

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2011

Том 56

№ 1

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность
Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал

Scientific Journal

Издатель:

Федеральное государственное учреждение
“Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна”
Федерального медико-биологического агентства

Главный редактор В.В. УЙБА

Первые заместители главного редактора:

К.В. Котенко (оперативное руководство); **С.П. Ярмоненко** (структура, научные вопросы)

Заместитель главного редактора

А.Ф. Цыб (общие вопросы)

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

Радиационная биология: А.А. Вайнсон, П.К. Казымбет, А.Н. Котеров

Радиационная безопасность: Р.М. Алексахин, С.С. Алексанин, Л.А. Ильин

Радиационная медицина: А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова, С.И. Иванов

Лучевая терапия: А.В. Бойко, С.И. Ткачев

Лучевая диагностика: И.Е. Тюрин

Ядерная медицина: Б.Я. Наркевич (научный редактор)

Радиационная эпидемиология: А.П. Бирюков, В.Ф. Демин, В.К. Иванов, Н.К. Шандала

Радиационная физика, дозиметрия: Н.М. Борисов, И.А. Гусев, С.М. Шинкарев

Зарубежные связи: М.Ф. Киселев, В.В. Романов

Обзоры, письма в редакцию, дискуссии, хроника, юбилеи: ответственные
по соответствующим рубрикам

Помощь практическому врачу: С.П. Ярмоненко.

Все статьи в журнале печатаются бесплатно.

Выпускающий редактор С.А. Кондрашова
Заведующая редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

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

<http://fmbcfmba.org>

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

<http://fmbcfmba.org>

Подписано в печать 18.01.2011. Формат 60×88/8
Печать офсетная. Усл. печ. л. 11.0. Тираж 1000 экз. Заказ № 17

Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, Живописная ул., 46

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2011

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Адреномиметики как компонент полирадиоимодификации при лучевой терапии опухолей <i>М.В. Васин, Н.П. Ермакова, В.М. Кримкер</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	11	Опыт экспертизы состояния здоровья граждан, подвергшихся радиационному воздействию <i>А.В. Аклеев, С.А. Шалагинов</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	18	Риск смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников ПО «Маяк» <i>Т.В. Азизова, К.Р. Мьюрхед, М.Б. Дружинина, Е.С. Григорьева, Е.В. Власенко, М.В. Сумина, Дж.А. О'Хаган, У. Занг, Р.Г.Е. Хейлок, Н. Хантер</i>
	28	Заболеваемость злокачественными новообразованиями за период 1995–2006 гг. в когорте жителей г. Озерска, подвергавшихся техногенному облучению в детском возрасте <i>Л.Я. Кайгородова, А.В. Важенин, В.В. Корольков, А.С. Доможирова, П.В. Окатенко, М.Э. Сокольников, Н.А. Кошурникова</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	36	Экспериментальное изучение возможности использования ^{99m}Tc-нанотеха для визуализации лимфатических узлов <i>В.И. Чернов, И.Г. Синилкин, Р.В. Зельчан, А.А. Тицкая, Г.Е. Кодина, А.О. Мальшева, О.Е. Клементьева, Н.А. Таратоненкова, Ю.Б. Лишманов</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	43	Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях <i>Л.Я. Кленгер</i>
ОБЗОР	51	Использование ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда в кардиологической практике <i>Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, С.М. Минин</i>
	63	Ускоренное частичное облучение молочной железы: альтернатива традиционному курсу дистанционной лучевой терапии? <i>С.А. Тер-Арутюнянц, Ю.Г. Трофименко, В.В. Осипов, А.В. Аксененко, Д.В. Полюшкин</i>
ХРОНИКА	79	Международная конференция «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз» <i>А.К. Гуськова</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	81	Диагностика генерализованного поражения костного мозга при раке молочной железы методом позитронно-эмиссионной томографии <i>И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова</i>
ЮБИЛЕЙ	85	К 60-летию со дня рождения Б.Ю. Лишманова

CONTENTS № 1 – 2011

RADIATION BIOLOGY	5	Adrenomimetics as Component of Polyradiomodification at Tumour Radiotherapy <i>M.V. Vasin, N.P. Ermakova, V.M. Krimker</i>
RADIATION SAFETY	11	Experience in Expert Examination of Health Status of Persons Exposed to Radiation <i>A.V. Akleyev, S.A. Shalaginov</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	18	Mortality Risk from Ischemic Heart Disease in the Cohort of Nuclear Workers of Mayak PA <i>T.V. Azizova, C.R. Muirhead, M.B. Druzhinina, E.S. Grigoryeva, E.V. Vlasenko, M.V. Sumina, J.A. O'Hagan, W. Zhang, R.G.E. Haylock, N. Hunter</i>
	28	Malignant Neoplasm Incidence over the Period since 1995 to 2006 in the Cohort of Ozyorsk Residents Exposed in Childhood to Man-Made Radiation <i>L. Ya. Kaygorodova, A.V. Vazhenin, V.V. Korolkov, A.S. Domozhirova, P.V. Okatenko, M.E. Sokolnikov, N.A. Koshurnikova</i>
NUCLEAR MEDICINE	36	Experimental Study of ^{99m}Tc-nanotech Applied for Lymph Node Visualization <i>V.I. Chernov, I.G. Sinilkin, R.V. Zelchan, A.A. Titskaya, G.E. Kodina, A.O. Malysheva, O.E. Klementeva, N.A. Tarotonenkova, Yu.B. Lishmanov</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	43	The Synthesis of Modified LQ Model and Normal Probability Distribution Function for Prediction of Probability of Complications in Organs and Tissues <i>L. Ya. Klepper</i>
REVIEW	51	Application of Electrocardiographically Gated Myocardial Perfusion Tomography in Cardiology <i>Y.B. Lishmanov, V.I. Chernov, S.M. Minin</i>
	63	Accelerated Partial Breast Irradiation: is it an Alternative for Conventional External Beam Irradiation? <i>S.A. Ter-Arutyunyants, U.G. Trophymenko, V.V. Osipov, A.V. Aksenenko, D.V. Polushkin</i>
CHRONICLE	79	International Conference on Chronic Radiation Exposure: Low Dose Effects <i>A.K. Guskova</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUES	81	PET Diagnostic of Disseminate Bone Marrow Affection in Breast Cancer <i>I.P. Aslanidis, O.V. Mukhortova, I.V. Shurupova</i>
JUBILEE	85	On 60th anniversary of B.Y. Lishmanov

М.В. Васин, Н.П. Ермакова, В.М. Кримкер

**АДРЕНОМИМЕТИКИ КАК КОМПОНЕНТ
ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

M.V. Vasin, N.P. Ermakova, V.M. Krimker

**Adrenomimetics as Component of Polyradiomodification at Tumour
Radiotherapy**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение влияния адреналина на противоопухолевую эффективность терморadioтерапии при его сочетанном применении с гипергликемией и радиосенсибилизатором саназолом на модели перевитой мышам опухоли Эрлиха.

Материал и методы: Опыты проведены на мышках-самцах гибридах (СВАхС57В1/6)F1 с массой тела 25–30 г. Каждому животному в область правого бедра имплантировали внутримышечно 5×10^5 клеток карциномы Эрлиха в 0,05 мл изотонического солевого раствора. Когда опухоль достигала $\sim 1-1,5 \text{ см}^3$, ее подвергали рентгеновскому облучению (230 кВп, 16 мА, 2 мм Al фильтр) в дозах 10–40 Гр при мощности дозы 4,0 Гр/мин. Через 30 минут после облучения правую лапу животного с опухолью на полчаса помещали в водяную баню при температуре 43 °С. Непосредственно перед воздействием гипертермии мышам внутривенно вводили глюкозу в дозе 5 г/кг в виде 40 %-го раствора, а также раздельно или совместно с глюкозой – адреналин гидрохлорид внутривенно в дозе 0,5–1 мг/кг. В ряде групп за 30 минут до облучения мышам внутривенно вводили саназол в дозе 200 или 400 мг/кг. Определяли время задержки роста опухоли (GDT), время двойного увеличения ее объема (VDT) и время гибели 50 % животных (LT_{50}). Проводили расчет фактора изменения дозы (ФИД) испытанных средств модификации. При статистическом анализе применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, критерий Крускал–Уоллиса.

Результаты: Облучение опухоли в дозах 10–40 Гр приводило к их регрессии с многократным увеличением времени задержки роста и времени достижения двойного увеличения объема опухоли. При облучении опухоли в дозе 40 Гр отмечали выживаемость 57,7 % мышей-опухоленосителей в течение 120 суток. Воздействие гипертермии на опухоль при 43 °С через 30 минут после ее облучения в течение получаса вызывало увеличение в $\sim 1,5$ раза GDT и VDT ($p < 0,05$), что соответствовало ФИД 1,2–1,3, но не влияло на LT_{50} и на динамику гибели животных. Воздействие адреналина самостоятельно или в комбинации с гипергликемией перед гипертермией опухоли приводило к увеличению противоопухолевого эффекта терморadioтерапии с ростом GDT и VDT в ~ 2 раза, а LT_{50} – в $\sim 1,5$ раза при выживаемости 33,3 % мышей в течение 120 суток ($p < 0,05$) в условиях 100 % гибели животных контрольной группы, что соответствовало ФИД 1,7–1,8. Добавление в данную схему полирадиоимодификации профилактического применения саназола увеличивало ее эффективность.

Заключение: Введение адреналина отдельно или совместно с гипергликемией перед гипертермией опухоли вызывает повышение противоопухолевой активности терморadioтерапии. Дополнительное введение саназола к этой схеме полирадиоимодификации также увеличивает ее эффективность.

Ключевые слова: адреналин, адrenomиметики, опухоль Эрлиха, лучевая терапия, терморadioтерапия, гипертермия, гипергликемия, саназол

ABSTRACT

Purpose: The study of adrenaline influence in antitumoral efficiency of thermoradiotherapy in case of its application associated with hyperglycemia and radiation sensitizer Sanazol using mouse model of transplanted Ehrlich carcinoma.

Material and methods: The mice of (CBAxС57В1/6)F1 strain and 23–30 g body mass were transplanted with 5×10^5 cells of Ehrlich carcinoma/mouse. When tumor has grown to $\sim 1-1.5 \text{ cm}^3$ the tumor was exposed to X-rays (230 kVp, 16 mA, 2 mm Al filter) of 10–40 Gy at dose rate of 4.0 Gy/min. At minute 30 since the exposure mouse paw with tumor was heated to 43 °C in water bath within 30 minutes. Before hyperthermia mouse was i.v. administered by 40 % solution of glucose in dosage of 5g/kg and/or adrenaline (i.p.) in dosage of 0.5–1.0 mg/kg. In several groups 30 min before exposure mouse was i.p. administered by Sanazol in dosage of 200 and 400 mg/kg. Growth delay time (GDT), volume double time (VDT), time of 50 % mouse mortality (LT_{50}) and dose modification factor (DMF) were calculated. Statistical analysis of experimental data was carried out applying Mann–Whitney U-test and Kruskal–Wallis test.

Results: Tumor exposure to 10–40 Gy has caused the tumor regression with very large growth delay. After tumor exposure to 40 Gy 57.7 % survival of tumor has occurred in 120 days. The tumor hyperthermia to 43 °C within 30 minutes applied at minute 30 after exposure to 15–20 Gy has caused ~ 1.5 fold rise of GDT and VDT that corresponded to DMF of 1.2–1.3. Adrenaline administration separately or together with hyperglycemia before tumor hyperthermia has caused the increase of antitumoral efficiency of thermoradiotherapy with two fold rise of GDT and VDT as well as ~ 1.5 fold rise of LT_{50} and 33.3 % survival in 120 days ($p < 0.05$) if compared to 100 % mortality with thermoradiotherapy after exposure to 20 Gy that corresponded to DMF of 1.7–1.8. Addition of Sanazol to this polyradiomodification has increased the treatment efficiency.

Conclusion: Adrenaline administration separately or together with hyperglycemia before tumor hyperthermia has caused the increase of antitumoral efficiency of thermoradiotherapy. Addition of Sanazol to this polyradiomodification has increased the treatment efficiency.

Key words: adrenaline, adrenomimetics, Ehrlich carcinoma, radiotherapy, thermoradiotherapy, hyperthermia, hyperglycemia, Sanazol

Введение

Начиная с работ фон Арденне, обнаружившего усиление радиационного поражения под действием гипертермии, прошло 45 лет, и в настоящее время термордиотерапия успешно применяется при лечении опухолей ряда локализаций (рак шейки матки, прямой кишки) [1–7]. Радиотерапевтический эффект при лечении опухолей может быть усилен сочетанным применением ионизирующей радиации, последующей локальной гипертермией и искусственной кратковременной гипергликемией [8–10]. В настоящем исследовании изучено влияние адреналина на эффективность полирадиомодификации лучевой терапии опухолей. Кроме того, в тех же условиях исследована эффективность радиосенсибилизатора саназола (АК-2123) – электрон-акцепторного соединения, производного 3-нитротриазола [11].

Материал и методы

Опыты проведены на мышах-самцах гибридах (СВАхС57В1/6)F1 с массой тела 25–30 г. Каждому животному в область правой голени имплантировали внутримышечно 5×10^5 клеток карциномы Эрлиха в 0,05 мл изотонического солевого раствора. Когда опухоль достигала размера $\sim 1-1,5 \text{ см}^3$, ее подвергали рентгеновскому облучению (230 кВп, 16 мА, 2 мм Al фильтр) в дозах 10–40 Гр при мощности дозы 4,0 Гр/мин. При облучении опухоли тело животного экранировали свинцовой пластиной толщиной 10 мм. Через 30 минут после облучения правую лапу животного с опухолью помещали на полчаса в водяную баню при температуре 43 °С так, чтобы верхний край опухоли был погружен в воду на глубину не менее 1 см.

Непосредственно перед воздействием гипертермии мышам внутривенно вводили глюкозу в дозе 5 г/кг в виде 40 %-го раствора, а также отдельно или совместно с глюкозой – адреналин гидрохлорид внутривенно в дозе 0,5–1 мг/кг. В ряде групп за полчаса до облучения мышам внутривенно вводили электронно-акцепторное соединение саназол (АК-2123) в дозе 200 или 400 мг/кг, который усиливает радиационное поражение тканей в состоянии гипоксии.

Время задержки роста опухоли (GDT – growth delay time) и время двойного увеличения ее объема (VDT – volume double time) рассчитывали индивидуально для каждого животного. GDT оценивали по времени остановки роста опухоли, включая фазу ее регрессии. VDT определяли путем интерполяции показателей динамики увеличения объема опухоли по наиболее точно описывающим данные процессы

уравнениям регрессии, в основном из ряда показательной, экспоненциальной, квадратичной или линейной функций с помощью программы Microsoft Office Excel 2007.

Поскольку логнормальное распределение имело преимущество при описании экспериментальных данных над другими видами распределения, определяли среднее геометрическое для каждой группы. Рассчитывали фактор модификации дозы (ФИД) облучения при 20 и 15 Гр применяемых средств модификации как отношение расчетных доз облучения опытной и контрольной группы, вызывающих равный радиобиологический эффект.

При статистическом анализе данных четырех серий исследований определяли среднегеометрическое значение показателей, для определения достоверности данных применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, Крускал–Уоллиса.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены результаты исследования изученного варианта полирадиомодификации. Время удвоения объема опухоли в группе мышей без лечения составило 2,7 суток при гибели 100 % мышей со средней продолжительностью жизни (LT_{50}) 31,9 суток.

Облучение опухоли в дозах 10–40 Гр приводило к регрессии опухолей с многократным увеличением времени задержки роста и достижения двойного увеличения объема опухоли. При облучении опухоли в дозе 40 Гр достигалась выживаемость 57,7 % мышей-опухоленосителей в течение 120 сут. Дозовая зависимость величины радиобиологического эффекта: времени задержки роста опухоли (GDT) (1), времени удвоения объема опухоли у мышей (VDT) (2) и времени гибели 50 % животных (LT_{50}) (3) – была удовлетворительно аппроксимирована уравнениями:

$$y = 0,7811x - 5,871 \quad (r^2 = 0,992, p < 0,05) \quad (1)$$

$$y = 0,073x^2 - 1,751x + 22,2 \quad (r^2 = 0,984, p < 0,05) \quad (2)$$

$$y = 0,0188x^2 - 0,0365x + 42,064 \quad (r^2 = 0,992, p < 0,05), \quad (3)$$

где x – доза облучения, Гр.

Гипертермия опухоли при 43 °С через 30 минут после облучения в дозе 20 Гр в течение получаса вызывала увеличение в $\sim 1,5$ раза GDT и VDT ($p < 0,05$), что соответствовало ФИД 1,2–1,3, но не влияло на LT_{50} и на динамику гибели животных. Внутривенное введение 40 %-го раствора глюкозы перед гипертермией не вызывало достоверного модифицирующего эффекта при определенной тенденции к увеличению GDT и VDT на 10–20 %. Добавление к данной схеме полирадиомодификации адреналина приводило к

Таблица

Эффективность различных компонентов полирадиомодификации при лучевой терапии мышей с привитой в лапу опухолью Эрлиха

Группы	GDT, сут	VDT, сут	LT ₅₀ , сут	Выживаемость в течение 120 сут, %	ФИД для GDT	ФИД для VDT	ФИД для LT ₅₀
Мыши-опухоленосители без лечения	0	2,7	31,9	0	---	---	---
40 Гр	—	—	47,4 [#]	57,7 [#]	---	---	---
30 Гр	18,0	35,6	58 [#]	5,0	---	---	---
20 Гр	9,0	15,0	48,3 [#]	0	---	---	---
15 Гр	5,6	14,2	46,5 [#]	0	---	---	---
10 Гр	2,5	11,3	43,3 [#]	0	---	---	---
20 Гр + НТ	13,8 ^{*°}	23,2 ^{*°}	46,6	5,3	1,3	1,2	1,0
20 Гр + НГ + НТ	16,0 [°]	27,6 [°]	46,2	6,7	1,4	1,3	1,0
20 Гр + НГ + ЕН + НТ	20,7 [°]	43,4 ^{**°}	65,2 ^{**}	33,3 [#]	1,7	1,7	1,8
Саназол (0,2 г/кг) + 20 Гр	13,7 [*]	23,1 [*]	50,6	0	1,3	1,3	1,1
Саназол (0,4 г/кг) + 20 Гр	18,9 [*]	37,8 [*]	56,5 [*]	20,0	1,6	1,5	1,2
Саназол (0,2 г/кг) + 20 Гр + НГ + НТ	15,5 ^{**}	38,9 ^{**}	61,6 ^{**}	11,1	1,4	1,5	1,3
15Гр + НТ	9,3 [*]	20,5 ⁺	42,7	0	1,3	1,5	1,0
15 Гр + ЕН + НГ	5,8	13,6	42,8	0	1,0	1,1	1,0
15 Гр + ЕН + НТ	13,7 [‡]	22,4 ⁺	50,1 [‡]	0	1,7	1,6	1,5
15 Гр + НГ + НТ	11,3	23,2	45,1	0	1,5	1,6	1,0
15 Гр + НГ + ЕН + НТ	15,1 ^{‡•}	26,6 ^{*+}	49,0	0	1,8	1,8	1,4
Саеазол (0,2 г/кг) + 15 Гр	9,2 [•]	18 [•]	49,1	0	1,3	1,4	1,4
Саназол (0,2 г/кг) + 15 Гр + НТ	10,8 [•]	21,6 [•]	49,5	0	1,4	1,6	1,4
Саназол (0,2 г/кг) + 15 Гр + НГ + ЕН + НТ	20,2 [‡]	29,7 ^{‡+}	53,2 [‡]	0	2,2	1,9	1,7
НТ	1,0	7,4 [#]	23,1 [#]	0	---	---	---
Саназол (0,2 г/кг) + НГ + ЕН + НТ	1,0	10,2 [#]	39,5 [#]	0	---	---	---

Примечание:

В группах от 10 до 40 мышей, НТ – гипертермия, НГ – гипергликемия, ЕН – адреналин, R – облучение

$p < 0,05$ по сравнению с группой [мыши-опухоленосители без лечения]

$p < 0,05$ по сравнению с группой [НТ]

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой на облучение

** $p < 0,05$ по сравнению с группой [R + НГ + НТ]

‡ $p < 0,05$ по сравнению с группой [R + НТ]

• $p < 0,05$ по сравнению с группой [Саназол (0,2 г/кг) + 15 Гр + НГ + ЕН + НТ]

° $p < 0,01$ между группами в ряду [20 Гр + ГТ], [20 Гр + НГ + НТ], [20 Гр + НГ + ЕН + НТ] по тесту Kruskal–Wallis

+ $p < 0,05$ между группами в ряду [15 Гр], [15 Гр + ГТ], [15 Гр + ЕН + НТ], [20 Гр + НГ + ЕН + НТ], [15 Гр + саназол (0,4 г/кг) + НГ + ЕН + НТ] по тесту Kruskal–Wallis

четкому достоверному увеличению эффекта с ростом GDT и VDT в ~ 2 раза, а LT₅₀ в ~ 1,5 раза при выживаемости 33,3 % мышей в течение 120 сут ($p < 0,05$) на фоне гибели 100 % животных контрольной группы, что соответствовало ФИД 1,7–1,8. Таким образом, усложнение терморрадиотерапии опухолей с помощью гипергликемии и введения адреналина в большой дозе обуславливало усиление терапевтической эффективности полирадиомодификации ($p < 0,05$ по тесту Kruskal–Wallis).

