополненные значения интенсивности излучения,

При этом считается, что данные отсутствуют только справа от измеренных значений. Если данные отсутствуют как справа так и слева, что соответствует реальной ситуации, то полученный набор полных данных сдвигают циклически (как в регистре компьютера) на необходимую величину.

Использование приведенного подхода по дополнению данных не является оптимальным, однако во многих практических случаях позволяет повысить точность реконструкции, связанной со скачком производной в тех местах, где данные обрываются. Результаты реконструкции изображения пораженной щитовидной железы пациента по реально измеренным данным с использованием и без использования дополнения данных представлены на рис. 8.

Анализ представленных на рис. 8 результатов позволяет сделать вывод, что дополнение отсеченных коллиматором данных предложенным способом позволяет эффективно устранить искажения, связан-

ные с ненулевыми краевыми условиями.

Выводы

Показано, что неточности и особенности функционирования коллиматора и затвора гамма-камеры “МиниСкан” влияют на характер обработки измеренных данных. Отклонение их параметров от идеальных значений требует проведения различных процедур калибровки измеренных данных и специальных методов обработки.

Установлено, что отклонение в параметрах прозрачности затвора переводит задачу вычисления “проекций” из обратной циклической свертки для идеального случая в систему линейных алгебраических уравнений, которая слабо обусловлена и требует решения методом регуляризации.

Представлены процедуры учета неточностей изготовления и функционирования коллиматора и затвора в процессе обработки данных. Комплекс разработанных процедур позволяет учитывать:

- а) толщину и неточность изготовления затвора;
- б) неточность начального положения затвора;
- в) нелинейность перемещения затвора;
- г) прозрачность щелей коллиматора;
- д) отсечение данных коллиматором.

Разработанные процедуры существенно улучшают конечное изображение и освобождают его от различных артефактов, обеспечивая более достоверный конечный результат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алберт А.* Регрессия, псевдоинверсия и рекуррентное оценивание. Пер. с англ. — М.: Наука, 1977, 224 с.
2. *Тихонов А.Н., Арсенин В.Я.* Методы решения некорректных задач. — М.: Наука, 1986, 137 с.
3. *Федоров Г.А.* Радиационная интроскопия. Кодирование информации и оптимизация эксперимента. — М.: Наука, 1996, 321 с.
4. *Лоусон Ч., Хенсон Р.* Численное решение задач методом наименьших квадратов. — М.: Наука, 1985, 175 с.
5. *Уткин В.М., Кумахов М.А., Блинов Н.Н. и соавт.* Конструкция и клиническое использование мобильной гамма-камеры “МиниСкан”. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, № 2, С. 55–63.
6. *Уткин В.М., Кумахов М.А., Блинов Н.Н. и соавт.* Результаты испытания гамма-камеры “МиниСкан” и особенности ее конструкции. // Мед. техника, 2007, № 3, С. 36–44.
7. *Уткин В.М., Кумахов М.А., Блинов Н.Н. и соавт.* Мобильная гамма-камера “МиниСкан” и результаты её испытаний. // Мед. физика, 2007, № 1 (33), С. 42–53.
8. *Хермен Г.* Восстановление изображений по проекциям. Основы реконструктивной томографии. Пер. с англ. — М.: Мир, 1983, 253 с.
9. *Busbom A., Elders-Boll H., Schotten H.D.* Uniformly Redundant Arrays. // *Experim. Astron.*, 1998, **8**, P. 97–123.
10. US Patent 4,563,583 published 1986.01.07.
11. *Young D.M.* Iterative Solution of Large Systems. — New York: Academic Press, 1971, 179 pp.

Поступила 03.09.07

**УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
“МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ”
В 2007 ГОДУ**

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

Г.П. Жураковская, И.П. Дергачева, Л.Н. Комарова. Особенности комбинированного действия цитостатиков и гипертермии на клетки китайского хомячка. **52**, № 1, С. 5–9.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, П.В. Кашеева, А.М. Корело, О.В. Кайдалов, К.А. Туманов. Оптимизация радиационной защиты на индивидуальном уровне: экономико-эпидемиологическое обоснование. **52**, № 1, С. 10–16.

Н.П. Поцяпун, А.И. Маслюк, В.И. Родионова, И.М. Богданов. Количественные параметры выведения плутония из организма работников плутониевого производства при использовании пентамина. **52**, № 1, С. 17–22.

С.С. Алексанин, Н.Т. Маматова, О.В. Тихомирова, Л.Н. Параничева, Э.Ю. Стяжкина. Особенности функционального состояния центральной нервной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. **52**, № 5, С. 5–11.

И.И. Линге, Е.М. Мелихова, И.Л. Абалкина. Развитие атомной энергетики: от объективных предпосылок к общественной приемлемости. Заметки с международных конференций PIME-2006 и PIME-2007. **52**, № 5, С. 12–18.

Л.М. Рождественский. Роль величин весовых тканевых множителей в регламентации радиационного воздействия плутония-239 в терминах органной эквивалентной и эффективной доз. **52**, № 6, С. 5–12.

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

Н.П. Петрушкина, П.В. Окотенко, Н.Р. Кабинова, Л.Я. Кайгородова, С.А. Рогачева, Л.Г. Филиппова, Ю.В. Царева. Показатели младенческой смертности в когорте детей, подвергшихся внутриутробному облучению при работе их матерей на ПО “Маяк”. **52**, № 1, С. 23–34.

А.Г. Сушкевич, А.В. Петров. Анализ заболеваемости по классу “психические расстройства и расстройства поведения” в когорте ликвидаторов. **52**, № 1, С. 35–41.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

П.А. Исаев, Б.М. Втюрин, В.С. Медведев, В.В. Пасов, Д.Ю. Сёмин, В.И. Пличко, Д.Н. Дербуггов. Пластическое замещение поздних лучевых повреждений области головы и шеи после лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований. **52**, № 2, С. 5–8.

А.В. Аклеев, Е.А. Овчарова. Иммунный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки. **52**, № 3, С. 5–9.

Н.А. Метляева. Особенности психофизиологического статуса больных острой лучевой болезнью и участников ликвидации аварии на ЧАЭС. **52**, № 3, С. 10–21.

И.А. Галстян, А.К. Гуськова, Н.М. Надежина. Последствия облучения при аварии на ЧАЭС: анализ клинических данных. **52**, № 4, С. 5–13.

Л.А. Суворова, И.А. Галстян, Н.М. Надежина, А.А. Гордеева, В.Ю. Нугис. Состояние периферической крови при отдаленных последствиях острой лучевой болезни. **52**, № 4, С. 14–24.

О.В. Теплякова, В.И. Чернов, Ю.Б. Лишманов. Исследование качества жизни ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленный период и влияния суставного синдрома на основные составляющие их жизнедеятельности. **52**, № 4, С. 19–25.

Н.А. Алхутова, Л.Б. Дрыгина, Н. М. Калинина, Н.Н. Зыбина, Н.И. Давыдова. Анализ биологического возраста и причин ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. **52**, № 4, С. 26–35.

Л.А. Суворова, В.Ю. Нугис, Г.Н. Гастева, А.Н. Гордеева, М.Г. Козлова. Состояние костномозгового кроветворения и костной ткани у носителей плутония-239. **52**, № 6, С. 13–20.

А.В. Шаляпина. Структура и динамика развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, перенесших острую лучевую болезнь, и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. **52**, № 6, С. 21–28.

Е.П. Фомин, П.В. Окотенко, Н.А. Кошурникова. Злокачественные новообразования у населения Озерска с 1948 по 2005 гг. **52**, № 6, С. 29–34.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

И.Ю. Кудрявцев. Злокачественные новообразования гастроэнтерологической локализации в Навоийской области республики Узбекистан: заболеваемость и смертность. **52**, № 2, С. 9–12.