Самостоятельное применение саназола в дозе 400 мг/кг за 30 мин до облучения опухолей вызывало достоверное усиление действия радиации с увеличением GDT и VDT более чем в два раза и увеличением LT₅₀ на 17 % ($p < 0,05$). Добавление в данную схему лучевой терапии гипертермии и гипергликемии поз-

волило сохранить эффективность саназола при уменьшении его дозы в два раза.

При снижении дозы облучения до 15 Гр эффективность данной схемы полирадиомодификации с добавлением адреналина и саназола сохранилась с увеличением GDT более чем в три раза, VDT в ~ 1,5 раза, а LT₅₀ на ~30 %. Причем применение адреналина при терморрадиотерапии без включения в терапевтическую схему гипергликемии достоверно увеличивало более чем в два раза показатель GDT, а продолжительность жизни подопытных мышей – на 10 %. Применение только адреналина или в сочетании с введением глюкозы после облучения опухолей без гипертермии не вызывало усиления радиомодифицирующего эффекта.

Воздействие только одной гипертермии вызывало задержку роста опухоли почти на сутки, увеличивало VDT в ~ 3 раза, но в ~ 1,5 раза сокращало продолжительность жизни подопытных животных ($p < 0,05$). Сочетание гипертермии с введением саназола, глюкозы и адреналина без облучения опухоли способствовало устранению эффекта гипертермии по сокращению LT_{50} животных.

Средняя гипертермия (41–42 °С) облученных опухолей способна нарушать их клеточный метаболизм, вызывая рост активных форм кислорода и снижение внеклеточной pH опухолевой ткани за счет активации гликолиза и накопления в ткани молочной кислоты [12–17]. В ранние сроки после облучения данные процессы при гипертермии резко ограничивают пострadiационное восстановление потенциальных и сублетальных повреждений [18, 19], а также способствуют реализации апоптоза поврежденных радиацией клеток через активацию каспазы [20–23]. Внутривенное введение больших доз глюкозы способно вызывать кратковременную гипергликемию, которая в условиях гипертермии опухолевых клеток включается как субстрат в процессы ускоренного гликолиза, увеличивая продукцию молочной кислоты и ее накопление в опухолевой ткани [24, 25].

При наличии адренорецепторов на опухолевых клетках адреналин также может вмешиваться в их метаболизм, прежде всего, усиливая его и способствуя термогенезу и росту активных радикальных форм кислорода [26, 27]. Данные процессы синергичны с действием гипертермии в ранние сроки после облучения. Кроме того, адреналин, воздействуя на печень, инициирует процессы гликогенолиза и, блокируя через α_2 -адренорецепторы секрецию инсулина в поджелудочной железе, может поддерживать более длительное время гипергликемию при внутривенном введении больших доз глюкозы, усиливая таким образом метаболические нарушения в опухолевой ткани. Уязвимость опухолей по сравнению со здоровыми тканями организма в этих условиях связана с генетическими особенностями метаболизма опухолевых клеток [28, 29], обуславливающих эффект Варбурга [30], т.е. преимущественное получение энергии опухолями через гликолиз при нарушении процессов окислительного фосфорилирования, что сопровождается интенсификацией процессов метаболизма, усилением закисления опухолевой ткани и индукции процессов апоптоза опухолевых клеток [31].

Об аддитивном эффекте применения гипоксических радиосенсибилизаторов (метронидазола, саназола), усиливающих радиационное поражение опухолей, в том числе в схеме полирадиомодификации, свидетельствует ряд работ [32, 33]. В настоящем исследовании

подтверждено сохранение благоприятного радиосенсибилизирующего действия саназола на фоне терморadiотерапии, воздействия гипергликемии и адреналина.

В ряде исследований обращалось внимание на усиление эффекта терморadiотерапии при применении ряда фармакологических средств (мексамина, гидразина) [34, 35], нарушающих местный кровоток в опухолевой ткани и тем самым увеличивающих концентрацию молочной кислоты и снижающих pH. В отношении адреналина есть сведения, что он увеличивает кровоток в опухолевой ткани и может способствовать накоплению в ней химиотерапевтических препаратов, повышая их терапевтическую эффективность [36, 37]. Кроме того, есть одна работа, свидетельствующая, что адреналин, введенный локально в опухоль карциномы легких Льюиса, имплантированной в лапу мышей, пролонгирует задержку роста опухоли при ее терморadiотерапии [38].

В настоящей работе впервые показана эффективность применения адреналина в схеме полирадиомодификации при сочетанном воздействии терморadiотерапии и гипергликемии, в том числе и в случае применения радиосенсибилизатора саназола.

Выводы

Применение адреналина самостоятельно или вместе с воздействием гипергликемии перед гипертермией опухоли вызывает повышение противоопухолевой эффективности терморadiотерапии. Применение саназола увеличивает эффективность изученной схемы полирадиомодификации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *von Ardenne M., Reitnauer P.G.* On the effect of hyperthermia on Ehrlich mouse ascites cancer cells. // Arch. Geschwulstforsch, 1965, **26**, No. 3, S. 184–185.
2. *Horsman M.R., Overgaard J.* Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.), 2007, **19**, No. 6, P. 418–426.
3. *Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Ольтаржевская Н.Д. и соавт.* Комбинированное лечение рака прямой кишки, используя различные средства радиомодификации. // Вопр. онкол., 2008, **54**, № 3, С. 350–353.
4. *De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M. et al.* Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. // Cochrane Database Syst. Rev., 2009, No. 3, CD006269.
5. *Plataniotis G.A., Dale R.G.* Use of the concept of equivalent biologically effective dose (BED) to quantify the contribution of hyperthermia to local tumor cont-

- rol in radiohyperthermia cervical cancer trials, and comparison with radiochemotherapy results. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **73**, No. 5, P. 1538–1544.
6. *Franckena M., van der Zee J.* Use of combined radiation and hyperthermia for gynecological cancer. // *J. Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2010, **22**, No. 1, P. 9–14.
 7. *Lutgens L., van der Zee J., Pijls-Johannesma M. et al.* Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, No. 1, CD006377.
 8. *Ярмоненко С.П.* Радиомодификаторы и прогресс в радиационной онкологии. // *Вопр. онкол.*, 1995, **41**, № 2, С. 93–94.
 9. *Козин С.В., Волошина Е.А., Винская Н.П. и соавт.* Гипергликемия как средство повышения эффективности гипертермии при радиотерапии опухоли. // *Мед. радиол.*, 1990, **35**, № 3, С. 3–6.
 10. *Кримкер В.М., Голдобенко Г.В., Ожиганов Е.Л. и соавт.* Использование искусственной гипергликемии при радиотерапии больных раком прямой кишки. // *Вопр. онкол.*, 1986, **32**, № 10, С. 40–46.
 11. *Kagiya V.T.* A proposal for a new strategy, on the base of the optimization of conventional radiotherapy – tumor sensitization by sanazole with normal tissue protection by vitamin glycosides. // *Сибирский онкол. ж.*, 2006, № 2 (18), С. 76–80.
 12. *Ярмоненко С.П., Шапот В.С., Осинский С.П.* Метаболические факторы, определяющие селективное повышение эффекта ионизирующего излучения на опухоли. // *Экспер. онкол.*, 1984, **6**, № 2, С. 3–8.
 13. *Pandita T.K., Pandita S., Bhaumik S.R.* Molecular parameters of hyperthermia for radiosensitization. // *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.*, 2009, **19**, No. 3, P. 235–251.
 14. *Vaupel P.W., Kelleher D.K.* Pathophysiological and vascular characteristics of tumours and their importance for hyperthermia: heterogeneity is the key issue. // *Int. J. Hyperthermia*, 2010, **26**, No. 3, P. 211–223.
 15. *Grotius J., Dittfeld C., Huether M., Mueller-Klieser W.* Impact of exogenous lactate on survival and radioresponse of carcinoma cells *in vitro*. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2009, **85**, No. 11, P. 989–1001.
 16. *Schildkopf P., Frey B., Mantel F. et al.* Application of hyperthermia in addition to ionizing irradiation fosters necrotic cell death and HMGB1 release of colorectal tumor cells. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, **391**, No. 1, P. 1014–1020.
 17. *Schildkopf P., Ott O.J., Frey B. et al.* Biological rationales and clinical applications of temperature controlled hyperthermia – implications for multimodal cancer treatments. // *Curr. Med. Chem.*, 2010, **17**, No. 27, P. 3045–3057.
 18. *Iliakis G., Wu W., Wang M.* DNA double strand break repair inhibition as a cause of heat radiosensitization: re-evaluation considering backup pathways of NHEJ. // *Int. J. Hyperthermia*, 2008, **24**, No. 1, P. 17–29.
 19. *Masunaga S., Nagata K., Suzuki M. et al.* Inhibition of repair of radiation-induced damage by mild temperature hyperthermia, referring to the effect on quiescent cell populations. // *Radiat. Med.*, 2007, **25**, No. 8, P. 417–425.
 20. *Hunter A.J., Hendrikse A.S., Renan M.J.* Radiation-induced apoptosis is modulated by the post-irradiation tumor microenvironment. // *Cancer Biol. Ther.*, 2009, **8**, No. 3, P. 253–262.
 21. *Vorotnikova E., Ivkov R., Foreman A. et al.* The magnitude and time-dependence of the apoptotic response of normal and malignant cells subjected to ionizing radiation versus hyperthermia. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2006, **82**, No. 8, P. 549–559.
 22. *Liang H., Zhan H.J., Wang B.G. et al.* Change in expression of apoptosis genes after hyperthermia, chemotherapy and radiotherapy in human colon cancer transplanted into nude mice. // *World J. Gastroenterol.*, 2007, **13**, No. 32, P. 4365–4371.
 23. *Nijhuis E.H., Poot A.A., Feijen J., Vermes I.* Induction of apoptosis by heat and gamma-radiation in a human lymphoid cell line; role of mitochondrial changes and caspase activation. // *Int. J. Hyperthermia*, 2006, **22**, No. 8, P. 687–698.
 24. *Козин С.В., Волошина Е.А., Винская Н.П., Абакарова О.Р.* Роль снижения рН в повышении противоопухолевого действия ионизирующего излучения с помощью гипергликемии. // *Мед. радиол.*, 1988, **33**, № 9, С. 53–56.
 25. *Форманчук А.В., Деминчук Ю.Е., Ходина Т.В.* Морфометрия мелкоклеточного рака легких после радиотерапии, комбинированной с гипергликемией. // *Мед. радиол.*, 1987, **32**, № 6, С. 36–41.
 26. *Go A.G., Chow K.H., Hwang I.S., Tang F.* Adrenomedullin and its receptor components in adipose tissues: Differences between white and brown fats and the effects of adrenergic stimulation. // *Peptides*, 2007, **28**, No. 4, P. 920–927.
 27. *Sharara-Chami R.I., Joachim M., Mulcahey M., et al.* Effect of epinephrine deficiency on cold tolerance and on brown adipose tissue. // *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, **328**, No. 1–2, P. 34–39.
 28. *Young C.D., Anderson S.M.* Sugar and fat – that’s where it’s at: metabolic changes in tumors. // *Breast Cancer Res.*, 2008, **10**, No. 1, P. 202
 29. *Nardinocchi L., Puca R., Givol D., D’Orazi G.* HIPK2-A therapeutical target to be (re)activated for tumor suppression: Role in p53 activation and HIF-1alpha inhibition. // *Cell Cycle*, 2010, **9**, No. 7.

30. *Warburg O.* The Metabolism of Tumors. — London: Constable, 1930.
31. *Song P., Wu Y., Xu J. et al.* Reactive nitrogen species induced by hyperglycemia suppresses akt signaling and triggers apoptosis by upregulating phosphatase PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) in an LKB1-dependent manner. // *Circulation*, 2007, **116**, No. 14, P. 1585–1595.
32. *Винская Н.П., Волошина Е.А., Выгодская А.И., Ярмоненко С.П.* Повышение противоопухолевого эффекта ионизирующего излучения при комбинированном использовании метронидазола и вызванной гипергликемии. // *Мед. радиол.*, 1984, **29**, № 12, С. 13–17.
33. *Rao B.S., Devi P.U.* Multimodality treatment using AK-2123, hydralazine, radiation & hyperthermia on a transplantable mouse tumour. // *Indian J. Med. Res.*, 1996, **104**, P. 182–189.
34. *Козин С.В., Севастьянов А.И., Ярмоненко С.П.* Экспериментальная оценка роли торможения кровотока при повышении гипергликемией радиационного поражения опухолей. // *Мед. радиол.*, 1986, **31**, № 4, С. 55–58.
35. *Kozin S.V., Kozina L.V.* Thermoradiotherapy with hydralazine: the effect of preirradiation of the tumor bed on blood flow and growth delay of Ehrlich carcinoma. // *Radiat. Res.*, 1999, **151**, No. 1, P. 79–84.
36. *Zlotecki R.A., Baxter L.T., Boucher Y., Jain R.K.* Pharmacologic modification of tumor blood flow and interstitial fluid pressure in a human tumor xenograft: network analysis and mechanistic interpretation. // *Microvasc. Res.*, 1995, **50**, No. 3, P. 429–443.
37. *Duvillard C., Romanet P., Cosmidis A. et al.* Phase 2 study of intratumoral cisplatin and epinephrine treatment for locally recurrent head and neck tumors. // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2004, **113**, No. 3, Pt. 1, P. 229–233.
38. *Tamai Y., Ohizumi Y., Mori T.* Epinephrine or peplo-mycin combined with hyperthermia in irradiated Lewis lung carcinoma: effects on tumor growth, skin reaction, and lung metastasis. // *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, 1996, **21**, No. 4–6, P. 171–176.

Поступила 26.10.2010

А.В. Аклеев, С.А. Шалагинов

**ОПЫТ ЭКСПЕРТИЗЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН,
ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ**

A.V. Akleyev, S.A. Shalaginov

**Experience in Expert Examination of Health Status of Persons Exposed
to Radiation**

РЕФЕРАТ

Цель: Проанализировать основные показатели 20-летней деятельности Челябинского регионального межведомственного экспертного совета (МЭС) по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся радиационному воздействию, с облучением.

Материал и методы: Источниками информации являлись статистические отчеты о деятельности Челябинского МЭС, протоколы заседаний и решения МЭС за период работы с 1990 по 2009 гг. В ряде случаев для получения дополнительной информации использовались медицинские документы из архива Челябинского МЭС.

Результаты: За период с 1990 по 2009 гг. в Челябинском МЭС было рассмотрено более восьми тысяч дел различных категорий облученных лиц (жителей прибрежных сел реки Течи, ликвидаторов аварии на ЧАЭС, участников испытаний ядерного оружия и др.) и их потомков. Доля положительных решений о связи заболеваний, инвалидности и смерти с радиационным воздействием за весь период деятельности Челябинского МЭС составила 43,3 %. Максимальный уровень принятия положительных решений (66,1 %) был отмечен в начальный период деятельности МЭС (1990–1993). Чаще всего положительные решения принимались в отношении лиц со злокачественными новообразованиями (62,9 % от общего числа принятых положительных решений). На долю людей со стойкой утратой трудоспособности приходилось 33,7 % заявлений. Из общего числа экспертных дел 12,6 % поступили в связи со смертью облученного человека. В 6,9 % случаев при первичном рассмотрении экспертного дела принятие решения было отложено.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на ЧАЭС, ПО «Маяк», экспертиза, причинная связь, злокачественные новообразования

ABSTRACT

Purpose: Analysis of the key characteristics of the activities carried out by the Chelyabinsk Regional Interagency Board of Experts (IBE) over 20 years of its operation to establish the causal relationship between diseases, disability, and death and radiation exposure.

Material and methods: The material used in the study has included standard statistical reports on the work done by the Chelyabinsk IBE and minutes of IBE meetings, standard summaries on the decisions made by the IBE over the period of 1990 to 2009. In a number of cases, the medical records stored in the IBE archives were used as a source for the information verification.

Results: Over the period of 1990 to 2009, more than 8 thousand cases were considered for exposed people with different exposure types (residents of Techa River villages, Chernobyl accident cleanup workers, participants in nuclear weapon tests, etc.) and their offspring. The proportion of favorable decisions on the relationship of disease, disability and death to radiation exposure was 43.3 % for the entire period. The maximum rate of favorable decisions (66.1 %) was noted over the early period of the IBE activities (1990–1993). Most often, favorable decisions were made with regard to patients with malignant neoplasms (62.9 % of the total favorable decisions made by the IBE). The rate of favorable decisions made for patients with disability was 33.7 % of the total claims submitted to the IBE. Favorable decisions made by the IBE after expert examination of death cases constituted 12.6 % of the total applications submitted. In 6.9 % of cases considered initially by the Chelyabinsk IBE, decision-making was deferred.

Key words: cleanup workers of ChNPP accident, Mayak PA, expert examination of exposed persons, causal relationship, neoplasms

Введение

Оказание медицинской помощи облученному населению остается актуальной социально-значимой задачей для ряда российских регионов (Урал, европейская часть России, радиоактивно-загрязненная в результате аварии на Чернобыльской АЭС, Алтайский край и др.) и для страны в целом. Хорошо известно, что в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС приняли участие около 200 тыс.