И.Ю. Кудрявцев. Рак молочной железы в Навоийской области республики Узбекистан. **52**, № 3, С. 22–24.

И.Ю. Кудрявцев. Онкогинекологическая помощь в Навоийском регионе Узбекистана. **52**, № 4, С. 25–27.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

А.В. Важенин, Н.В. Ваганов, О.Н. Чернова. Компьютерно-томографическая оценка опухолевого процесса головного мозга: диагностика, динамика и предлучевая топометрическая подготовка пациентов. **52**, № 1, С. 42–50.

И.А. Знаменский, А.А. Постнова, А.В. Ткаченко. Сцинтиграфия системы мононуклеарных фагоцитов и гепатолиенальной системы при введении коллоидных частиц различной дисперсности. **52**, № 2, С. 13–17.

Ж.В. Веснина, М.В. Пекарская, Ю.К. Подкосяков, Ю.Б. Лишманов. Динамическая сцинтиграфия почек в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. **52**, № 2, С. 18–22.

Ю.М. Галеев, М.В. Попов, О.В. Салато, К.А. Апарцин, Е.В. Коваль. Маркировка бактерий *Escherichia coli* технецием-99m для сцинтиграфической оценки бактериальной транслокации в эксперименте. **52**, № 2, С. 23–30.

В.П. Харченко, П.М. Котляров, Х.К. Шрехста, К.Ц. Камалова. Лучевая диагностика эхинококкоза легких. **52**, № 2, С. 31–36.

И.О. Томашевский, О.П. Кузовлев, К.А. Зарьков, Д.И. Томашевский, В.Ю. Дорофеева, А.И. Лучшев, А.Г. Оганова, Т.П. Сопрыкина, М.Р. Митоян, С.А. Колосков, В.В. Березкин, В.Ю. Родионов, В.З. Завелев. Определение функции щитовидной железы по концентрации интратиреоидного йода. **52**, № 3, С. 25–32.

Н.В. Бочкарева, С.В. Фомина, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян, С.Л. Стуканов. Развитие рака эндометрия у больных разных возрастных категорий с гиперпластическими процессами эндометрия. **52**, № 3, С. 33–38.

И.О. Томашевский, С.А. Колосков, М.Р. Митоян, Д.И. Томашевский, В.Ю. Дорофеева, А.И. Лучшев, А.Г. Оганова, Т.П. Сапрыкина, В.В. Берёзкин, В.Ю. Родионов, В.З. Завелев. Рентгенофлюоресцентный анализ интратиреоидного стабильного йода в оценке

функции щитовидной железы. **52**, № 4, С. 28–34.

О.Н. Чухраева, С.Л. Жарский. Применение ультразвуковой доплерометрии в диагностике и оценке эффективности лечения при диффузном токсическом зобе и аутоиммунном тиреоидите. **52**, № 4, С. 35–46.

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

В.И. Чернов, С.М. Минин, Е.В. Макарова, Г.М. Савенкова, С.В. Попов, И.В. Антонченко, Ю.Б. Лишманов. Радионуклидные исследования эффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью. **52**, № 1, С. 51–55.

М.П. Рубин, Л.А. Кузнецова, М.В. Гасс. Сцинтиграфические методы исследования перфузионных и вентилиационных дисфункций у больных раком легкого. **52**, № 1, С. 56–62.

И.А. Знаменский, О.Н. Румянцев, В.В. Милькин. Радионуклидная диагностика печеночной гемодинамики и функции ретикулоэндотелиальных клеток печени. **52**, № 3, С. 50–53.

В.Д. Завадовская, О.Ю. Килина, Г.Ц. Дамбаев, А.П. Куражов, О.В. Родионова. Радионуклидные методы исследования в диагностике хронического остеомиелита. **52**, № 3, С. 54–60.

А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, Н.Н. Аплевич, А.С. Крылов, М.О. Гончаров. Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, мечеными ^{99m}Tc. **52**, № 4, С. 62–68.

И.А. Знаменский, Ю.А. Барсук, А.В. Левчук, Д.И. Левчук, В.В. Милькин. Радионуклидная диагностика изменения гемодинамических показателей при комплексном лечении больных с хроническими гепатитами. **52**, № 4, С. 69–72.

Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и немассивной тромбоэмболии легочной артерии. **52**, № 5, С. 46–50.

И.А. Знаменский. Сцинтиграфия системы мононуклеарных фагоцитов при воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии. **52**, № 5, С. 51–53.

В.П. Харченко, П.М. Котляров, Д.К. Фомин, Н.В. Михеева. Двухиндикаторная радионуклидная диагностика злокачественных заболеваний щитовидной железы. **52**, № 5, С. 54–60.

Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова, С.В. Трисс, П.И. Лукьяненко, Ю.Б. Лишманов. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-ГМПАО в оценке церебральных

нарушений у больных эссенциальной гипертонией: взаимосвязь с когнитивной функцией и структурными изменениями головного мозга. **52**, № 6, С. 35–41.

С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, Б.И. Долгушин. Эмиссионная компьютерная томография печени с мечеными эритроцитами в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени. **52**, № 6, С. 42–51.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, А.В. Ивашин, А.Н. Шипилова, Л.Н. Шевченко. Адьювантное облучение парааортальных лимфатических узлов в многокомпонентных программах лечения местнораспространенного рака шейки матки. **52**, № 1, С. 63–67.

Л.И. Мусабаева, Ю.Н. Струков, А.А. Жеравин, Г.С. Жамгарян. Случай рецидивирующей лейомиосаркомы мягких тканей грудины после комбинированного применения дистанционной и интраоперационной лучевой терапии. **52**, № 3, С. 39–42.

Ж.А. Жогина, Л.И. Мусабаева, Е.М. Слонимская. Пятилетние результаты органосохраняющего лечения больных раком молочной железы. **52**, № 3, С. 43–49.

В.А. Титова, А.Н. Шипилова, Ю.М. Крейнина, Л.Н. Шевченко, И.Н. Курганова, В.Ю. Петровский, К.А. Клименко. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений, вызванных многокомпонентным лечением злокачественных опухолей. **52**, № 4, С. 47–52.

О.П. Власова, А.Н. Клепов, П.И. Гарбузов, Б.Я. Дроздовский, Е.С. Матусевич, Н.А. Олейник, О.Н. Спиченкова. Сцинтиграфия с йодом-123 для дозиметрического планирования радиойодотерапии заболеваний щитовидной железы. **52**, № 4, С. 53–61.

Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, Н.Ю. Добровольская, А.И. Болтенко. Современные подходы к терапии рецидивов и метастазов рака шейки матки. **52**, № 5, С. 36–45.

С.И. Ткачев, М.Д. Алиев, В.В. Глебовская, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, С.М. Иванов, О.П. Трофимова, Р.М. Карапетян, Р.А. Гутник, А.Ю. Бохан. Терморadiотерапия десмоидных фибром: десятилетний опыт. **52**, № 6, С. 52–55.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

Н.Т. Панарина, Ю.Д. Скоропад. Способ получения карт изодоз на основе фотодозиметра и серийной компьютерной техники. **52**, № 1, С. 69–72.

Л.Я. Клеппер, Е.В. Молчанова. Математическое

моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений при терапевтическом облучении печени. **52**, № 2, С. 37–42.

Ю.М. Чабань, П.О. Румянцев, О.В. Тимохина, О.А. Милешин, Е.С. Матусевич, А.Н. Клёпов, Б.Я. Дроздовский, А.Ю. Шуринов. Экспериментальное обоснование дозиметрического планирования радиойодотерапии рака щитовидной железы. **52**, № 2, С. 43–54.