человек, проживающих в различных регионах страны. Проблема экспертизы здоровья лиц, подвергшихся радиационному воздействию, является важной задачей федеральных целевых программ, направленных на социальную защиту граждан, пострадавших от радиационного воздействия. Компенсации, предусмотренные федеральным правительством за причиненный ущерб здоровью, являются персонифицированными и предполагают объектив-

ную оценку состояния здоровья облученных лиц, а также установление причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти с радиационным воздействием. Для решения этих задач в Российской Федерации было создано шесть межведомственных экспертных советов (МЭС). Челябинский региональный МЭС обеспечивает экспертизу здоровья облученных граждан, проживающих в Уральском федеральном округе (это Свердловская, Челябинская, Курганская и Тюменская области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа).

Экспертиза состояния здоровья облученных лиц и установление связи с радиационным фактором нередко представляют значительные трудности. Это вызвано тем, что многие заболевания, связанные с облучением (злокачественные опухоли, лейкозы, сердечно-сосудистые заболевания и др.), во-первых, имеют достаточно длительный латентный период и могут проявляться через много лет после облучения; во-вторых, относятся к мультифакториальной патологии, которая имеет достаточно высокую спонтанную частоту (особенно в пожилом возрасте) и обусловлена значительным влиянием нерадиационных факторов риска (курением, употреблением алкоголя, профессиональными вредностями, отягощенной наследственностью и др.). Наибольшие трудности представляет экспертиза здоровья у потомков облученных лиц (особенно второго и третьего поколений), т.к. радиационный риск наследственных заболеваний (менделевских, хромосомных и мультифакториальных хронических болезней, а также врожденных пороков развития) весьма низок [1].

Все это предполагает необходимость тщательного анализа и обобщения опыта работы экспертных советов, что позволит повысить эффективность их работы и объективизировать принятие ими решений.

Материал и методы

Центральный межведомственный экспертный совет (МЭС) по установлению причинной связи заболеваний и инвалидности граждан с работами по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС был создан в 1988 г. Приказом министра здравоохранения СССР № 731 от 28.09.1988 г. было принято положение об экспертном совете, определены принципы и инструкция по его работе. В 1990 г. в Российской Федерации была создана система из нескольких МЭС, в том числе в Челябинске. В состав Челябинского МЭС вошли сотрудники областной клинической больницы №1, а также специалисты Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ ФМБА России). Первое заседание Челябинского МЭС состоялось 11 декабря 1990 года.

С 1990 по 1992 г. Челябинский МЭС рассматривал только дела ликвидаторов аварии на ЧАЭС. С 1993 г. МЭС приступил к рассмотрению заявлений от жителей прибрежных сел реки Течи и лиц, переселенных с территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа), а также ликвидаторов аварий на ПО «Маяк». С 2005 г. Челябинский МЭС рассматривает заявления от лиц из подразделений особого риска и работников ПО «Маяк».

Источниками информации, которые использовались для анализа в настоящем исследовании, были статистические отчеты о деятельности Челябинского МЭС, протоколы заседаний МЭС, заключения о вынесенных МЭС решениях. Формы отчетности, установленные приказами Министерства здравоохранения, с течением времени претерпевали некоторые изменения [2–5], поэтому в ряде случаев для согласования данных и приведения их к единым стандартам использовались следующие первичные медицинские документы из архива Челябинского МЭС: направления лечебных учреждений в Челябинский МЭС; выписки из амбулаторных карт и больничных стационаров; копии направлений на ВТЭК (МСЭК). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия χ^2 [6].

Результаты и обсуждение

За 20-летний период работы Челябинским МЭС было рассмотрено 8050 экспертных дел. Как можно видеть из рис. 1, более половины их (4064) было рассмотрено в 1994–2001 гг. В эти временные интервалы МЭС рассматривал дела ликвидаторов аварии на ЧАЭС, проживающих в Уральском регионе, а также ликвидаторов аварий на ПО Маяк, жителей прибрежных сел реки Течи и ВУРСа вне зависимости от



Рис. 1. Динамика общего числа дел, рассмотренных Челябинским МЭС в 1990–2009 гг., и дел, в которых установлена связь заболевания с облучением

места их проживания на время подачи документов в МЭС. Наименьшее число дел было рассмотрено МЭС в период с 1990 по 1993 гг. (1170) и с 2002 по 2005 гг. (1142). В 1990–1993 гг. в Челябинском МЭС рассматривались только экспертные дела ликвидаторов аварии на ЧАЭС, проживающих в Уральском регионе. В период с 2002 по 2005 гг. МЭС принимал на рассмотрение документы только на лиц, облученных вследствие аварий на ПО «Маяк» (ликвидаторы и население). С 1997 по 2004 гг. Челябинский МЭС не рассматривал дела ликвидаторов аварии на ЧАЭС. С 2006 г. контингент обслуживания Челябинского МЭС расширился за счет включения ликвидаторов аварии на ЧАЭС, персонала ПО «Маяк» и участников подразделений особого риска. В этот отрезок времени было рассмотрено 1674 дела.

Можно предположить, что после 2010 г. существенного увеличения дел, поступающих на рассмотрение в Челябинский МЭС от данного контингента граждан, не будет, поскольку к настоящему времени значительное число облученных лиц уже освидетельствовано в МЭС и, кроме того, вследствие процессов естественного старения происходит закономерное уменьшение числа облученных лиц.

В результате проведенной экспертизы за 20-летний период причинная связь заболеваний, инвалидности или смерти с облучением установлена в 3487 случаях, что составило 43,3 % от общего числа рассмотренных дел. Значительная доля положительных решений, которая имела место в первые годы деятельности МЭС (рис. 1) была связана с отсутствием необходимого опыта экспертной работы у членов МЭС и недостаточным уровнем знаний в области радиационной биологии и медицины у ряда экспертов, привлеченных из местных органов здравоохранения. Другой важной причиной являлся перечень заболеваний, рекомендуемых для установления связи (Приложение 2 к распоряжению № 42-06/388 от 08.08.1990 г. Главного государственного санитарного врача РСФСР). Данный перечень заболеваний рекомендовал экспертам связывать с радиационным воздействием широкий круг самых разнообразных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хронические пневмонии и бронхиты, гастриты, язвенная болезнь и другие заболевания. Появление этого перечня, по-видимому, определялось социально-психологическими запросами и ожиданиями общества в постперестроечный период и в значительной мере было связано с психологическим влиянием последствий аварии на ЧАЭС.

В Челябинский МЭС поступали документы как на облученных лиц, так и на их потомков. МЭС за 20-летний период деятельности рассмотрел 7685 дел, поступивших от лиц, непосредственно подвергших-

ся облучению (95,5 % от всех дел). Связь заболеваний с облучением установлена у 3404 человек (44,3 % от числа рассмотренных дел этой категории облученных лиц). Значительно реже поступали на рассмотрение дела потомков облученных лиц (365 или 4,5 % от числа всех рассмотренных случаев). Связь заболеваний с облучением установлена у 83 потомков (22,7 %), родившихся от облученных лиц различных категорий. Существенно более редкая ($p < 0,001$) частота положительных решений МЭС по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти с облучением у потомков согласуется со значительно меньшим риском радиационных наследственных эффектов по сравнению с соматическими [1].

Как можно видеть из табл. 1, Челябинский МЭС работал с документами пяти различных категорий облученных лиц. Первые три категории (население реки Теча и ВУРСа, ликвидаторы аварии на ПО «Маяк» и ликвидаторы аварии на ЧАЭС) были наиболее многочисленными и представлены приблизительно одинаковым количеством лиц, превышающим две тысячи человек. Еще две группы (участники подразделений особого риска и работники ПО «Маяк») были небольшими по численности (152 и 114 человек соответственно). Наиболее высокая доля случаев, связанных с радиационным воздействием (95,6 %), имела место у работников ПО «Маяк». Чрезвычайно высокий уровень связи обусловлен предварительным отбором случаев для представления в МЭС и высоким качеством документов, на-

Таблица 1

Распределение рассмотренных Челябинским МЭС экспертных дел по категориям облученных лиц в 1990–2009 гг.

Категории	Всего рассмотрено дел	Заболевание связано		Дело отложено	
		Случаи	%	Случаи	%
Население (река Теча, ВУРС)	2241	975	43,5**	102	4,6
Ликвидаторы аварии на ПО «Маяк»	2624	953	36,3	113	4,3
Ликвидаторы аварии на ЧАЭС	2554	1315	51,5*	299	11,7*
Участники подразделений особого риска	152	52	34,2	11	7,2
Работники ПО «Маяк»	114	109	95,6	0	0
Потомки всех категорий облученных	365	83	22,7	27	7,4
Всего	8050	3487	43,3	552	6,9

Примечание:

* $p < 0,001$ при сравнении с населением и ликвидаторами аварии на ПО «Маяк»;

** $p < 0,001$ при сравнении с ликвидаторами аварии на ПО «Маяк»

правляемых в Челябинский МЭС врачами г. Озерска, которые имеют большой опыт работы с облученными людьми. У данной категории лиц не было ни одного случая отложенных вследствие неполной или некачественной информации дел. При этом следует отметить, что из 114 экспертных дел на сотрудников ПО «Маяк», рассмотренных в Челябинском МЭС, 107 (93,9 %) были направлены по поводу злокачественных новообразований, которые эксперты рассматривают как наиболее вероятные последствия облучения.

Относительно высоким является доля положительных решений дел и у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (51,5 %). Важно отметить, что большая часть этих дел (74,7 %) была рассмотрена в первые семь лет работы Челябинского МЭС, когда для установления причинной связи с радиационным воздействием Совет руководствовался широким перечнем заболеваний (в том числе вегето-сосудистой дистонии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронических заболеваний органов дыхания и др.), которые в дальнейшем были исключены из списка радиационно-индуцируемых заболеваний. Относительно невысокая доля связанных с радиационным воздействием случаев заболеваний, инвалидности и смерти у ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» (36,3 %) может объясняться, главным образом, тем, что в 1990–1993 гг., когда имелась тенденция к установлению указанной связи для широкого спектра заболеваний, дела на данную категорию облученных лиц МЭС не рассматривались, а максимальное число их поступило в 1998–2005 гг., когда перечень заболеваний был в значительной степени сокращен. Кроме того, следует учитывать, что в данную категорию входит значительная группа относительно молодых лиц, облучившихся в диапазоне низких доз. Часто эти лица обращались в Челябинский МЭС с заявлением о рассмотрении заболеваний, не входящих в перечень рекомендуемых для связи с радиационным воздействием.

Доля лиц с установленной радиационной обусловленностью заболеваний среди населения прибрежных сел реки Течи и ВУРСа оказалась более высокой, чем среди ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» – 43,5 % и 36,3 % соответственно ($p < 0,001$). Выявленный факт может быть связан с возрастом населения радиоактивно-загрязненных районов Уральского региона: оно в среднем старше, чем ликвидаторы, и потому более подвержено различным видам соматической патологии. Более высокая доля дел с установленной радиационной обусловленностью заболеваний среди жителей прибрежных сел реки Течи по сравнению с жителями ВУРСа согласуется с более высоким риском возникновения радиационно-инду-

цированных эффектов в первой группе, который в значительной мере зависит от дозы облучения. Примечательно, что доля радиационно-обусловленных случаев среди населения в 2000–2009 гг. значительно повысилась по сравнению с периодом 1990–1999 гг. – с 51,2 % до 61,9 % ($p < 0,005$), что также, скорее всего, связано с инволюционными процессами.

Обращает внимание относительно высокая доля дел, вызвавших затруднения при первичном рассмотрении, у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (до 11,7 %), в то время как у ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» этот показатель составил только 4,3 % ($p < 0,001$), а у жителей реки Течи и ВУРСа – 4,6 % ($p < 0,001$). Как отмечалось выше, у работников ПО «Маяк» таких случаев не было отмечено. Основной причиной отложенного рассмотрения дел является неполная, некачественная или противоречивая информация, направленная в МЭС. Документы, касающиеся лиц, облученных в результате деятельности ПО «Маяк», в большинстве случаев оформлялись при участии специалистов из специализированных центров УНПЦ РМ и ЮУрИБФ, тогда как документы ликвидаторов чернобыльской аварии – исключительно органами местного здравоохранения. Доля дел, вызвавшая затруднения при первичном рассмотрении, значительно снижалась со временем, что свидетельствует о повышении качества подготовки документов как ликвидаторов ЧАЭС, так и населения. Однако и в настоящее время сохраняются значительные различия ($p < 0,025$) в доле отложенных дел ликвидаторов ЧАЭС и населения радиоактивно-загрязненных районов Уральского региона.

Таблица 2

Распределение рассмотренных экспертных дел инвалидов и умерших, относящихся к различным категориям облученных лиц

Категории	Всего рассмотрено дел	Инвалиды		Умершие	
		Случаи	%***	Случаи	%
Население (река Теча, ВУРС)	2 241	1 059	47,3*	212	9,5*
Ликвидаторы аварии на ПО «Маяк»	2 624	690	26,3	287	10,9*
Ликвидаторы аварии на ЧАЭС	2 554	666	26,1	478	18,7
Участники подразделений особого риска	152	118	77,6**	26	17,1
Рабочие ПО «Маяк»	114	42	36,8	11	9,6
Потомки всех категорий облученных	365	139	38,1	4	1,1
Всего	8050	2714	33,7	1018	12,6

Примечание:

* $p < 0,001$ при сравнении с группой ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» и ЧАЭС;

** $p < 0,001$ при сравнении с группой рабочих ПО «Маяк»;

*** указан % от общего числа

Как видно из табл. 2, доля лиц, имеющих при направлении документов в Челябинский МЭС группу инвалидности, наиболее высока среди участников подразделений особого риска (77,6 %), а наименее – среди ликвидаторов аварий на ЧАЭС (26,1 %) и ПО «Маяк» (26,3 %). Следует отметить несоответствие уровней инвалидизации и установления причинной связи заболеваний с облучением у различных категорий лиц (табл. 1 и 2). Так, среди участников подразделений особого риска доля лиц с установленной радиационной обусловленностью заболеваний составила 34,2 %, с группой инвалидности – 77,6 %. В то же время у ликвидаторов аварии на ЧАЭС эти показатели составили соответственно 51,5 % и 26,1 %.

Кроме того, обращает на себя внимание более высокая частота подачи документов умерших ликвидаторов ЧАЭС и участников подразделений особого риска по сравнению с населением и ликвидаторами аварий ПО «Маяк» (табл. 2). Данные факты можно частично объяснить половым составом категорий облученных граждан. Так, если группы ликвидаторов аварии на ЧАЭС и участников подразделений особого риска составляют преимущественно мужчины, для которых характерна более высокая смертность [7–9], то в группе лиц, облученных на реке Тече и на ВУРСе, преобладают женщины, доля которых достигает 60 %.



Рис. 2. Динамика доли (%) рассмотренных дел на инвалидов и умерших облученных лиц в 1990–2009 гг.

Из рис. 2 видно, что доля дел, рассмотренных в Челябинском МЭС в связи со смертью, увеличивалась с 7,1 % в 1990–1993 гг. до 23,5 % в период с 2006 по 2009 гг. Особенно заметный рост регистрировался в последние восемь лет, что обусловлено старением контингента. Аналогично среди облученных, обратившихся в МЭС, отмечалось увеличение доли лиц со стойкой утратой трудоспособности – с 15,6 % в 1990–1993 гг. до 51,9 % в 2006–2009 гг. Количество случаев со стойкой утратой трудоспособности и слу-

чаев смерти облученных лиц, связанных с радиационным воздействием, также последовательно увеличивалось и достигало максимума в 2002–2009 гг. (табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения доли дел с установленной радиационной обусловленностью у инвалидов и умерших пациентов

Период рассмотрения, гг.	Общее число случаев с установленной радиационной обусловленностью	Умершие		Инвалиды	
		Случаи	%	Случаи	%
1990–1993	773	73	9,4	179	23,2
1994–1997	594	93	15,7	207	34,8
1998–2001	660	106	16,1	321	48,6
2002–2005	551	130	23,6	278	50,5
2006–2009	909	266	29,3	415	45,7
Всего	3 487	668	19,2	1 400	40,1

Анализ структуры патологии облученных лиц, обратившихся в Челябинский МЭС за весь период наблюдения, показал, что наиболее часто основными заболеваниями (в том числе приводящими к инвалидности и смерти) являются болезни системы кровообращения (IX класс по МКБ-10) и злокачественные новообразования (II класс по МКБ-10). На их долю приходится соответственно 4368 обращений облученных граждан (54,3 % от общего числа рассмотренных дел) и 2342 (29,1 %). Суммарная доля заболеваний других классов, по поводу которых облученные лица обращались в МЭС, составила 30,6 % (2467 случаев), причем доля заболеваний отдельных классов, как правило, не превышала 5 %.

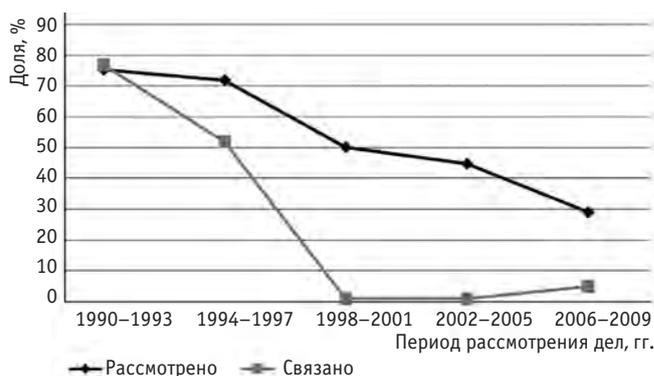


Рис. 3. Динамика частоты (%) рассмотренных и связанных дел у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Как видно из рис. 3, в динамике имело место уменьшение доли рассмотренных экспертных дел (с 75,2 % в 1990–1993 гг. до 29 % в 2006–2009 гг.), в которых основным заболеванием являлась патология сердечно-сосудистой системы. По-видимому, данная

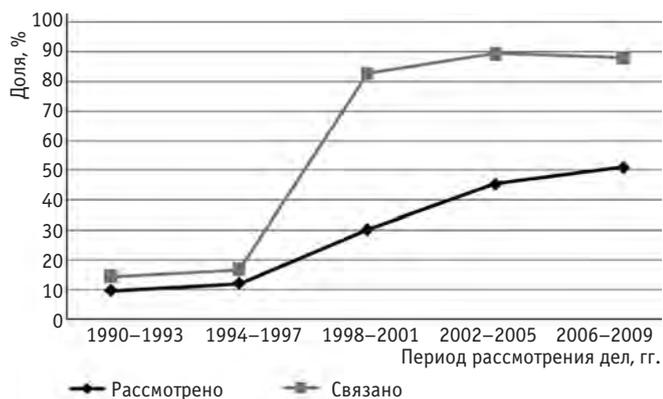


Рис. 4. Динамика частоты (%) дел лиц со злокачественными новообразованиями и среди них — с установленной радиационной связью

закономерность связана с тем, что заболевания органов кровообращения с 1998 г. крайне редко связываются экспертами с радиационным воздействием. Некоторое увеличение случаев сердечно-сосудистой патологии, связанной с радиационным воздействием, по сравнению с предыдущим периодом, имело место в 2006–2009 гг. и было обусловлено значительно большим поступлением в МЭС дел умерших облученных лиц. Причиной смерти в этих случаях являлись те же заболевания системы кровообращения, возникновение которых ранее уже было связано Челябинским МЭС с радиационным фактором.

Противоположная ситуация имела место в отношении злокачественных новообразований. Как видно из рис. 4, доля дел, поступавших в МЭС по поводу новообразований, постоянно повышалась и возросла за 20-летний период деятельности совета с 9,8 % до 51,1 %. Аналогично возрастала доля случаев с установленной причинной связью развития новообразований с радиационным воздействием (с 14,5 % в 1990–1993 гг. до 89,3 % в 2002–2005 гг.).

Динамика числа принятых для рассмотрения дел на лиц с другими заболеваниями (помимо сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований) не имела закономерного характера. Максимальная доля таких дел (20 %) поступила на экспертизу в МЭС в 2006–2009 гг.

Как отмечалось выше, в ряде случаев в процессе первичного рассмотрения дела эксперты МЭС не могли обоснованно принять решения о связи заболевания, инвалидности или смерти с радиационным воздействием. Как правило, трудности были обусловлены низким качеством поступивших на рассмотрение медицинских документов, а также отсутствием необходимых объективных данных, подтверждающих клинический диагноз или причину смерти. Как отмечалось выше, в начальный период деятельности Челябинского МЭС затруднения при приня-

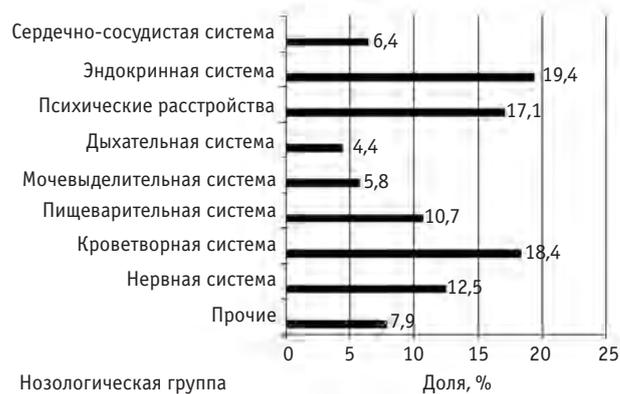


Рис. 5. Нозологическая структура экспертных дел, вызвавших затруднения при их первичном рассмотрении в Челябинском МЭС

тии решения были связаны с недостаточным опытом работы определенной части экспертов в области радиационной медицины. По мере накопления опыта работы сотрудниками МЭС, усиления состава МЭС за счет привлечения радиобиологов, а также качественного улучшения оформления документов местными органами здравоохранения доля дел, требующих повторного рассмотрения, последовательно снижалась с 14,5 % до 3,4–4,5 %. Со временем также снижалась и доля дел, вызывающих разногласия у экспертов МЭС. Так, если доля единогласных решений МЭС в 1990–1993 гг. составила 75,4 %, то в 2006–2009 гг. она достигла 94,7 % ($p < 0,001$).

Как следует из рис. 5, наибольшие затруднения при рассмотрении случаев заболеваний, инвалидности и смерти вызывали экспертные дела пациентов с заболеваниями эндокринной и кровотворной систем, а также психическими расстройствами. Доля дел с вышеуказанной патологией, потребовавших повторного рассмотрения или направления в Российский (федеральный) МЭС, составила около 20 %. При этом частота решений, принятых единогласно, у пациентов с эндокринными заболеваниями составила только 64,2 %, а с психическими заболеваниями — 71,8 %. Наименьшие сложности возникали у экспертов при рассмотрении случаев с такими часто встречающимися заболеваниями, как онкологические и сердечно-сосудистые, а также с патологией органов дыхания. Исключение составляла вегето-сосудистая дистония, при экспертизе дел по поводу которой в первые годы деятельности МЭС нередко возникали проблемы. Число дел с вышеуказанными заболеваниями, отложенных при первичном рассмотрении, составляло лишь 3,3 %–4,6 %, и решения по ним, как правило (в 95,3 % случаев), принимались единогласно.

Выводы

1. В период с 1990 по 2009 гг. Челябинским МЭС было рассмотрено 8050 дел, поступивших от ликвидаторов аварий на Чернобыльской АЭС и ПО «Маяк», жителей радиоактивно-загрязненных районов Уральского региона (р. Теча, ВУРС), персонала ПО «Маяк» и участников подразделений особого риска.

2. Средняя частота положительных решений экспертов Челябинского МЭС за 20-летний период составила 43,3 %, при этом максимальный уровень связи заболеваний, инвалидности и смерти (66,1 %) с облучением имел место в первые четыре года работы МЭС.

3. Наиболее высокая частота положительных решений МЭС зарегистрирована по экспертным делам работников ПО «Маяк» (95,6 % случаев от общего числа дел, представленных на рассмотрение данной категорией облученных лиц); наименее часто положительные решения принимались в отношении участников подразделений особого риска (34,2 %) и ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» (36,3 %).

4. В нозологической структуре дел с установленной радиационной обусловленностью преобладали злокачественные новообразования (62,9 %) и сердечно-сосудистые заболевания (27,6 %). При этом число дел, направляемых на экспертизу по поводу радиационно-индуцированных злокачественных новообразований за 20-летний период работы Челябинского МЭС, со временем последовательно увеличивалось, а по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы — уменьшалось.

5. Средняя за весь период деятельности Челябинского МЭС доля дел, поступивших на экспертизу от лиц со стойкой утратой трудоспособности, составила 33,7 %. В динамике отмечалось устойчивое увеличение (с 15,6 % до 51,9 %) количества дел, поступивших на экспертизу от облученных лиц с группой инвалидности.

6. Доля дел, рассмотренных Челябинским МЭС за указанный период времени в связи со смертью облученных лиц, составила 12,6 %; в динамике отмечалось ее возрастание с 7,1 % в 1990–1993 гг. до 23,5 % в 2006–2009 гг.

7. Доля дел, требующих повторного рассмотрения или направления в вышестоящий МЭС, за весь период деятельности МЭС составила 6,9 % и уменьшилась с 14,5 % в начальный период деятельности Челябинского МЭС до 3,4–4,5 % в настоящее время. Наибольшие сложности вызывали дела пациентов с заболеваниями эндокринной и кроветворной систем, а также пациентов с психическими расстройствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP Publication 103.// Annals of the ICRP. 2007, 37, No. 2–4, 332 pp.
2. Распоряжение Главного государственного санитарного врача РСФСР от 08.08.1990 г. № 42-96/388. Приложения 5–8.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 311 от 06.08.1996. «О совершенствовании работы межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся радиационному воздействию». (Приложение 8).
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 306 от 13.10.1998 «О порядке работы межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся радиационному воздействию». (Приложение 3).
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 475 от 28.07.2005 «О создании и организации деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов». (Приложение 2).
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998, 459 с.
7. Демографический ежегодник России. — М.: Росстат, 2002, 397 с.
8. Демографический ежегодник России. — М.: Росстат, 2007, 551 с.
9. Медков В.М. Демография: Учебное пособие. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2002, С. 343–344.

Поступила 28.09.2010

**Т.В. Азизова¹, К.Р. Мьюрхед², М.Б. Дружинина¹, Е.С. Григорьева¹,
Е.В. Власенко¹, М.В. Сумина¹, Дж.А. О'Хэган², У. Занг², Р.Г.Е. Хейлок²,
Н. Хантер²**

**РИСК СМЕРТНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»**

**T.V. Azizova¹, C.R. Muirhead², M.B. Druzhinina¹, E.S. Grigoryeva¹,
E.V. Vlasenko¹, M.V. Sumina¹, J.A. O'Hagan², W. Zhang², R.G.E. Haylock²,
N. Hunter²**

**Mortality Risk from Ischemic Heart Disease in the Cohort of Nuclear Workers
of Mayak PA**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить риск смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в когорте работников производственного объединения (ПО) «Маяк» в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения с учетом нерадиационных факторов.

Материал и методы: Смертность от ИБС (коды по МКБ-9: 410–414) была изучена в когорте 12210 работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов (реакторный, радиохимический или плутониевый) в период 1948–1958 гг. и наблюдавшихся до конца 2000 г. Средняя доза внешнего гамма-облучения (\pm стандартное отклонение) составила $0,91 \pm 0,95$ Гр (99 % перцентиль 3,9 Гр) у мужчин и $0,65 \pm 0,75$ Гр (99 % перцентиль 2,99 Гр) у женщин. У работников с контролировавшимся содержанием ^{239}Pu (30 %) поглощенная доза внутреннего альфа-облучения печени использовалась в качестве суррогатной оценки дозы на мышцы, которая, в свою очередь, вероятно, должна коррелировать с дозой облучения кровеносных сосудов. Средняя поглощенная доза внутреннего альфа-облучения печени от инкорпорированного ^{239}Pu (\pm стандартное отклонение) составила $0,40 \pm 1,15$ Гр (99 % перцентиль 5,88 Гр) у мужчин и $0,81 \pm 4,60$ Гр (99 % перцентиль 15,95 Гр) у женщин. Анализ включал оценку относительного риска (ОР) по методу максимального правдоподобия для категорий из одной или нескольких переменных с поправкой на другие переменные. Помимо категориального анализа, были построены тренды смертности в зависимости от дозы облучения с помощью метода Пуассоновской регрессии. Анализ проводился с помощью модуля AMFIT программы EPICURE.

Результаты: В изучаемой когорте было выявлено 1495 случаев смерти от ИБС. Смертность от ИБС была статистически значимо выше у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в поглощенной дозе на печень 0,1–0,5 или >0,5 Гр, по сравнению с работниками, у которых доза была менее 0,1 Гр, независимо от использования 0-, 5-, 10-, 15- или 20-летнего лаг-периода, ограничения наблюдения г. Озерском и поправок на нерадиационные факторы (артериальная гипертония, индекс массы тела, продолжительность работы на предприятии). Установлена статистически значимая тенденция к увеличению смертности от ИБС с увеличением поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени от инкорпорированного ^{239}Pu . В когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов в период 1948–1958 гг., статистически значимой зависимости смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения не было выявлено.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, смертность, ионизирующее излучение, ПО «Маяк»

ABSTRACT

Purpose: Study of the mortality risk from ischemic heart disease (IHD) in a cohort of workers of the Mayak Production Association (Mayak PA) with regard to exposure doses from external gamma radiation and internal alpha radiation, accounting for non-radiation factors.

Material and methods: The mortality from IHD (ICD-9 codes: 410–414) has been studied in a cohort of 12,210 workers first employed at one of the main plants of the Mayak PA (e.g. reactor, radiochemical, or plutonium production plants) during 1948–1958 and followed up to the end of 2000. The mean gamma dose (\pm SD) was 0.91 ± 0.95 Gy (99 % percentile is 3.9 Gy) for males and 0.65 ± 0.75 Gy (99 % percentile is 2.99 Gy) for females. In this study of monitored workers with measured ^{239}Pu body burden (30 %), absorbed liver dose from plutonium alpha exposure was used as a surrogate dose to muscles, which should correlate to dose in blood vessels. The mean absorbed liver dose from incorporated ^{239}Pu (\pm SD) was 0.40 ± 1.15 Gy (99 % percentile is 5.88 Gy) for males and 0.81 ± 4.60 Gy (99 % percentile is 15.95 Gy) for females. The analysis included an assessment of relative risk (RR) based on the maximum likelihood for categories of one or several variables with adjustment to other variables. In addition to the categorical analysis, the mortality trends were plotted with regard to radiation dose applying Poisson regression. The analysis was performed applying the AMFIT module of EPICURE.

Results: Total 1,495 IHD deaths were identified in the study cohort. The IHD mortality was significantly higher in workers exposed to internal alpha radiation at absorbed liver dose of 0.1–0.5 Gy or >0.5 Gy versus those with absorbed liver dose below 0.1 Gy independently to 0.5-, 10-, 15- or 20-year lagging, the follow-up restriction to Ozyorsk, and adjustment for non-radiation factors (e.g. arterial hypertension, body mass index, employment period at the Mayak PA). However, the analysis of effect modifiers has only revealed statistically significant differences in males due to the higher death rate. A statistically significant increasing trend against total absorbed liver dose from plutonium alpha exposure in the IHD mortality was found. However, ERR/Gy was weaker and not statistically significant after adjusting the external dose. No statistically significant differences in the IHD mortality were found against total external gamma dose in the cohort of Mayak workers first employed at one of the main plants in 1948–1958.

Key words: ischemic heart disease, mortality, ionizing radiation, Mayak PA

¹ Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск, Челябинская область, Россия. E-mail clinic@subi.su

² Агентство здравоохранения, Чилтон, Соединенное Королевство

¹ Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail clinic@subi.su

² Health Protection Agency, Chilton, United Kingdom

Введение

Повышенный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) был выявлен в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки [1]; у больных, прошедших лучевую терапию при раке молочной железы [2] или лимфоме Ходжкина [3]. В исследовании McGeoghegan et al. [4] выявлена связь между смертностью от неопухолевых заболеваний, в частности, от болезней системы кровообращения (БСК), и внешним гамма-облучением в когорте работников атомной промышленности Соединенного Королевства. В то же время исследование работников предприятий атомной промышленности и ядерной энергетики 15 стран Европы, США и Канады не выявило какой-либо статистически значимой связи между смертностью от БСК и дозой облучения, хотя, подобно другим исследованиям когорт работников атомной промышленности, статистическая мощность анализа была недостаточной [5].

Целью настоящего исследования являлась оценка риска смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в когорте работников ПО «Маяк», впервые начавших работу на предприятии в 1948–1958 гг. и подвергшихся хроническому внешнему гамма-и/или внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного ^{239}Pu .

Материал и методы

Исследуемая когорта включала всех работников ПО «Маяк», первого атомного предприятия бывшего Советского Союза, начавших работу на одном из основных заводов (реакторном, радиохимическом или плутониевом) в период с 1948 г. по 1958 г., независимо от пола, возраста, национальности, профессии и других характеристик. Критерии включения в когорту подробно были описаны ранее [6–10].

Когорта включала 12210 человек, из которых 3552 (29,1 %) были женщины. Более половины работников (68,2 %) начали работу на ПО «Маяк» в первые шесть лет его деятельности (1948–1953 гг.). Средний возраст работников на начало работы на ПО «Маяк» (± 1 стандартное отклонение) составил $25,1 \pm 7,4$ лет у мужчин и $24,6 \pm 6,0$ лет у женщин. Средняя продолжительность работы на реакторном, радиохимическом и плутониевом производстве (± 1 стандартное отклонение) была $14,4 \pm 13,3$, $11,5 \pm 13,0$ и $13,9 \pm 12,6$ лет соответственно.

Период наблюдения начинался с даты первого найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты смерти (для умерших); 31 декабря 2000 г. (для живущих в Озерске); даты выезда из Озерска или даты последней медицинской информации (в случае неизвестного жизненного статуса). По состоянию на 31 декабря 2000 г. 53,7 % членов изучаемой когорты выехали из Озерска.

Жизненный статус по состоянию на 31 декабря 2000 г. был известен для 88,4 % членов когорты; из них 52,7 % человек умерло, а 47,3 % оставалось в живых. Дата смерти была известна для 99,0 % умерших членов когорты. Средний возраст на момент смерти составил $60,4 \pm 13,2$ лет у мужчин и $64,3 \pm 12,5$ лет у женщин. Причина смерти была известна для 93,5 % умерших членов когорты. Аутопсия была проведена в 62,1 % случаев смерти у жителей Озерска и в 34,1 % случаев смерти в когорте в целом. Частота аутопсии зависела от года смерти и варьировала от 80 % (в период до 1980 г.) до 25 % (в период после 1990 г.).

Все причины смерти были закодированы в соответствии с МКБ-9 [11]. ИБС соответствовали 410–414 коды МКБ-9. Источниками информации о смерти являлись протоколы патологоанатомического вскрытия, протоколы судебно-медицинской экспертизы и медицинские свидетельства о смерти ЗАГСа [10].

Индивидуальный дозиметрический контроль внешнего облучения осуществлялся на ПО «Маяк» с момента ввода предприятия в эксплуатацию [12–16]. Мониторинг внутреннего облучения у работников, контактирующих с трансураниевыми радионуклидами, был начат позднее, в 1960-х гг. [17–18]. Результаты индивидуального контроля внешнего и внутреннего облучения регистрировались в индивидуальных дозиметрических картах и журналах. Эти первичные данные легли в основу дозиметрической базы данных работников ПО «Маяк». История и этапы создания дозиметрической базы данных, основные принципы ее организации, структура и методы оценки доз внешнего и внутреннего облучения были подробно описаны в многочисленных публикациях [12–21].

Данные по годовым дозам внешнего гамма-облучения имелись практически для всех работников изучаемой когорты (99,9 %). Средняя доза внешнего гамма-облучения за весь период работы на ПО «Маяк» (\pm стандартное отклонение) составила $0,91 \pm 0,95$ Гр у мужчин и $0,65 \pm 0,75$ Гр у женщин. Диапазон доз внешнего облучения был очень широким, причем, у 32,6 % работников суммарная доза внешнего гамма-облучения превышала 1,0 Гр (см. рис. 1). Годовые дозы колебались со временем и наиболее высокими были в 1949–1953 гг.

Содержание ^{239}Pu в организме было измерено у 30,0 % работников изучаемой когорты. У лиц с контролируемым содержанием ^{239}Pu в организме среднее содержание ^{239}Pu (\pm стандартное отклонение) составило $2,34 \pm 7,83$ кБк у мужчин и $4,30 \pm 23,82$ кБк у женщин. В настоящем исследовании у работников с контролируемым содержанием ^{239}Pu поглощенная доза внутреннего альфа-облучения печени использовалась в качестве суррогатной

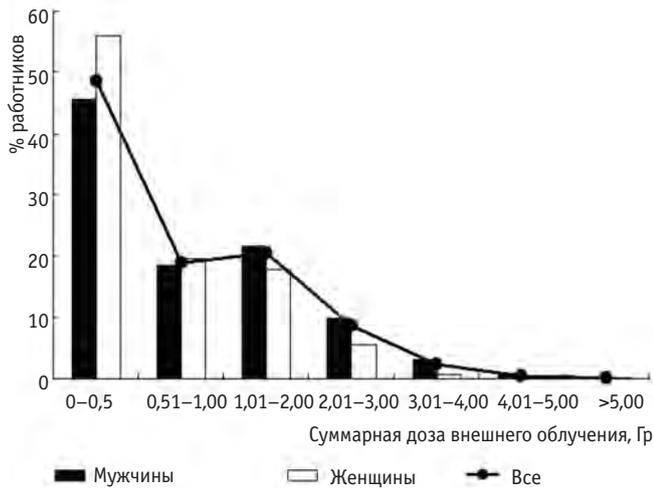


Рис. 1. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

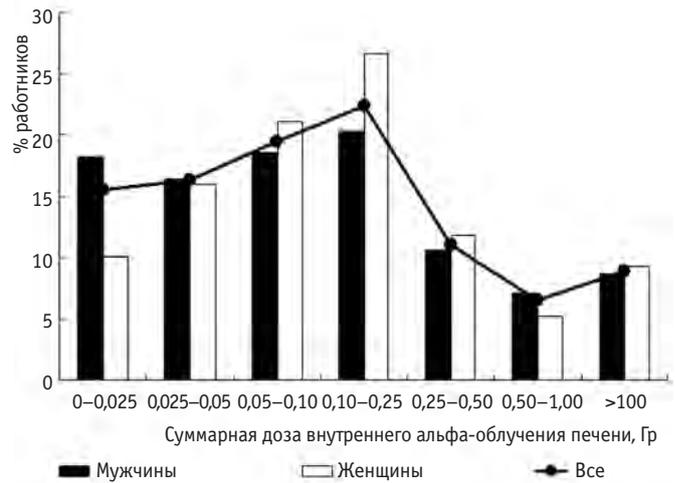


Рис. 2. Распределение работников изучаемой когорты с измеренным содержанием ^{239}Pu в организме в зависимости от поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени

оценки дозы на мышцы (дозы облучения печени и мышц не равны, но должны коррелировать друг с другом), которая, в свою очередь, вероятно, должна коррелировать с дозой облучения кровеносных сосудов. Поэтому поглощенная доза внутреннего альфа-облучения печени была использована для оценки зависимости «доза–эффект» при изучении влияния внутреннего альфа-облучения на развитие ИБС в когорте работников ПО «Маяк». Распределение поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени у работников с контролировавшимся содержанием ^{239}Pu в организме представлено на рис. 2, а ее средние значение составило $0,40 \pm 1,15$ Гр у мужчин и $0,81 \pm 4,60$ Гр у женщин.