В.М. Уткин, М.А. Кумахов, Н.Н. Блинов, В.Н. Корсунский, Д.К. Фомин, Н.В. Колесникова, А.В. Тултаев, А.А. Назаров, О.Б. Тарарухина. Конструкция и клиническое использование мобильной гамма-камеры “МиниСкан”. **52**, № 2, С. 55–63.

С.Г. Климанов, А.В. Крянев, В.А. Климанов. Дозиметрическое планирование лучевой терапии с помощью квадратных физических целевых функций. **52**, № 2, С. 64–70.

А.В. Белоусов, А.А. Куракин, А.П. Черняев. Влияние фотоядерных реакций на коэффициент качества тормозных фотонов. **52**, № 2, С. 71–74.

Л.Я. Клеппер. Синтезированная математическая модель для планирования мультифракционированной лучевой терапии опухолевых заболеваний. Сообщение 1. Метод неравномерного облучения. **52**, № 5, С. 61–70.

Л.Я. Клеппер. Синтезированная математическая модель для планирования мультифракционированной лучевой терапии опухолевых заболеваний. Сообщение 2. Анализ математических моделей мультифракционированного облучения. **52**, № 6, С. 56–62.

В.М. Уткин. Обработка данных в гамма-камере “Минискан”. **52**, № 6, С. 63–72.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

С.В. Яргин. О преувеличении радиационных последствий аварии на Чернобыльской АЭС. **52**, № 1, С. 73–74.

С.В. Яргин. О преувеличении последствий аварии на ЧАЭС: опухоли мочевого пузыря. **52**, № 4, С. 83–84.

С.В. Яргин. Недостоверные публикации о радиационном канцерогенезе в районе Семипалатинска. **52**, № 5, С. 73–74.

ОБЗОРЫ

В.П. Харченко, В.М. Сотников, Г.А. Панышин, Т.А. Лютфалиев, М.А. Ильин. Проблема дозы в современной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого. **52**, № 3, С. 61–70.

С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов.

Радиофармпрепараты для сцинтиграфической визуализации очагов воспаления. **52**, № 4, С. 73–82.

ДИСКУССИЯ

Р.М. Тахауов, А.Б. Карпов, Ю.В. Семенова, Т.М. Литвиненко, В.П. Леонов. Предикторы развития острого инфаркта миокарда у персонала радиационно-опасных производств. **52**, № 3, С. 71–80.

БИБЛИОГРАФИЯ

Указатель статей, опубликованных в журнале “Медицинская радиология и радиационная безопасность” в 2007 году. **52**, № 6, С. 73–76.

ХРОНИКА

И.К. Романович, Г.В. Архангельская, А.И. Тихонова. Санкт-Петербургскому научно-исследовательскому институту радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева — 50 лет. **52**, № 1,

С. 75–78.

Р.М. Алексахин. 55-я сессия Научного комитета ООН по действию атомной радиации. **52**, № 5, С. 71–72.

ИНФОРМАЦИЯ

А.П. Серяков, М.С. Завьялов, И.И. Тетерина, Н.Г. Трифонова, М.В. Сиротинина. Конформное облучение злокачественных опухолей с использованием индивидуальных защитных блоков сложной конфигурации. **52**, № 5, С. 75–76.

ЮБИЛЕИ

К 80-летию со дня рождения Н.А. Кошурниковой. **52**, № 1, С. 75.

Памяти А.В. Козловой. К 100-летию со дня рождения (1906–2006). **52**, № 1, С. 76–77.

К 80-летию со дня рождения Л.А. Булдакова. **52**, № 2, С. 79.

К 80-летию со дня рождения Е.И. Комарова. **52**,

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ "МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ"

Для опубликования принимаются статьи по всем разделам медицинской радиологии и радиационной безопасности. Статьи могут быть экспериментальными или клиническими, теоретическими или концептуальными, обзорными по материалам литературы, дискуссионного, исторического или хроникального характера, информацией о проблемах медицинской радиологии и радиационной безопасности, а также в виде рецензий или хроники и т.п.