Известно, что различные нерадиационные факторы риска играют важную роль в развитии ИБС. Необходимо отметить, что одной из отличительных особенностей медико-дозиметрической базы данных «Клиника» является наличие информации о нерадиационных факторах риска, таких как курение, употребление алкоголя, артериальное давление, индекс массы тела и др. [10]. Артериальная гипертензия (АГ) и индекс массы тела (ИМТ) учитывались на момент проведения предварительного медицинского осмотра во избежание систематических ошибок, которые могли возникнуть позднее при поправке на значения этих факторов, исходя из того, что ионизирующее излучение может вносить свой вклад в формирование АГ и нарушение липидного обмена, тем самым влияя на ИМТ [22, 23]. Напротив, курение и употребление алкоголя классифицировались по категориям некурящих/непьющих, бросивших

курить/пить или курящих/пьющих на момент получения последней информации.

Контроль качества базы данных имеет важное значение и выполняется регулярно при поддержании медико-дозиметрической БД «Клиника». Подробно принципы организации контроля качества данных были описаны ранее [10]. Следует лишь отметить, что процент ошибок для всех видов проверок не превышал 10 %, что свидетельствовало о высоком качестве первичных данных.

Анализ включал оценку относительного риска (ОР) для категорий из одной или нескольких переменных с поправкой на другие переменные. ОР рассчитывался методом максимального правдоподобия с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [24]. 95 %-ые доверительные интервалы для оценок относительного риска и p -значений для проверки статистической достоверности были получены методом правдоподобия с использованием модуля AMFIT. В первую очередь, было проанализировано влияние нерадиационных факторов на смертность от ИБС, а затем изучено влияние радиационных факторов с учетом нерадиационных (с помощью стратификации). Анализ влияния внутреннего альфа-облучения на смертность от ИБС проводился лишь у работников с известным содержанием ^{239}Pu в организме. Помимо категорического анализа, были построены тренды смертности в зависимости от дозы облучения методом пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE. В частности, избыточный относительный риск (ИОР), т.е. риск минус 1, описывался с помощью линейного тренда

Таблица 1

Смертность от ишемической болезни сердца: нерадиационные факторы

	Мужчины		Женщины	
	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)
<i>ОР у женщин по сравнению с мужчинами</i>				
	1248	1	247	0,320 (0,278; 0,369)
<i>ОР для различных групп по возрасту (относительно [65–70] лет)</i>				
<20	0	–	0	–
[20–25)	1	0,005 (0,001; 0,043)	0	–
[25–30)	4	0,014 (0,005; 0,040)	0	–
[30–35)	9	0,029 (0,014; 0,060)	0	–
[35–40)	16	0,042 (0,024; 0,073)	0	–
[40–45)	30	0,067 (0,044; 0,102)	2	0,029 (0,006; 0,147)
[45–50)	66	0,133 (0,098; 0,181)	3	0,049 (0,013; 0,179)
[50–55)	139	0,277 (0,219; 0,351)	11	0,169 (0,080; 0,356)
[55–60)	184	0,385 (0,313; 0,472)	20	0,286 (0,162; 0,505)
[60–65)	219	0,564 (0,469; 0,678)	37	0,539 (0,352; 0,826)
[65–70)	267	1	56	1
[70–75)	168	1,263 (1,037; 1,539)	57	2,019 (1,384; 2,943)
[75–80)	83	1,721 (1,341; 2,208)	39	4,514 (2,970; 6,861)
[80–85)	44	2,416 (1,751; 3,332)	15	5,384 (3,016; 9,611)
[85 +)	18	2,839 (1,754; 4,596)	7	8,945 (3,981; 20,100)
<i>ОР для работников, впервые начавших работу на предприятии в 1954 г. или позднее, по сравнению с работниками, начавшими работу до 1954 г.</i>				
1948–1953 гг.	894	1	215	1
1954–1958 гг.	354	1,008 (0,864; 1,177)	32	0,754 (0,502; 1,132)
<i>ОР для работников радиохимического и плутониевого завода по сравнению с работниками реакторного завода</i>				
Реакторный завод	366	1	57	1
Радиохимический завод	536	1,016 (0,887; 1,163)	106	1,001 (0,720; 1,392)
Плутониевый завод	346	0,975 (0,840; 1,132)	84	0,860 (0,608; 1,218)
<i>ОР для различных групп по возрасту на момент начала работы на предприятии (относительно <20 лет)</i>				
<20	192	1	20	1
[20–25)	428	1,118 (0,900; 1,389)	77	1,667 (0,932; 2,982)
[25–30)	241	1,449 (1,096; 1,917)	69	2,454 (1,228; 4,901)
[30–35)	144	2,049 (1,387; 3,027)	31	2,793 (1,194; 6,533)
[35–40)	112	1,856 (1,116; 3,086)	23	3,230 (1,124; 9,285)
[40 +)	131	2,894 (1,580; 5,300)	27	8,160 (2,070; 32,170)
<i>ОР для различных групп по продолжительности работы на основных заводах ПО «Маяк» (относительно [5–10] лет)</i>				
<1	80	1,282 (0,992; 1,658)	23	1,455 (0,877; 2,416)
[1–5)	288	0,878 (0,738; 1,045)	69	0,873 (0,608; 1,254)
[5–10)	252	1	62	1
[10–20)	253	1,019 (0,844; 1,230)	40	0,898 (0,588; 1,371)
[20–30)	209	1,044 (0,839; 1,300)	36	1,024 (0,631; 1,661)
[30 +)	166	0,606 (0,475; 0,772)	17	0,987 (0,530; 1,837)
<i>ОР для выехавших из г. Озерск по сравнению с оставшимися в городе</i>				
Жители г. Озерск	706	1	128	1
Мигранты	537	0,781 (0,696; 0,875)	114	0,931 (0,718; 1,207)
Неизвестно	5	0,490 (0,202; 1,188)	5	3,964 (1,585; 9,915)
<i>ОР для курящих и бросивших курить по сравнению с некурящими</i>				
Некурящие	178	1	190	1
Курящие	1003	1,668 (1,418; 1,962)	31	2,959 (1,950; 4,491)
Неизвестно	67	1,802 (1,345; 2,415)	26	1,269 (0,824; 1,954)
<i>ОР для пьющих или бросивших пить по сравнению с непьющими</i>				
Непьющие	49	1	152	1
Пьющие	1092	1,251 (0,929; 1,685)	62	0,968 (0,710; 1,320)
Неизвестно	107	1,451 (1,025; 2,054)	33	1,173 (0,787; 1,748)
<i>ОР для работников с гипертензией по сравнению с работниками без гипертензии</i>				
Неизвестно	175	1,227 (1,023; 1,470)	50	1,353 (0,966; 1,895)
Без гипертензии	788	1	153	1
С гипертензией	285	1,303 (1,132; 1,500)	44	1,449 (1,008; 2,081)
<i>ОР для работников с повышенным или пониженным индексом массы тела по сравнению с работниками с нормальным индексом массы тела</i>				
Неизвестно	344	1,200 (1,046; 1,376)	79	1,121 (0,821; 1,531)
< нормы	13	1,414 (0,813; 2,462)	2	1,277 (0,312; 5,240)
Норма	741	1	107	1
> нормы	150	1,292 (1,078; 1,549)	59	1,473 (1,055; 2,055)

Примечание: В настоящем анализе поправка производилась с учетом пола, достигнутого возраста, календарного периода, даты начала работы, типа завода

Таблица 2

Смертность от ишемической болезни сердца: доза внешнего облучения

	<0,5 Гр		0,5–1,0 Гр		> 1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	
Основной анализ, лаг-период 0 лет	1	663	0,918 (0,778; 1,084)	248	1,115 (0,959; 1,295)	582	0,065 (-0,017; 0,148)
<i>Основной анализ, в котором первые x лет после начала работы в контакте с источниками ионизирующего излучения были исключены при лагировании дозы на x лет:</i>							
Основной анализ, лаг-период 5 лет	1	661	0,911 (0,771; 1,076)	244	1,121 (0,964; 1,302)	577	0,068 (-0,016; 0,151)
Основной анализ, лаг-период 10 лет	1	657	0,918 (0,776; 1,085)	239	1,128 (0,970; 1,311)	565	0,066 (-0,018; 0,149)
Основной анализ, лаг-период 15 лет	1	648	0,941 (0,796; 1,113)	240	1,115 (0,957; 1,298)	541	0,061 (-0,022; 0,145)
Основной анализ, лаг-период 20 лет	1	632	0,964 (0,815; 1,143)	233	1,142 (0,978; 1,333)	507	0,072 (-0,016; 0,161)
<i>Добавление в стратификацию (лаг-период 0 лет):</i>							
Гипертензия	1	663	0,927 (0,780; 1,101)	248	1,116 (0,954; 1,307)	582	0,062 (-0,023; 0,147)
Индекс массы тела	1	663	0,971 (0,815; 1,158)	248	1,197 (1,020; 1,404)	582	0,104 (0,007; 0,200)
Период работы	1	663	0,914 (0,762; 1,096)	248	1,155 (0,971; 1,373)	582	0,076 (-0,021; 0,173)
Ограничение наблюдения							
г. Озерск (лаг-период на 0 лет)	1	301	0,991 (0,797; 1,233)	166	1,120 (0,916; 1,369)	394	0,102 (-0,013; 0,217)
Введение дополнительной поправки на дозу внутреннего облучения (лаг-период 0 лет)	1	301	1,025 (0,811; 1,296)	166	1,177 (0,942; 1,470)	394	0,127 (-0,009; 0,264)
<i>Анализ (лаг-период 0 лет), ограниченный работниками:</i>							
Реакторный завод	1	193	0,782 (0,581; 1,054)	86	0,945 (0,716; 1,246)	143	0,025 (-0,124; 0,173)
Радиохимический завод	1	141	0,932 (0,711; 1,222)	105	1,176 (0,942; 1,468)	395	0,082 (-0,030; 0,195)
Плутониевый завод	1	329	1,058 (0,785; 1,424)	57	1,162 (0,829; 1,627)	44	0,084 (-0,128; 0,295)
Мужчины	1	524	0,907 (0,758; 1,085)	208	1,095 (0,932; 1,287)	514	0,070 (-0,018; 0,158)
Женщины	1	139	0,979 (0,634; 1,511)	40	1,246 (0,828; 1,875)	68	0,021 (-0,210; 0,251)
<i>Достигнутый возраст</i>							
<40	1	15	1,480 (0,533; 4,108)	6	1,600 (0,579; 4,426)	9	0,081 (-0,566; 0,729)
40–49	1	46	1,109 (0,582; 2,112)	16	1,245 (0,681; 2,275)	39	0,031 (-0,273; 0,336)
50–59	1	162	0,717 (0,511; 1,004)	54	1,036 (0,773; 1,389)	137	0,012 (-0,135; 0,159)
60–69	1	229	1,026 (0,797; 1,321)	111	1,100 (0,869; 1,393)	238	0,066 (-0,060; 0,194)
>70 +	1	211	0,900 (0,654; 1,238)	61	1,219 (0,919; 1,617)	159	0,141 (-0,041; 0,324)

от дозы внешнего или внутреннего облучения с поправкой (посредством стратификации) на нерадиационные факторы. В основных анализах поправка была сделана на пол, достигнутый возраст (<20, 20–25, ..., 80–85, >85 лет), календарный период (1948–1950, 1951–1955, 1956–1960, ..., 1996–2000), время найма на один из основных заводов (1948–1953, 1954–1958), тип производства (реакторный, радиохимический и плутониевый заводы), курение (когда-либо курил, никогда не курил, неизвестно) и употребление алкоголя (когда-либо употреблял, никогда не употреблял, неизвестно).

Был также проведен анализ чувствительности для изучения влияния: а) дополнительных нерадиационных факторов, на которые делались поправки при анализе таких радиационных факторов, как: а) АГ (без АГ, с АГ, неизвестно), ИМТ (< нормы, нор-

ма, > нормы, неизвестно), продолжительность работы (<1, 1–5, 5–10, 10–20, 20–30, >30 лет); б) дозы внутреннего облучения при анализе дозы внешнего облучения и наоборот; в) различных периодов лагирования. Более того, было проанализировано изменение радиационного риска в зависимости от пола, типа производства (завод) и достигнутого возраста.

Результаты и обсуждение

По состоянию на 31 декабря 2000 г. в изучаемой когорте было зарегистрировано 1495 случаев смерти от ИБС за 443350 человеко-лет наблюдения. В табл. 1 представлен ОР смертности от ИБС в изучаемой когорте в зависимости от известных нерадиационных факторов. Как и ожидалось, смертность от ИБС была достоверно ниже у женщин, чем у мужчин, и возрастала с возрастом. Смертность от ИБС повышалась с

Таблица 3

Смертность от ишемической болезни сердца: доза внутреннего облучения печени

	<0,5 Гр		0,5–1,0 Гр		> 1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	
Основной анализ, лаг-период 0 лет	1	264	1,332 (1,082; 1,640)	186	1,591 (1,158; 2,185)	60	0,276 (0,050; 0,501)
<i>Основной анализ, в котором первые x лет после начала работы в контакте с источниками ионизирующего излучения были исключены при лагировании дозы на x лет:</i>							
Основной анализ, лаг-период 5 лет	1	281	1,372 (1,113; 1,692)	174	1,628 (1,169; 2,266)	54	0,349 (0,080; 0,619)
Основной анализ, лаг-период 10 лет	1	310	1,297 (1,044; 1,610)	149	1,627 (1,154; 2,295)	48	0,382 (0,072; 0,691)
Основной анализ, лаг-период 15 лет	1	335	1,285 (1,022; 1,616)	122	1,689 (1,172; 2,435)	42	0,444 (0,070; 0,817)
Основной анализ, лаг-период 20 лет	1	353	1,383 (1,084; 1,766)	103	1,737 (1,160; 2,601)	33	0,484 (0,033; 0,934)
<i>Добавление в стратификацию (лаг-период 0 лет):</i>							
Гипертензия	1	264	1,352 (1,088; 1,681)	186	1,694 (1,213; 2,368)	60	0,359 (0,072; 0,646)
Индекс массы тела	1	264	1,434 (1,151; 1,785)	186	1,693 (1,211; 2,367)	60	0,311 (0,048; 0,574)
Период работы	1	264	1,293 (1,036; 1,613)	186	1,730 (1,233; 2,428)	60	0,283 (0,033; 0,532)
Ограничение наблюдения							
г. Озерск (лаг-период на 0 лет)	1	258	1,261 (1,019; 1,561)	173	1,578 (1,136; 2,194)	53	0,246 (0,016; 0,476)
Введение дополнительной поправки на дозу внутреннего облучения (лаг-период 0 лет)	1	258	1,174 (0,929; 1,482)	173	1,627 (1,119; 2,366)	53	0,129 (-0,090; 0,348)
<i>Анализ (лаг-период 0 лет), ограниченный работниками:</i>							
Реакторный завод	–		–		–		–
Радиохимический завод	1	143	1,415 (1,101; 1,819)	134	1,558 (1,010; 2,402)	28	0,309 (-0,029; 0,648)
Плутониевый завод	1	72	1,092 (0,740; 1,612)	48	1,566 (0,979; 2,506)	32	0,242 (-0,054; 0,538)
Мужчины	1	226	1,448 (1,156; 1,814)	160	1,579 (1,121; 2,223)	49	0,233 (0,001; 0,465)
Женщины	1	38	0,837 (0,485; 1,445)	26	1,735 (0,718; 4,195)	11	0,482 (-0,263; 1,227)
<i>Достигнутый возраст</i>							
<40	1	3	2,238 (0,225; 22,290)	1	8,982 (1,225; 65,860)	2	5,517 (-8,037; 19,070)
40–49	1	17	3,255 (1,393; 7,605)	12	0,603 (0,067; 5,395)	1	0,130 (-0,761; 1,021)
50–59	1	68	1,578 (1,041; 2,393)	40	2,308 (1,217; 4,376)	14	0,409 (-0,168; 0,986)
60–69	1	117	1,156 (0,849; 1,573)	82	1,073 (0,647; 1,780)	21	0,169 (-0,109; 0,447)
>70 +	1	59	1,104 (0,741; 1,644)	51	1,678 (0,959; 2,936)	22	0,241 (-0,124; 0,606)

увеличением возраста на момент начала работы на предприятии как у мужчин, так и у женщин. Смертность от ИБС была достоверно ниже у некурящих мужчин и женщин по сравнению с курящими работниками. Напротив, не было обнаружено статистически значимых различий в смертности от ИБС между непьющими работниками и пьющими в настоящем и прошлом, среди мужчин и женщин. Смертность от ИБС у работников с АГ (более 140/90 мм рт. ст.) была достоверно выше, чем у тех, кто не страдал этой болезнью.

Оценки ОР смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (<0,5 Гр, 0,5–1,0 Гр и >1,0 Гр), наряду с оценками избыточного относительного риска на грей (ИОР/Гр), представлены в табл. 2. Статистически значимых различий в смертности работников от ИБС в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения не было выявлено.

Оценки ОР смертности от ИБС в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени от инкорпорированного ²³⁹Pu (<0,1 Гр, 0,1–0,5 Гр, >0,5 Гр), наряду с оценками ИОР/Гр, представлены в табл. 3. Смертность от ИБС была статистически значимо выше у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в поглощенной дозе на печень 0,1–0,5 или >0,5 Гр, чем у работников с поглощенной дозой менее 0,1 Гр, независимо от использования 0, 5- 10- 15- или 20-летнего лаг-периода, ограничения наблюдения г. Озерском и введения поправок на нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, продолжительность работы на предприятии). Однако при анализе эффекта по полу статистически значимые различия были выявлены только у мужчин, ввиду большего количества случаев смерти. Установлена статистически значимая тенденция к увеличению смертности от ИБС с увеличением по-

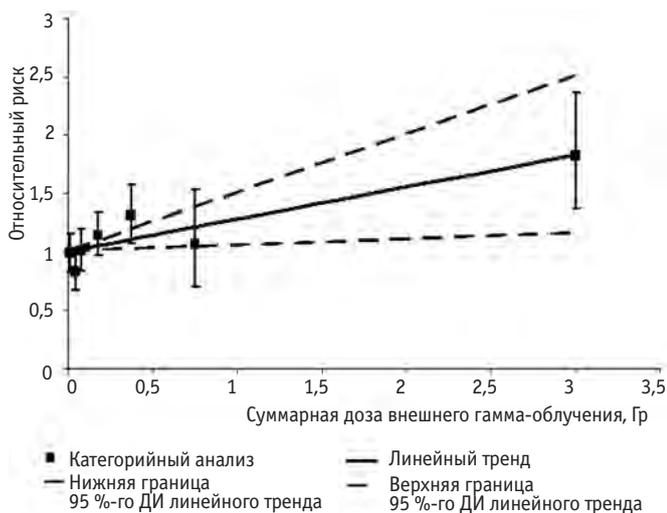


Рис. 3. Смертность от ишемической болезни сердца в зависимости от поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени (основной анализ, лагирование на 0 лет). ИОР/Гр = 0,276 (0,050 – 0,501)

поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени от инкорпорированного ^{239}Pu (рис. 3). Однако оценка ИОР/Гр становилась ниже и статистически незначимой после введения поправки на внешнее гамма-облучение.

Известно, что такие факторы, как курение [25–28], употребление алкоголя [29–30], АГ [27–28, 31–32] и повышенная масса тела [28, 33–36] повышают риск заболеваемости и смертности от ИБС. В результате проведенного анализа было установлено, как и ожидалось, что в изучаемой когорте работников достоверное влияние на развитие ИБС оказывали такие факторы, как пол, возраст, курение, АГ, повышенная масса тела, поэтому эти факторы были учтены при последующем анализе радиационного риска.

Таблица 4

Оценки избыточного относительного риска на 1 Гр для смертности от ишемической болезни сердца в когортах, подвергшихся внешнему облучению с низкой линейной передачей энергии

	Средняя суммарная доза, Гр	Кол-во смертей	ИОР/Гр
Пережившие атомный взрыв в Японии: исследование продолжительности жизни [1] ¹	0,20 ²	4477	0,17 ³ (90 % ДИ: 0,08; 0,26)
Работники ПО «Маяк» (данное исследование)	0,84	1493	0,07 (95 % ДИ: –0,02; 0,15)
Работники атомной промышленности (международное исследование) [5]	0,018 ⁴	5821	–0,01 (95 % ДИ: –0,59; 0,69)
Работники ООО «Британское ядерное топливо» (BNFL) (Великобритания) [4]	0,053	3567	0,70 ⁵ (90 % ДИ: 0,33; 1,11)
Национальный регистр радиационных рабочих Великобритании [37]	0,025	7168	0,26 (90 % ДИ: 0,00; 0,55)

Примечание:

- ¹ Для случаев смерти от заболеваний под кодом 390–429 МКБ-9 за период 1967–1998 гг. для находившихся вблизи от эпицентра взрыва.
- ² Взвешенная доза на толстую кишку у выживших с дозами 5 мЗв и более.
- ³ Без поправки на курение или алкоголь.
- ⁴ Доза облучения легких.
- ⁵ По основной причине смерти. Результаты, полученные с учетом основной и сопутствующих причин смерти, были схожими.

Сложность интерпретации полученных результатов состоит в том, что неизвестно, облучение каких органов или тканей повышает риск ИБС, особенно в случае инкорпорации ^{239}Pu . Другая сложность связана с неопределенностью оценки дозы внутреннего облучения работников ПО «Маяк». Следует подчеркнуть, что поглощенная доза облучения печени от инкорпорированного ^{239}Pu , скорее всего, будет выше, чем для системы кровообращения, поэтому соответствующие оценки ИОР/Гр, возможно, будут ниже. К сожалению, в настоящее время отсутствуют оценки риска заболеваемости и смертности от ИБС, полученные при исследовании других когорт, подвергшихся воздействию ^{239}Pu , которые позволили бы провести сравнение полученных нами результатов, в связи с чем их необходимо интерпретировать с осторожностью.

В то же время, у работников изучаемой когорты не было выявлено статистически значимых различий в смертности от ИБС в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения (табл. 2).

В табл. 4 приводятся оценки ИОР/Гр для настоящего и других исследований лиц, подвергшихся внешнему облучению с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ), где оценивались тенденции смертности от ИБС в зависимости от дозы облучения. Оценки, полученные в различных исследованиях, в основном, согласуются. Так, из табл. 4 видно, что оценка ИОР/Гр смертности от ИБС у работников ПО «Маяк» согласуется с результатами, полученными в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии [1]. Однако следует подчеркнуть, что характер облучения этих когорт различен: гамма-нейтронное облучение с высокой мощностью дозы и пролонгированное облучение с низкой мощностью дозы [1, 6–10]. Широкий доверительный интервал оценки,

полученной при исследовании работников 15 стран, означает, что данные результаты не являются вполне достоверными [5]. Единственный результат, который не согласуется с данными, полученными на ПО «Маяк» — это оценка, относящаяся к работникам ООО «Британское ядерное топливо» Соединенного Королевства [4], тогда как в более крупном исследовании работников ядерных предприятий Соединенного Королевства, которое включало также работников ООО «Британское ядерное топливо», была получена более низкая оценка ИОР/Гр [37].

Следует отметить, что практически во всех исследованиях, посвященных влиянию облучения на риск смертности от ИБС, не учитывалось влияние потенциальных факторов смещения. Настоящее исследование имело ряд преимуществ: а) широкий диапазон измеренных индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения, что обеспечивало большую статистическую мощность; б) длительный период наблюдения; в) высокий уровень полноты и точности первичных данных; г) наличие информации о нерадиационных факторах (потенциальных факторах смещения).

Как было отмечено выше, оценки риска смертности от ИБС в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов в период 1948–1958 гг., в зависимости от внешнего гамма-облучения, в целом, были сопоставимы с оценками других исследований. Однако для лучшего понимания взаимосвязи заболеваемости и смертности от неопухолевых заболеваний, в том числе ИБС, с пролонгированным облучением, особенно внутренним альфа-облучением, необходимы дальнейшие исследования. В этом отношении когорты работников ПО «Маяк» имеет важные преимущества ввиду наличия сведений как о смертности, так и о заболеваемости и возможности учета большого числа нерадиационных факторов. Планируется расширить изучаемую когорту за счет включения работников, начавших работу на предприятии в 1959–1972 гг., и пролонгации периода наблюдения до 31 декабря 2005 г. Более длительный период наблюдения и включение в изучаемую когорту работников ПО «Маяк», начавших работу на основных заводах после 1959 г. и подвергшихся облучению в более низких дозах, позволит получить больше информации о риске заболеваемости и смертности от ИБС при дозах облучения менее 0,5 Гр.

Заключение

Таким образом, в когорте работников ПО «Маяк», начавших работу на одном из основных заводов в период 1948–1958 гг. и подвергшихся пролонгированному облучению с низкой мощностью

дозы, не было установлено статистически значимой зависимости смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения. Была установлена статистически значимая тенденция к увеличению смертности от ИБС с увеличением суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени от инкорпорированного ^{239}Pu . Однако соответствующая оценка ИОР/Гр становилась ниже и статистически незначимой после введения поправки на внешнее облучение.

Благодарность

Настоящее исследование проводилось в рамках программы Евратома по ядерному делению и радиационной защите при поддержке Европейской Комиссии (ЕС) по контракту № FP6-516478 «Исследование радиационного риска на Южном Урале» (SOUL) и ГД № 11.311.09.0 «Изучение эффектов хронического облучения в когорте работников ПО «Маяк»».

Авторы выражают признательность: отделу радиационной безопасности ПО «Маяк» Росатома России под руководством Е.К. Василенко, отделу внутренней дозиметрии Южно-Уральского института биофизики (ЮУриБФ) ФМБА России под руководством В.В. Хохрякова за предоставление доступа к базе данных *Дозы Маяк-2005*, лаборатории эпидемиологии ЮУриБФ под руководством М.Э. Сокольникова и лично Н.А. Кошурниковой за предоставление доступа к медико-дозиметрическому регистру работников ПО «Маяк», а также лаборатории радиационной гигиены под руководством Ф.Д. Третьякова за предоставление доступа к регистру причин смерти жителей Озерска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. // *Radiat. Res.*, 2003, **160**, P. 381–407.
2. Darby S., McGale P., Peto R. et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. // *Brit. Med. J.*, 2003, **326**, P. 256–257.
3. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. // *JAMA*, 1993, **270**, P. 1949–1955.
4. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of maleworkers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. // *Internat. J. Epidemiol.*, 2008, **37**, P. 506–518.

5. *Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. // *Internat. J. Epidemiol.*, 2007, **36**, P. 1126–1135.
6. *Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В.* Характеристика когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк». // *Мед. радиол.*, 1988, **43**, № 6, С. 43–57.
7. *Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт.* Описание когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк» (часть 1). // *Вопросы радиац. безопасности*, 1998, №2, С. 46–55.
8. *Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт.* Описание когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк» (часть 2). // *Вопросы радиац. безопасности*, 1998, №3, С. 48–58.
9. *Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V.* Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. // *Radiat. Res.*, 1999, **152**, No. 4, P. 352–363.
10. *Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al.* The «Clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. // *Health Phys.*, 2008, **94**, No. 5, 449–458.
11. Руководство по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Пересмотр 1975, Женева, ВОЗ, 1980, 752 с.
12. *Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C. et al.* Mayak worker dosimetry study: an overview. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 190–206.
13. *Bess J.D., Krahenbuhl M.P., Miller S.C. et al.* Uncertainties analysis for the plutonium dosimetry model, Doses-2005, using Mayak bioassay data. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, 207–219.
14. *Vasilenko E.K., Knyazev V., Gorelov M. et al.* Mayak film dosimeter response studies. Part I: Measurements. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 220–230.
15. *Smetanin M., Vasilenko E.K., Lyubarskaya I. et al.* Mayak film dosimeter response studies. Part II: Response models. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 231–238.
16. *Smetanin M., Vasilenko E.K., Scherpelz R.I.* Mayak film dosimeter response studies. Part III: Application to worker dose assessment. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 239–244.
17. *Khokhrykov V., Suslova K., Aladova E. et al.* Development of an improved dosimetry system for the workers at the Mayak Production Association. // *Health Phys.*, 2000, **79**, No. 1, P. 72–76.
18. *Хохряков В.Ф., Василенко Е.К.* Дозиметрический регистр персонала ПО «Маяк» – один из важнейших мировых источников информации для решения фундаментальных задач радиационной защиты. // *Вопросы радиац. безопасности. Спец. выпуск*, 2003, С. 36–40.
19. *Лызлов А.Ф., Василенко Е.К., Князев В.А.* Организация индивидуального контроля внешнего гамма-излучения на ПО «Маяк» в период с 1948 года по настоящее время. // *Вопросы радиац. безопасности*, 1996, № 3, С. 45–49.
20. *Василенко Е.К., Миллер С., Якоб П.* Индивидуальная дозиметрия внешнего излучения профессиональных работников ПО «Маяк». // *Вопросы радиац. безопасности*, 2000, № 2, С. 52–58.
21. *Fountos B.N., Rabovsky J.L.* The Department of Energy's Russian Health Studies Program. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 187–189.
22. *Тельнов В.И.* Липидный обмен у работников радиохимического предприятия, подвергавшихся радиационному воздействию в дозах ниже предельно допустимых. // *Бюлл. радиац. медицины*, 1985, № 1, С.81–86.
23. *Токарская З.Б., Тельнов В.И.* Оценка зависимости артериального давления от воздействия радиационных и нерадиационных факторов у работников радиохимического производства. // *Бюлл. радиац. медицины*, 1990, № 1, С.65–69.
24. *Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M.* EPICURE Users Guide. – Seattle, WA: Hirosoft, 1993.
25. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г.* Взаимосвязи факторов риска развития ишемической болезни сердца у мужчин и женщин. // *Кардиология*, 2008, № 7, С. 56–57.
26. *Грацианский Н.А.* Еще одно подтверждение важности устранения пассивного курения. Уменьшение частоты возникновения инфаркта миокарда, связанное с общегородским постановлением о курении, содержащим запрет на курение в общественных местах. // *Кардиология*, 2007, № 1, С. 72–73.
27. *Гафаров В.В., Благинина М.Ю.* Смертность от ОИМ (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр ОИМ»). // *Кардиология*, 2005, № 5, С. 49–50.
28. *Кемалов Р.Ф.* Влияние факторов риска на развитие ИБС и инфаркта миокарда. // *Проблемы управления здравоохранением*, 2005, № 6, С. 81–86.
29. *Немцов А.В., Терехин А.Т.* Сердечно-сосудистая смертность и потребление алкоголя в России. // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*, 2008, № 3, С. 25–30.
30. *Мамедов М.Н., Деев А.Д.* Оценка суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у

- взрослых лиц трудоспособного возраста: уроки исследования КРОССВОРД. // Кардиология, 2008, № 10, С. 28–33.
31. *Cobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.* Седьмой отчет Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления. // Heart, 2004, No. 5, P. 224–248.
32. *Ощепкова Е.В.* Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» – 5-летние итоги ее реализации. // Здоровоохранение РФ, 2007, № 5, С. 18–23.
33. *Сторожаков Г.И., Стародубова А.В., Кисляк О.А.* Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин. // Сердце, 2003, 2, № 3, С. 137–141.
34. *Вовк Е.И., Верткин А.Л., Зайратьянц О.В.* Метаболический синдром – место в сердечно-сосудистом континууме. // Терапевт, 2007, № 12, С. 32–44.
35. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Развитие профилактической кардиологии в России. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004, № 3, С. 11–14.
36. *Воробьева Е.Н., Симонова Г.И., Варшавский Б.Я.* Организация первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на базе специализированного центра. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2002, № 4, С. 20–24.
37. *Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. // Brit. J. Cancer, 2009, 100, P. 206–212.

Поступила 29.06.2010

Л.Я. Кайгородова¹, А.В. Важенин², В.В. Корольков², А.С. Доможирова²,
П.В. Окатенко¹, М.Э. Сокольников¹, Н.А. Кошурникова¹

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЗА ПЕРИОД 1995–2006 гг. В КОГОРТЕ ЖИТЕЛЕЙ г. ОЗЕРСКА, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ТЕХНОГЕННУМУ ОБЛУЧЕНИЮ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

L.Ya. Kaygorodova¹, A.V. Vazhenin², V.V. Korolkov², A.S. Domozhirova²,
P.V. Okatenko¹, M.E. Sokolnikov¹, N.A. Koshurnikova¹

Malignant Neoplasm Incidence over the Period since 1995 to 2006 in the Cohort of Ozyorsk Residents Exposed in Childhood to Man-Made Radiation

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение заболеваемости злокачественными новообразованиями в когорте жителей г. Озерска, подвергавшихся в детском возрасте техногенному радиационному воздействию.

Материал и методы: Исследование выполнено на основе Детского регистра, созданного и поддерживаемого в ЮУрИБФ. Регистр создан из числа жителей Озерска, которые родились здесь или приехали в город в возрасте до 15 лет и имели потенциальную возможность в это время подвергнуться техногенному облучению. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) проведен за период 1995–2006 гг. Стандартизацию проводили косвенным методом, используя в качестве стандарта по возрастные показатели заболеваемости населения Челябинска. Частоту заболеваемости ЗНО в когорте характеризовали стандартизованным по возрасту отношением (SIR). В работе обсуждаются результаты, имеющие достоверность 95 %.

Результаты: В структуре заболеваемости солидными раками среди мужчин Озерска достоверно выше удельный вклад опухолей органов пищеварения, мочеполовых органов, губы, полости рта и глотки. У женщин это касается опухолей молочной железы, мочеполовых органов, костей, суставных хрящей, соединительной и других мягких тканей. Частота ЗНО (стандартизованная по возрасту) в когорте жителей Озерска выше, чем в Челябинске, у мужчин на 16 %, а у женщин – на 26 %. Достоверное превышение заболеваемости ЗНО у мужчин обусловлено солидными раками и ЗНО лимфатической ткани, а у женщин – солидными раками. Заболеваемость раком щитовидной железы у женщин, рожденных в период 1948–1959 гг., повышена в два раза по сравнению с возрастной категорией 1940–1944 годов рождения.

Выводы: По предварительным данным, в изучаемой когорте выявлена повышенная заболеваемость ЗНО за счет солидных раков. Полученные данные требуют дальнейшего изучения с учетом данных о дозах техногенного облучения за счет проживания вблизи ПО «Маяк».

Ключевые слова: АТО Озерск, ПО «Маяк», техногенное облучение в детстве, заболеваемость злокачественными новообразованиями, стандартизованное отношение заболеваемости

ABSTRACT

Purpose: The study of malignant neoplasm incidence in the cohort of Ozyorsk residents exposed in childhood to man-made radiation.

Material and methods: The study is performed on the basis of Children Registry created and maintained at SUBI. The registry is created for Ozyorsk residents who were born in the city or for those who moved to the city under 15 years of age and therefore they were potentially exposed in childhood to man-made radiation. The analysis of malignant neoplasm incidence structure and rate was carried out for the period since 1995 to 2006. Standardization was performed by indirect method, applying incidence age specific rates for Chelyabinsk population as standards. Malignant neoplasm incidence in the cohort was characterized by Standardized Incidence Rate (SIR). Results with 95 % confidence are discussed in the paper.

Results: In the structure of solid cancer incidence a significant increase in specific contribution of tumors of digestive organs, urogenital organs, lips and larynx was observed in Ozyorsk men, and tumors of mammary gland, urogenital organs, skeleton and soft tissues were observed in women. The malignant neoplasm incidence rate (age standardized) in the cohort of Ozyorsk residents is higher than that in Chelyabinsk – by 16 % for men, and by 26 % for women. A significant incidence excess is stipulated by solid cancers and lymph tissues malignant neoplasm in men and solid cancers in women. Among Ozyorsk women born in 1948–1959 the thyroid cancer incidence risk is doubled on account of age category 40–44 years old.

Conclusion: According to the preliminary data the increased risk of malignant neoplasm incidence is found in the study cohort on account of solid cancers. The findings require further studies in terms of the study of dose–effect dependency.

Key words: CATU Ozyorsk, Mayak PA, anthropogenic exposure in childhood, malignant neoplasm morbidity, standardized incidence ratio

Введение

Развитие онкологии в последние десятилетия существенно продвинуло решение таких проблем, как ранняя диагностика и эффективное лечение новообразований, что позволило значительно снизить смертность и удлинить сроки жизни больных при раке ряда локализаций [1–3]. Значительно в мень-

шей степени успехи онкологии отразились на росте заболеваемости, которая, по мнению специалистов, обусловлена, прежде всего, качественными изменениями среды обитания, в том числе ее техногенным загрязнением. Особенно напряженная ситуация складывается в регионах с развитой промышленностью.

¹ Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Челябинская обл. E-mail: kaigorodova@subi.su

² ГЛПУ Челябинский областной клинический онкологический диспансер. Челябинск

¹ Southern Urals Biophysics Institute, Chelyabinsk region, Ozyorsk, Russia. E-mail: kaigorodova@subi.su

² Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Chelyabinsk, Russia.