Статьи присылаются в двух экземплярах, напечатанных через полтора интервала, а также в виде файлов на дискете. На внешней стороне дискеты должны быть указаны фамилия первого автора, название статьи. По согласованию с редакцией допустима пересылка статьи электронной почтой.

Рекомендуется редактор Word for Windows; шрифт Times New Roman 12; интервал полуторный, абзацный отступ 1,25 см, выравнивание по левому краю, без переносов слов, поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится. Следует различать тире "—" и дефис "-" (в составных словах). Для ввода тире используйте клавишу "Ctrl" и верхнюю правую клавишу "-" (минус) на цифровой клавиатуре. После всех синтаксических знаков делаются пробелы.

Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки.

Каждую таблицу и каждый рисунок приводят на отдельной странице без номера. Слова *Таблица 1* пишут курсивом. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы). Заливка полей таблицы не производится. Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в Примечании: (С прописной буквы, шрифт светлый прямой с подчёркиванием), которое располагают под таблицей. Сам текст примечания — без подчёркивания.

Графики и диаграммы принимаются к печати только **черно-белые**, выполненные в MS Excel или как диаграммы Word. При наличии цветных диаграмм и графиков статья будет сразу возвращаться

авторам для переработки рисунков. Тоновые рисунки, фотографии четкие, контрастные, **черно-белые**, с разрешением не менее 300 пикс/дюйм должны быть сохранены в формате TIFF или JPEG и приложены отдельными файлами (не вставлять рисунки в документ Word!). Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены только на русском языке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Фрагменты рисунка должны помечаться строчными буквами кириллицы: а, б, в, г. Файлы можно сжимать архиваторами. Подписи ко всем рисункам располагают по порядку на отдельной странице. На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 4 или табл. 2.

Статьи экспериментального или клинического характера имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, шрифт жирный):

Введение,
Материал и методы,
Результаты и обсуждение,
Выводы (по пунктам),
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (прописные буквы).

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела Материал и методы.

Обзоры литературы имеют:

Введение,
Разделы по отдельным обсуждаемым вопросам и
Выводы.

Вместо реферата приводится СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS) со списком этих разделов.

Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, шрифт жирный). Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**. Затем через одну строку на английском языке — **инициалы авторов и фамилии** и еще через строку — **название статьи** строчными буквами; все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв. Далее через три строки — ключевые слова, сначала на русском, затем на английском языке:

Ключевые слова: [сами слова *курсивом*]

Пустая строка

Keywords: [сами слова *курсивом*].

Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1, 2} и т.д., а перед названием соответствующего учреждения эту ссылку следует воспроизвести.

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии авторов и их инициалы, наименование учреждения на английском языке. Фамилии и имена (для нас важны инициалы) на английском языке могут быть написаны несколькими способами, а редакция хотела бы отразить Ваше предпочтение. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименованию, указанному в Уставе Вашего учреждения. Редакция не всегда может сделать адекватный перевод наименования, например, из-за того, что различные учреждения, которые по-русски называются «Научный центр», в одних случаях называют по-английски как Scientific Center, в других – как Research Center, в названиях используются как американское написание Centre, так и английское – Center. Почтовый адрес каждого учреждения, включая почтовый индекс, указывается как на русском, так и на английском языке.

Внизу страницы приводятся данные для связи с авторами при решении редакционных вопросов: адрес для переписки, включающий почтовый индекс, номера телефонов (включая домашний), факса и адрес электронной почты (обязательно!).

На второй странице располагается реферат на русском языке.

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Выводы:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы: Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию.

На третьей странице располагается реферат на английском языке, причем буквального соответствия английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

Текст статьи начинается на четвертой странице. На полях слева отмечаются места, где первый раз встречается упоминание об очередном рисунке или таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ размещается после текста. Начиная с 2008 г., он формируется в виде пронумерованного списка библиографических ссылок не в алфавитном порядке, а в порядке их цитирования в основном тексте статьи безотносительно того, на каком языке они цитируются. Фамилии и инициалы авторов (именно в таком порядке) набираются курсивом. При четырех авторах упоминайте всех, а при большем числе – только первых трех и далее пишите: и соавт. или et al. Затем следуют название работы и библиографические данные источника. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью. После названия журнала указывают год, том (полужирным, буквы Т. или Vol. не пишутся), номер, начальная и конечная страницы, разделенные длинным тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертаций и т.п. указывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника курсивом пишут инициалы и фамилию редактора или составителя.

Список литературы составляется, с использованием автонумерации на компьютере, и эти номера приводятся в квадратных скобках по тексту статьи в качестве ссылок.

Просьба внимательно следить за правильной постановкой специфических знаков (точка, тире, двоеточие, запятая, косая черта, две косые черты, пробелы и др.), кратким обозначением страниц: с. – при указании общего объема публикации, С. – при указании конкретных страниц документа в публикации; обозначения Вып., знак № (для работ на русском языке), No. (для работ на иностранных языках, так как латинская раскладка клавиатуры не имеет знака №), С. и с. пишутся отдельно от числа. Следуйте примерам:

1. *Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А.* и соавт. Лучевая терапия рака пищевода. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1996, **41**, № 6, С. 14–17.
2. *Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П.* Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина, 2000, 820 с.
3. *Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С.* Опасности облучения плода. // В сб. "Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением" Под. ред. *Федорова М.Я., Краснопольского В.И., Лягинской А.М.*

– М.: Медицина, 1997, С. 246–260.

4. Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 2007, 32 с.
5. Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation. // Ed. by Sugahara T., Torizuka K., Kobayashi S., Ishii Y. Proceedings of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. – Kyoto: Health Research Foundation, 1992, P. 172–175.
6. Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet, 1999, **109**, Suppl. 3, No. 5, P. 2–5.
7. Otake M. Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. – Hiroshima: RERF, 1992.
8. World Health Organization. Environmental Health Criteria 2.5, Selected Radionuclides. – Geneva: WHO, 1983.

При ссылке на наш журнал требуется указывать его том. Напоминаем тома по годам:

1980 – Т. **25**; 1981 – Т. **26**; ...; 2007 – Т. **52**, 2008 – Т. **53**

Для немецких журналов используйте Bd. (Band), H. (Heft) и S. (Seite).

Принятые в журнале сокращения и символы соответствуют существующим стандартам. Допускаются и другие сокращения. Обращаем внимание на отсутствие точек после большинства сокращений.

Общие сокращения: год – г. (с точкой); годы – гг. (с точкой); месяц – мес; неделя – нед; сутки – сут; час – ч; минута – мин; секунда – с; килограмм – кг; грамм – г; миллиграмм – мг (мг/‰); микрограмм – мкг; литр – л; миллилитр – мл; микролитр – мкл; километр – км; метр – м; сантиметр – см; миллиметр – мм; микрометр – мкм; нанометр – нм; миллиард – млрд; миллион – млн; но тысяча – тыс. (с точкой); абсолютная единица – абс. ед.; другие – др.; единицы – ед.; молярность раствора (при цифре) – М; область – обл.; район – р-н; сборник – сб.; книга – кн.; смотри – см.; то есть – т.е.; так как – т.к.; так далее – т.д.; тому подобное – т.п.; часть – ч.; экземпляр – экз.; объемные проценты – об. % (с точкой); температура – 42 °C или 315 K (раздельно от числа, как и обозначение процентов ‰); паскаль – Па; килоом – кОм; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км² даются с использованием косой черты.