Челябинская область является мощной промышленной базой страны. Здесь сосредоточены предприятия, выбросы и сбросы которых приводят к загрязнению окружающей среды широким спектром вредных веществ. В конце 40-х годов на севере Челябинской области был осуществлен пуск первого в нашей стране промышленного ядерного комплекса (впоследствии – производственного объединения «Маяк») по переработке делящихся материалов и наработке плутония [4]. Ускоренные темпы строительства и ввода в эксплуатацию нового производства, несовершенство оборудования, в том числе газоочистки, явилось причиной радиоактивного загрязнения прилегающих к атомному объекту территорий. Несмотря на то, что Озерск был построен с наветренной стороны по отношению к ПО «Маяк», в период становления предприятия произошло техногенное загрязнение города неконтролируемыми газо-аэрозольными радиоактивными выбросами. В составе газо-аэрозольных выбросов ведущее место занимал ^{131}I [5–7]. Реальное загрязнение территории явилось причиной облучения населения. Известно, что детский организм особенно чувствителен к воздействию ионизирующего излучения, поэтому факт облучения в детстве может рассматриваться как индикатор потенциального риска ЗНО.

Материал и методы

Эпидемиологическое исследование проведено на основе «Детского регистра» [8], созданного и поддерживаемого в лаборатории радиационной эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики. Сформированная на основе регистра когорта включает более 63 тыс. человек 1934–2006 гг. рождения, которые родились в Озерске с 1948 г. или приехали в город в возрасте до 15 лет и имеют постоянную регистрацию в адресном бюро УФС. Характеристика когорты приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика выделенной когорты для анализа онкологической заболеваемости за 1995–2006 гг.

Годы рождения	1934–1947	1948–1959	1960–1973	1974–2006	1934–2006
Количество людей	2716	11917	14221	34861	63715
%	4,3	18,7	22,3	54,7	100,0

Из представленных данных следует, что в выделенной когорте около 55% составляют лица, рожденные в период с 1974–2006 гг., а лица 1934–1947 годов рождения (старшей возрастной категории) составляют менее 5%, что, безусловно, должно находить отражение в заболеваемости ЗНО, поскольку известно,

что заболеваемость ЗНО имеет прямую зависимость от возраста. В настоящем исследовании анализ заболеваемости ЗНО в изучаемой когорте проведен за период с 1995 по 2006 гг. Информация о случаях впервые установленного диагноза ЗНО получена из созданного в лаборатории совместно с сотрудниками ЦМСЧ-71 ретроспективного регистра рака среди коренного населения города Озерска [9]. Все случаи заболевания ЗНО закодированы согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» МКБ-10 [10].

В эпидемиологических исследованиях для сопоставления общих показателей заболеваемости применяется метод стандартизации, при котором нивелируются возрастные различия сравниваемых популяций, поэтому выбор стандарта является определяющим моментом. Чаще всего в качестве стандарта используют поло-возрастные показатели заболеваемости ЗНО в мировой, национальной, региональной статистике [1–3]. Использование каждого из перечисленных выше стандартов имеет свои ограничения. Материалы мировой и национальной статистики свидетельствуют о существенных различиях в уровне заболеваемости ЗНО, что обусловлено как различиями в социально-экономическом развитии, состоянии здравоохранения, так и своеобразными обычаями и привычками проживающих на данных территориях наций и народностей. В большинстве справочных материалов по национальной статистике показатели заболеваемости приведены для городского и сельского населения вместе. Исследования, посвященные сравнению заболеваемости и смертности городского и сельского населения, показали большую распространенность ЗНО среди населения городов [12]. Поэтому в данной работе предпочтение было отдано материалам региональной статистики, а именно показателям заболеваемости ЗНО жителей областного центра (Челябинск). Кроме того, Челябинск и Озерск расположены в одинаковых географических и климатических условиях, которые характеризуются умеренным дефицитом йода и эндемией по зубу. Возрастно-половое распределение городского населения Челябинска за период с 1998–2006 гг. и повозрастные коэффициенты заболеваемости ЗНО, полученные из Областного статистического управления и Областного онкологического диспансера, представлены в табл. 2–4.

Эпидемиологический анализ структуры заболеваемости ЗНО выполнен общепринятыми методами медицинской статистики [13]. Частоту заболеваемости ЗНО в изучаемой когорте характеризовали стандартизованным по возрасту отношением (SIR), с вычислением 95%-го доверительного интервала [14, 15]. SIR представляет собой отношение фактически-

го количества случаев заболевания ЗНО к ожидаемому, рассчитанным на основе возрастных показателей контрольной группы. Стандартизованное отношение заболеваемости рассчитано для суммы всех ЗНО, т.е. суммы солидных опухолей и гемобластозов. Из отдельных локализаций проведена оценка SIR для опухолей, занимающих ведущие ранговые места в структуре заболеваемости ЗНО, а также для рака щитовидной железы, учитывая, что основным дозобразующим радионуклидом в составе газо-аэрозольных выбросов был радиоактивный йод. Для гемобластозов оценка проведена отдельно для ЗНО кровяной и лимфатической тканей. Весь анализ выполнен для мужчин и женщин отдельно.

За период 1995–2006 гг. в когорте жителей города, подвергавшихся техногенному облучению в детском возрасте, диагностировано 727 случаев ЗНО, в том числе 312 у мужчин и 415 у женщин. В анализ

Таблица 2

Численность населения Челябинска по полу и возрасту за 1998–2006 гг.

Возраст, лет	Годы								
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
	Мужчины								
0–4	22429	22031	22017	22317	22788	23935	26114	27148	28241
5–9	31544	28460	26200	24474	22558	22430	22572	22594	22730
10–14	47956	45006	42012	39286	35312	31423	29420	26969	25196
15–19	45933	49215	51662	52562	51197	48742	46107	42797	39832
20–24	44614	44691	44855	45542	46065	47789	51239	52266	51989
25–29	43265	42781	43004	43312	42956	43185	44431	44975	45724
30–34	35173	36077	37143	37700	37751	38963	41024	42206	43024
35–39	40726	39547	37384	35671	33689	33056	34094	35049	36382
40–44	41622	40770	40671	40234	38775	37838	37623	35548	34181
45–49	40332	40080	39744	38941	37299	37352	37571	37697	37525
50–54	25744	30479	33644	34866	35020	35018	35669	35274	34722
55–59	22971	18835	16460	16782	18768	21921	26390	29088	30325
60–64	24655	26620	27041	26292	22570	18627	15586	13644	13917
65–69	15814	14747	14683	15544	16931	18824	20894	21217	20629
70 и старше	22313	23133	23834	24040	23618	23253	23800	24315	25176
Всего	505091	502472	500354	497563	485297	482356	492534	490787	489593
	Женщины								
0–4	21608	21130	21280	21573	22052	23273	25337	26247	27145
5–9	29958	27208	24691	23164	21668	21460	21653	21806	22048
10–14	47917	44552	41107	37857	33588	29933	28046	25428	23772
15–19	49488	52756	55647	57075	54604	50257	46596	42559	38898
20–24	48295	48997	49488	50473	50883	52521	55981	57282	57018
25–29	41106	42677	44323	45719	45936	47092	48840	49586	50555
30–34	35915	35752	36638	37704	39061	40693	43289	44924	46332
35–39	45335	43644	41319	39479	36790	35608	36347	37092	38142
40–44	48142	47267	47122	46786	45449	44586	44022	41583	39703
45–49	48743	48511	48727	48033	46500	46579	46970	46909	46659
50–54	32003	38516	42599	44347	45519	46228	47254	47588	47019
55–59	30852	25390	22548	23047	25574	30233	37129	41022	42805
60–64	35762	38727	39546	38696	34184	28398	23947	21260	21727
65–69	27832	25867	25460	26663	28224	31783	35556	36402	35744
70 и старше	57983	59619	60911	61427	60636	60007	61552	62483	64328
Всего	600939	600613	601406	602043	590668	588651	602519	602171	601895

были включены первые случаи обнаружения ЗНО, соответственно человеко-годы рассчитаны до возникновения первой опухоли.

Результаты и обсуждение

В структуре заболеваемости ЗНО за период 1995–2006 гг. как у мужчин, так и у женщин Озерска преобладают солидные раки 273 (87,5 %) и 387 (93,3 %) соответственно. Среди солидных раков (рис. 1) у мужчин первое ранговое место занимают опухоли органов пищеварения – 31,5 %, среди которых больше всего (43 %) случаев рака желудка. На втором месте опухоли мочеполовых органов – 16,8 % (мочевыделительные органы – 63 %). На третьем месте – опухоли органов дыхания 13,9 %, прежде всего, рак легкого – 74 %. Все ЗНО кожи, включая меланомные, в структуре солидных раков занимают 13 %. Рак

Таблица 3

**Повозрастные показатели онкологической заболеваемости среди мужчин Челябинска
за 1998–2006 гг. (10⁵ чел/год)**

Локализации (код по МКБ-10)	Возраст, лет														
	0–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70+
Все ЗНО в том числе:	19,6	15,9	9,1	16,8	24,5	26,7	41,3	66,8	117,5	277,2	548,6	924,0	1372,2	1987,8	2789,6
Губы, полости рта и глотки (C00–13, 46.2)	0	0	0	0,22	0,43	1,26	0,86	3,13	5,23	19,18	31,65	52,46	63,49	66,64	69,72
Органов пищеварения (C15, 16, C18–25)	0	0	0,35	0,95	1,16	2,56	6,53	12,70	32,96	64,32	167,13	256,87	393,19	598,42	857,24
Органов дыхания (C30–34)	0	0	0	0	0,43	0,51	2,05	8,83	22,73	80,59	149,95	292,13	419,88	546,27	628,32
Костей и суставных хрящей (C40,41)	0	0,84	1,15	1,40	1,36	0,51	1,19	0,92	0,31	1,99	0	2,54	2,68	1,12	3,82
Соединительной и мягких тканей (C47,49, 46.[1,3,7–9])	1,79	0	0,26	1,13	0,86	0,51	2,03	0,90	2,50	1,40	1,96	8,90	7,60	8,36	10,38
Меланомы кожи и др. ново- образования кожи (C43,44,46.0)	0	0	0	3,06	4,21	2,80	6,28	10,75	14,70	28,34	57,67	92,05	151,94	263,57	498,60
Мочеполовых органов (C60–62,64, 67)	3,30	0,49	0	1,18	3,21	6,03	4,62	11,29	13,08	30,38	70,28	101,82	189,47	282,49	458,21
Головного мозга, других неуточненных отделов нервной системы (C71,72)	2,87	5,17	1,20	0,22	0,70	2,80	3,13	3,42	6,93	9,72	14,49	14,08	12,83	9,77	9,79
Щитовидной железы (C73)	0	0	0,53	0,66	2,12	1,03	1,44	1,49	2,28	2,57	1,90	6,85	1,92	3,11	7,01
Прочие	3,24	1,41	0	0,44	2,34	1,54	3,09	3,86	7,50	19,62	27,27	52,25	85,04	135,75	155,72
Гемобластозы (C81–96) из них:	8,36	8,03	5,56	7,59	7,68	7,12	10,12	9,52	9,31	19,06	26,30	44,03	44,17	72,30	90,80
Лимфоидной ткани (C81–85, 88, 90, 96)	1,39	2,81	2,10	4,15	6,48	5,35	6,38	6,71	6,45	11,52	15,51	27,90	25,74	41,02	43,40
Лейкозы (C91–95)	6,97	5,22	3,46	3,44	1,20	1,78	3,74	2,81	2,86	7,54	10,79	16,13	18,42	31,28	47,40

Таблица 4

**Повозрастные показатели онкологической заболеваемости среди женщин Челябинска
за 1998–2006 гг. (10⁵ чел/год)**

Локализации (код по МКБ-10)	Возраст, лет														
	0–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70+
Все ЗНО в том числе:	18,7	11,3	8,3	15,9	23,1	49,1	75,4	129,3	211,8	345,4	478,2	668,9	877,2	1063,0	1456,1
Губы, полости рта и глотки (C00–13, 46.2)	0,41	0	0	0	0,23	0,27	0,24	0,54	1,50	2,82	3,91	6,16	7,20	7,06	16,68
Органов пищеварения (C15, 16, C18–25)	0	0	0	0	0	2,42	9,66	15,24	26,00	52,01	89,44	143,22	211,79	282,50	460,86
Органов дыхания (C30–34)	0	0	0	0	0	1,95	0,80	1,45	3,46	11,89	16,96	22,67	41,25	55,68	83,26
Костей и суставных хрящей (C40,41)	0,51	0	0,79	1,03	0,65	0,46	0,31	0,50	0,95	0,47	0,29	1,17	1,43	1,91	1,82
Соединительной и мягких тканей (C47,49, 46.[1,3,7–9])	0,53	0,96	0,29	0,22	1,68	1,21	1,10	1,56	0,74	3,08	1,50	5,69	6,24	6,90	4,86
Меланома кожи и другие новообразования кожи (C43,44,46.0)	0	0	0,46	1,69	0,84	4,01	7,17	12,83	19,72	38,75	68,16	95,48	142,57	214,62	366,48
Молочной железы (C50)	0	0	0	0	1,06	5,93	13,91	37,59	75,23	110,27	132,42	149,40	171,92	178,81	184,16
Мочеполовых органов (C53, 54, 56, 58, 64, 67)	5,07	0,48	0,54	1,13	5,10	14,66	20,75	32,60	53,87	79,04	105,54	155,16	182,44	186,77	177,20
Головного мозга, других неуточненных отделов нервной системы (C71,72)	0,94	3,81	1,09	1,25	1,27	2,97	4,15	5,60	3,98	7,24	11,06	9,70	14,21	14,24	6,55
Щитовидной железы (C73)	0	0	0,67	2,67	3,25	5,06	6,91	8,99	12,14	14,95	15,75	18,67	14,94	11,08	7,65
Прочие	4,82	0,98	0	0,42	1,70	1,48	3,05	5,47	7,77	13,83	18,13	34,24	42,17	58,21	96,33
Гемобластозы (C81–96) из них:	6,44	5,06	4,49	7,50	7,37	8,66	7,38	6,89	6,40	11,00	15,06	27,33	41,01	45,23	50,21
Лимфомы (C81–85, 88, 90, 96)	1,04	0,96	2,55	5,51	6,33	7,68	4,91	4,91	3,96	8,20	10,73	13,88	24,00	24,35	24,55
Лейкозы (C91–95)	5,40	4,10	1,95	1,99	1,05	0,98	2,47	1,98	2,44	2,80	4,33	13,45	17,02	20,88	25,65

щитовидной железы является относительно редкой онкологической патологией и в структуре ЗНО у мужчин Озерска составляет 2,2 % (в Челябинске 0,5 %).

У женщин злокачественные опухоли молочной железы (24 %) и мочеполовых органов (24 %) являются ведущей патологией среди солидных раков (рис. 2). Среди опухолей мочеполовых органов больше всего ЗНО половых органов (87,2 %), среди которых на рак шейки матки приходится 36,6 %, а на рак яичников 30,5 %. На втором ранговом месте – ЗНО органов пищеварения (15,8 %), среди которых высокая доля рака ободочной кишки (31 %) и желудка (26 %). Рак щитовидной железы в структуре ЗНО составляет 6,5 % (в Челябинске 2,3 %).

Как указывалось выше, население Челябинска рассматривается в качестве группы сравнения. На рис. 1 и 2 видно, что среди жителей Озерска, как у мужчин, так и у женщин, удельный вклад ЗНО некоторых локализаций выше, чем в Челябинске. Так, у мужчин достоверно выше удельный вклад опухолей органов пищеварения, мочеполовых органов, губы, полости рта и глотки, у женщин это касается опухолей молочной железы, мочеполовых органов, костей, суставных хрящей, соединительной и других мягких тканей. Удельный вклад рака щитовидной железы у женщин Озерска и Челябинска значительно выше, чем у мужчин, что согласуется с данными литературы [1, 2, 16, 17].

На сегодня различия в удельном вкладе опухолей отдельных локализаций в структуре ЗНО можно объяснить сплошной диспансеризацией подавляющего большинства жителей Озерска, и это касается не только работающего населения.

Наиболее информативными показателями, характеризующими онкологическую ситуацию в городе, являются интенсивные коэффициенты поражения раком. Полученное за период 1995–2006 гг. стандартизованное отношение указывает на превышение контрольной частоты ЗНО (всех локализаций) среди мужчин и женщин Озерска (табл. 5). У мужчин превышение составило 16 %, а у женщин – 26 %.

При более детальном анализе с учетом отдельных нозологических форм рака (табл. 6–7) установлено, что у мужчин имеет место учащение ЗНО лимфатической ткани на 63 %, органов пищеварения – на 34 % и мочеполовых органов – на 40 %. У женщин на 24 % увеличена частота новообразований мочеполовых органов, почти в четыре раза – ЗНО полости рта и глотки.

Среди ЗНО органов пищеварения у мужчин достоверное превышение над контролем обусловлено раком ободочной кишки в возрастной категории 55–59 лет, и раком желудка – в возрастной категории 70 лет и старше. Достоверное превышение заболевае-

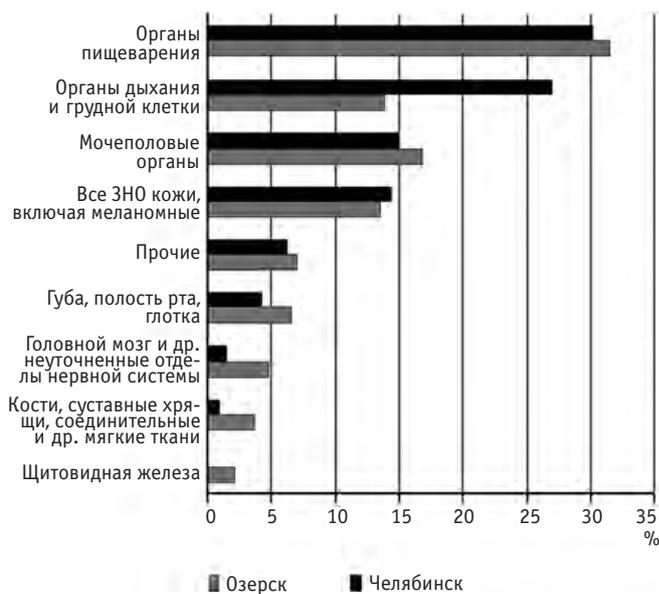


Рис. 1. Структура заболеваемости солидными раками у мужчин Озерска и Челябинска

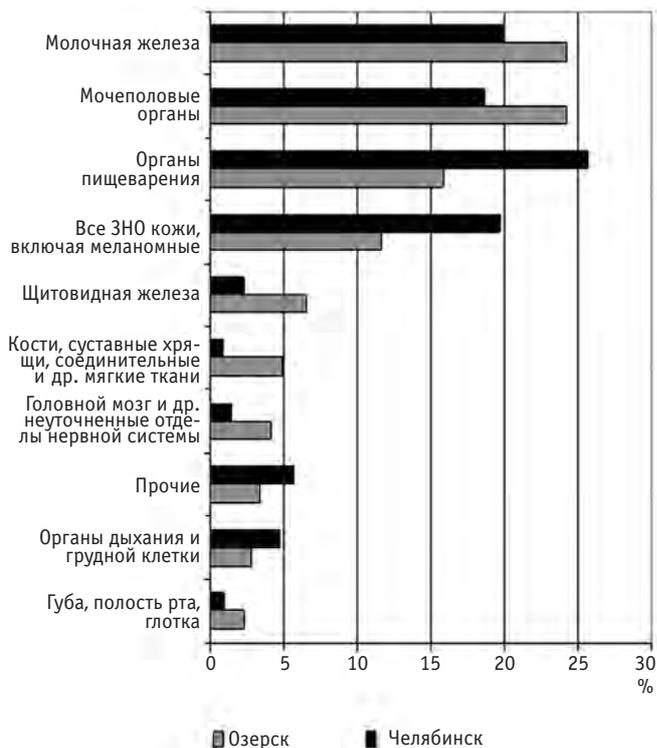


Рис. 2. Структура заболеваемости солидными раками у женщин Озерска и Челябинска

мости раком мочеполовых органов как у мужчин, так и у женщин обусловлено ЗНО половых органов. Анализ возрастных показателей для этих локализаций показал, что учащение заболеваемости имело место у мужчин в возрастной категории 55–59 лет, а у женщин – от 45 до 54 лет.