Радиационная физика: беккерель – Бк; килобеккерель – кБк; мегабеккерель – МБк; грей – Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи) не рекомендуется; зиверт – Зв; миллизиверт – мЗв; тесла – Тл; электронвольт – эВ; килоэлектронвольт – кэВ; мегаэлектронвольт – МэВ; радионуклиды пишутся

как ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (m – латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs¹³⁷, Tc^{99m}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах – кВп; слой половинного ослабления – СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучении с максимальной энергией 6 МэВ; фотоэлектронный умножитель – ФЭУ; полупроводниковый детектор – ППД; термолюминесцентный детектор (дозиметр) – ТЛД; ИК – инфракрасный; УФ – ультрафиолетовый; ВЧ – высокочастотный; СВЧ – сверхвысокочастотный; атомная электростанция – АЭС.

Лучевая диагностика: УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; КТ (РКТ) – компьютерная томография (рентгеновская компьютерная томография); цифровая субтракционная (разностная) ангиография – ЦСА; усилитель рентгеновского изображения – УРИ; приборы с зарядовой связью – ПЗС (например, цифровой детектор рентгеновского излучения на основе ПЗС-матрицы); металл-оксид-полупроводник – МОП (например, МОП-конденсатор); электронно-оптический преобразователь – ЭОП; экспозиция измеряется в единицах мАс; электронный парамагнитный резонанс – ЭПР; система архивирования и передачи изображений – САПИ (в английской транскрипции – PACS).

Ядерная медицина: однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ; позитронная эмиссионная томография – ПЭТ; радиоиммунологический анализ – РИА; гамма-камера, гамма-томограф; радионуклидная диагностика – РНД; радионуклидная терапия – РНТ; радиофармпрепарат – РФП; функция передачи модуляции – ФПМ; пространственное разрешение измеряется в единицах мм FWHM (полная ширина на половине высоты пика функции чувствительности точечного источника излучения); фтородезоксиглюкоза – ФДГ.

Радиобиология: относительная биологическая эффективность – ОБЭ; линейная передача энергии – ЛПЭ; кумулятивный радиационный эффект – КРЭ; коэффициент кислородного усиления – ККУ; дезоксирибонуклеиновая кислота – ДНК; рибонуклеиновая кислота – РНК; линейно-квадратичная модель – ЛКМ; номинальная стандартная доза – НСД.; летальная доза – ЛД; острая лучевая болезнь – ОЛБ; хроническая лучевая болезнь – ХЛБ.

Лучевая терапия: лучевая терапия – ЛТ; интраоперационная лучевая терапия – ИОЛТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения – вместо русской аббревиатуры повсеместно используется английская аббревиатура IMRT; суммарная оча-

говая доза — СОД; разовая очаговая доза — РОД; постоянное источник — поверхность — РИП; многолепестковый коллиматор — МЛК; фактор время — доза — фракция — ВДФ; гистограмма доза — объём — ГДО. Не рекомендуется использовать единицы сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

Радиационная безопасность: радиационная безопасность — РБ; радиоактивные отходы — РАО; минимально значимая активность (на рабочем месте) — МЗА; радиационная авария — РА; нормы радиационной безопасности — НРБ; санитарные правила и нормы — СанПиН.

Общая медицина: центральная нервная система — ЦНС; артериальное давление — АД; ишемическая болезнь сердца — ИБС; объём циркулирующей крови — ОЦК; скорость оседания эритроцитов — СОЭ; электрокардиограмма — ЭКГ.

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле неизвестны большинству читателей журнала. Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи. Употребление любых, даже общепринятых, сокращений в названии статьи недопустимо.

"Одиночные" числа в пределах 10 в тексте пишутся словами, а не цифрами. Десятичные дроби пишутся через запятую. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. У

среднеквадратического отклонения не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего.

Несколько напоминаний:

3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му.

5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п.

МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (например) препарат.

При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Стиль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

Если рецензенты и редакторы предлагают исправить работу, то копия с такими предложениями отправляется автору. Эта копия возвращается вместе с переработанным экземпляром, который вновь представляется на бумаге и на новой дискете.

В случае каких-либо затруднений при оформлении рукописи статьи примите за образец экземпляр нашего журнала последних лет или звоните в редакцию:

8 (495) 324-16-70 или 8 (499) 612-79-45.