Эти данные соответствуют результатам более раннего исследования среди всего населения Озерска [17]. Достоверное превышение стандартизованного отношения заболеваемости ЗНО было найдено для мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше по сумме всех локализаций, солидных опухолей и лимфом.

Лейкозы, вследствие высокой чувствительности системы крови к внешним воздействиям, считаются индикаторными болезнями экологического неблагополучия. Также известно, что среди радиогенных ЗНО лейкозы имеют максимальный радиационный риск и минимальный латентный период [18]. Среди изучаемого контингента за период 1995–2006 гг. диагностировано 18 случаев заболевания лейкозами. Как следует из данных табл. 6, заболеваемость лейкозом для мужчин и женщин в пределах 95 %-го доверительного интервала не превышает контрольный уровень.

По оценкам специалистов ПО «Маяк», с 1974 г. и до настоящего времени в городе имеет место стабильная радиационная обстановка, и дозы техногенного воздействия не превышают 26 % дозы от природного фона.

Таблица 5

Стандартизованное отношение онкологической заболеваемости в когорте жителей Озерска за 1995–2006 гг.

Локализации (код по МКБ-10)	Пол	Число случаев		SIR (95 % ДИ)*
		фактическое	ожидаемое	
Все локализации (C00–C97)	М	312	269,91	1,16 (1,03–1,30)**
	Ж	415	329,51	1,26 (1,14–1,39)**
Солидные раки (C00–C80)	М	273	240,48	1,14 (1,01–1,28)**
	Ж	387	306,50	1,26 (1,14–1,39)**
Гемобласты (C81–C96)	М	39	29,43	1,33 (0,95–1,82)
	Ж	28	23,01	1,22 (0,81–1,77)

Примечание:

*ДИ – доверительный интервал;

** – достоверное превышение

родного фона. Тем не менее, полученные в настоящей работе результаты могут быть рассмотрены как предварительные и требующие дальнейшего исследования.

Высокая подверженность щитовидной железы возникновению радиационно-индуцированных опухолей установлена как при инкорпорации радиоiodа, так и при внешнем облучении [20, 21]. Учитывая, что основным дозообразующим радионуклидом в составе газо-аэрозольных выбросов был радиоактивный йод, и принимая во внимание, что частота воз-

Таблица 6

Стандартизованное отношение заболеваемости гемобластами в когорте жителей Озерска за 1995–2006 гг.

Локализации (код по МКБ-10)	Пол	Возрастная категория	Число случаев		SIR (95 % ДИ)*
			фактическое	ожидаемое	
Лейкозы (C91–C96)	М	Все возрасты	11	12,22	0,90 (0,45–1,61)
	Ж	Все возрасты	7	8,12	0,86 (0,34–1,77)
Лимфомы (C81–C90)	М	40–44	6	1,52	3,94 (1,45–8,59)**
		Все возрасты	28	17,21	1,63 (1,08–2,36)**
	Ж	Все возрасты	21	14,89	1,41 (0,87–2,16)

Примечание:

*ДИ – доверительный интервал;

** – достоверное превышение

Таблица 7

Стандартизованное отношение заболеваемости некоторыми солидными раками в когорте жителей Озерска за 1995–2006 гг.

Локализации	Пол	Возрастная группа	Число случаев		SIR (95 % ДИ*)
			фактическое	ожидаемое	
ЗНО губы, полости рта и глотки	М	Все возрасты	5	4,59	1,09 (0,35–2,54)
		Ж	35–39	2	0,13
	Ж	Все возрасты	9	2,40	3,76 (1,72–7,14)**
ЗНО органов пищеварения	М	55–59	20	11,15	1,79 (1,09–2,76)**
		70+	2	0,05	38,88 (4,70–140,36)**
	Ж	Все возрасты	86	64,34	1,34 (1,07–1,65)**
		Все возрасты	61	49,91	1,22 (0,93–1,57)
ЗНО мочеполовых органов	М	55–59	12	4,4	2,73 (1,41–4,76)**
		Ж	45–49	26	16,0
	Ж	50–54	21	12,5	1,63 (1,06–2,38)**
		Все возрасты	94	76,0	1,68 (1,04–2,57)**
Рак щитовидной железы	М	Все возрасты	6	3,67	1,24 (1,00–1,51)**
		Ж	40–44	8	2,88
	Ж		Все возрасты	25	16,46
					1,52 (0,98–2,25)

Примечание:

*ДИ – доверительный интервал;

** – достоверное превышение

никновения ЗНО щитовидной железы остается весьма высокой в течение сорока и более лет после облучения [16], проведен анализ заболеваемости раком щитовидной железы. В настоящем исследовании в созданной когорте жителей города 1934–2006 г.р. в период 1995–2006 г. диагностирован 31 случай рака щитовидной железы, из них шесть у мужчин и 25 у женщин. Во всех случаях диагноз рака верифицирован гистологическим исследованием операционного материала. Как видно из данных табл. 7, выявлено превышение почти в три раза заболеваемости раком щитовидной железы среди женщин Озерска в возрасте 40–44 года.

При более детальном анализе заболеваемости раком щитовидной железы оказалось, что около 52 % заболевших приходится на лиц, рожденных в 1948–1959 г. По предварительным оценкам специалистов ПО «Маяк», для жителей города Озерска, рожденных в этот период, можно ожидать наибольшие дозы техногенного облучения за счет ^{131}I [4–6]. Результаты анализа в данной «критической» группе жителей города (1948–1959 г.р.) представлены в табл. 8 и свидетельствуют о достоверном увеличении стандартизованного отношения заболеваемости раком щитовидной железы у женщин почти в два раза. Данное превышение обусловлено возрастной катего-

Таблица 8

Стандартизованное отношение заболеваемости раком щитовидной железы в группе жителей Озерска 1948–1959 г.р. за 1995–2006 гг.

Показатели	Возрастные категории, лет					Все возрасты
	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	
Мужчины						
Количество человеко-лет	7146	17305	17513	7141	642	49747
Наблюдаемое число случаев	0	1	1	0	0	2
Ожидаемое число случаев	0,11	0,39	0,45	0,14	0,04	1,13
SIR	0	2,53	2,22	0	0	1,77
95 %-ный доверительный интервал	0	0,06–14,09	0,06–12,37	0	0	0,21–6,39
Женщины						
Количество человеко-лет	6835	17589	19124	8334	711	52593
Наблюдаемое число случаев	1	6	4	3	0	14
Ожидаемое число случаев	0,61	2,14	2,86	1,31	0,13	7,05
SIR	1,63	2,81*	1,40	2,29	0	1,98*
95 %-ный доверительный интервал	0,04–9,08	1,03–6,13*	0,38–3,58	0,47–6,69	0	1,08–3,33*

Примечание:

* – достоверное превышение

рией 40–44 года. У мужчин достоверных отличий не найдено.

При интерпретации полученных данных был учтен тот немаловажный факт, что в ЮУрИБФ проводится сплошное скрининговое исследование щитовидной железы среди жителей города, объединенных в Детском регистре. Это может обусловить большую, по сравнению с региональной статистикой, полноту информации. Следует также отметить, что из литературных данных известно о более высокой частоте развития опухолей щитовидной железы у женщин. Кроме того, в большинстве проводимых исследований возрастная медиана выявления рака щитовидной железы находится в пределах от 45 до 50 лет [16]. Проведенный анализ подтвердил полученные ранее результаты о достоверном превышении заболеваемости раком щитовидной железы среди жителей Озерска [22, 23]. Для доказательства связи этого эффекта с радиационным воздействием необходимо исследование с учетом данных о дозах техногенного облучения за счет проживания вблизи ПО «Маяк».

Подводя итог, можно констатировать, что частота возникновения отдельных форм рака отличается от таковой в Челябинске. По оценкам специалистов, такие визуальные формы рака, как рак губы, полости рта, рак шейки матки, легко поддаются диагностике. Поэтому сплошная диспансеризация может способствовать выявлению визуальных форм рака.

Поскольку в настоящее время отсутствуют данные о дозах техногенного облучения за счет проживания вблизи ПО «Маяк» для всех членов исследуемой когорты, полученные результаты могут быть рассмотрены как предварительные и требуют дальнейшего изучения в первую очередь в плане исследования зависимости «доза–эффект».

Выводы

1. Частота заболеваемости ЗНО в когорте жителей Озерска выше, чем в Челябинске, за счет солидных опухолей.
2. Заболеваемость гемобластомами у мужчин Озерска повышена за счет ЗНО лимфатической ткани.
3. Превышение заболеваемости раком щитовидной железы выявлено у женщин, рожденных в 1948–1959 г. (период становления предприятия ПО «Маяк»).
4. Различия в ранжировании и удельном вкладе опухолей различных локализаций в структуре заболеваемости ЗНО в Озерске и в Челябинске определяются разницей в возрастном распределении населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, 2007, **18**, № 2 (приложение 1), 156 с.
2. *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.
3. *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.
4. *Брохович Б.В., Круглов А.К., Фетисов В.И.* Первые предприятия по производству делящихся материалов (База 10, Комбинат № 817, ПО «Маяк»). // В кн.: «Ядерная индустрия России». — М.: Энергоатомиздат, 1999, С. 319–363.
5. *Дрожко Е.Г., Хохряков В.В.* Облучение жителей г. Челябинск-65, связанное с выбросами в атмосферу ¹³¹I. // Радиация и риск, 1995, вып. 5, С. 159–162.
6. *Хохряков В.В., Дрожко Е.Г.* Выбросы в атмосферу йода-131 из источников ПО «Маяк». Результаты мониторинга и опыт ретроспективного восстановления. // Вопросы радиац. безопасности, 2000, № 1, С. 31–36.
7. *Хохряков В.В., Дрожко Е.Г.* Дозы облучения населения г. Озерска, сложившиеся в результате выбросов в атмосферу йода-131. Опыт ретроспективного восстановления. // Вопросы радиац. безопасности, 2001, № 1, С. 57–66.
8. *Кошурникова Н.А., Кабилова Н.Р., Болотникова М.Г. и соавт.* Характеристика регистра лиц, проживающих в детском возрасте вблизи производственного объединения «Маяк». // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2003, **48**, № 1, С. 27–34.
9. *Фомин Е.П., Окатьенко П.В., Кошурникова Н.А.* Опыт ретроспективного создания канцер-регистра для населения г. Озерска и анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями на его основе с 1948 по 2005 г. // Вопросы радиационной безопасности, 2007, № 4, С. 54–62.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-ый пересмотр (МКБ-10). // ВОЗ, Женева, 1995, Т. 1 (часть 1), 698 с.
11. *Долгунцев В.И.* Роль и место медико-географической информации в изучении злокачественных опухолей. Методологические основы медицинской географии. — Л.: 1983, 72 с.
12. *Чаклин А.В.* Краевые особенности распространения злокачественных опухолей — Л.: 1963, 182 с.
13. *Мерков А.М., Поляков Л.Е.* Санитарная статистика. — Л.: Медицина, 1974, 384 с.
14. *Ahlbom A., Noreil S.* Introduction to Modern Epidemiology. Second Edition. Epidemiology Resources Inc., 1990, 122 pp.
15. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical Methods in Cancer Research.— New York, Oxford: Oxford University Press, 1987, 406 pp.
16. *Шлюмберже М., Пачини Ф.* Опухоли щитовидной железы. Пер. с франц. — Paris: Editions Nucleon, 1999, 345 с.
17. *Балоболкин М.И.* Эндокринология. — М., 1989, 416 с.
18. *Фомин Е.П., Окатьенко П.В., Кошурникова Н.А.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Озерска с 1948 по 2005 гг. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, № 16, С. 29–34.
19. *Preston D., Kusumi S., Tomonaga M. et al.* Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. RERF TR 24–92. // Radiat. Res., 1994, **137**, Р. 68–97.
20. *Astakhova L.N., Anspaugh I.R., Beebe G.W. et al.* Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. // Radiat. Res., 1998, **150**, Р. 340–356.
21. *Ron E., Modan B., Preston D. et al.* Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. // Radiat. Res., 1989, **120**, Р. 516–531.
22. *Ильин Л.А., Аксель Е.М., Дрожко Е.Г. и соавт.* Заболеваемость раком щитовидной железы среди жителей г. Озерска (эпидемиологическое исследование). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2003, **48**, № 1, С. 57–64.
23. *Ильин Л.А., Окатьенко П.В., Шильникова Н.С., Кошурникова Н.А.* Выбор контроля в эпидемиологическом исследовании заболеваемости раком щитовидной железы среди населения г. Озерска. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 1, С. 37–41.

Поступила 13.07.2010

**В.И. Чернов^{1,2}, И.Г. Синилкин¹, Р.В. Зельчан¹, А.А. Тицкая¹, Г.Е. Кодина³,
А.О. Малышева³, О.Е. Клементьева³, Н.А. Таратоненкова³,
Ю.Б. Лишманов²**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ^{99m}Tc-НАНОТЕХА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

**V.I. Chernov^{1,2}, I.G. Sinilkin¹, R.V. Zelchan¹, A.A. Titskaya¹, G.E. Kodina³,
A.O. Malysheva³, O.E. Klementeva³, N.A. Taratonenkova³, Yu.B. Lishmanov²**

Experimental Study of ^{99m}Tc-nanotech Applied for Lymph Node Visualization

РЕФЕРАТ

Цель: Экспериментальное изучение возможности применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-нанотех для визуализации лимфатических узлов.

Материал и методы: Измерение размеров коллоидных частиц проводили в семи партиях препарата. Фармакокинетику ^{99m}Tc-нанотеха исследовали на 12 белых крысах в разные сроки после подкожного введения. Возможность применения ^{99m}Tc-нанотеха для лимфосцинтиграфии изучали в экспериментах на шести белых крысах и трех кроликах.

Результаты: Средний размер частиц золя составлял 45–90 нм, средний динамический диаметр частиц ^{99m}Tc-нанотеха колебался от 16,7 до 24,5 нм. После подкожной инъекции ^{99m}Tc-нанотех быстро покидал место введения – через час в нем оставалось около 2/3 от введенной активности. Через 24 часа в подкожном депо сохранялось около половины активности. Покидая место инъекции, радиоактивный нанокolloид накапливался в паховом лимфатическом узле – через час после введения средняя аккумуляция РФП в нем составила 1,8 %, а через два часа – 3,6 %. Паховый лимфатический узел у всех животных хорошо визуализировался уже на 15-й минуте, когда в нем накапливалось 0,8–1,4 % (у крыс) и 1,2–2,1 % (у кроликов) введенной активности.

Выводы: Экспериментальное изучение нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-нанотеха показало, что исследуемый нанокolloид может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации «сторожевых» лимфоузлов в сроки с 15 минут до 24 часов после его подкожного введения.

Ключевые слова: лимфосцинтиграфия, «сторожевые» лимфатические узлы, ^{99m}Tc-нанокolloид

ABSTRACT

Purpose: To study the applicability of new ^{99m}Tc-nanotech radiopharmaceutical to visualize lymph nodes.

Material and methods: Measurement of the size of colloidal particles was performed in 7 samples of ^{99m}Tc-nanotech. The pharmacokinetics of ^{99m}Tc-nanotech was examined in 12 white rats at various periods after subcutaneous injection. The ^{99m}Tc-nanotech applicability to lymphoscintigraphy was examined by experiments in 6 white rats and 3 rabbits.

Results: The average size of sole particles was 45–90 nm, the average of dynamic particle diameter of ^{99m}Tc-nanotech has ranged from 16.7 to 24.5 nm. After subcutaneous injection ^{99m}Tc-nanotech has quickly left the place of administration: it was about 2/3 of the administered activity after 1 hour. About half of the activity has retained in the subcutaneous depot after 24 hours. Leaving the injection site, the radioactive nanocolloid has accumulated in inguinal lymph node. In 1 h after the administration, the average accumulation of radiopharmaceutical in inguinal lymph node has reached 1.8 %, and 3.6 % in 2 hours. Inguinal lymph node of all the animals were well already visualized at 15th minute, when it has accumulated to 0.8–1.4 % (rats) and 1.2–2.1 % (rabbits) of the administered dosage.

Conclusions: The experimental study of a new ^{99m}Tc-nanotech radiopharmaceutical has demonstrated that the nanocolloid can be successfully applied for lymphoscintigraphy and visualizing of the sentinel nodes in 15th minute up to 24th hour since subcutaneous injection.

Key words: lymphoscintigraphy, sentinel lymph nodes, ^{99m}Tc-nanocolloid

Введение

Лимфосцинтиграфия играет важную роль в диагностике состояния лимфатической системы у больных с отеками нижних конечностей. Метод позволяет оценить функцию лимфатических капилляров, транспорт радиофармпрепарата (РФП) по коллекторам и накопление его в региональных лимфатических узлах. Кроме того, радионуклидные методики хорошо зарекомендовали себя для выявления так называемых «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ)

– первых лимфатических узлов на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли. Эти узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) является объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса. Полагают, что если СЛУ не поражены метастатическим процессом, все остальные регионарные лимфоузлы остаются интактными [1–4].

¹ НИИ онкологии СО РАМН, Томск.

E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

² НИИ кардиологии СО РАМН, Томск.

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва.

¹ Cancer Research Institute of SD RAMS, Tomsk, Russia.

E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

² Cardiology Research Institute of SD RAMS, Tomsk, Russia.

³ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

В мировой практике накоплен значительный опыт радионуклидной визуализации СЛУ при меланоме и раке молочной железы. Эффективность данной методики при опухолях других локализаций (легкие, голова, шея, желудочно-кишечный тракт) изучается [5].

Оптимальным РФП для выявления СЛУ является меченный технецием- 99m коллоид. При этом определяющим фактором в выборе индикатора является размер радиоактивных частиц. Так, согласно данным Schauer A.J. с соавторами [5], коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и в последующих узлах. Частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм. К сожалению, на сегодня в нашей стране отсутствуют РФП для исследования лимфатической системы вообще и выявления СЛУ, в частности.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение возможности применения нового отечественного радиофармпрепарата 99m Тс-нанотех для визуализации лимфатических узлов.

Материал и методы

99m Тс-нанотех представляет собой раствор, содержащий радионуклид технеций- 99m в виде продукта взаимодействия с компонентами, входящими в состав препарата.

Состав реагента А (1 мл раствора):

Рений в виде гептасульфида рения	0,15 мг;
Желатин	9,6 мг;
Аскорбиновая кислота	7,0 мг.

Состав реагента Б во флаконе (лиофилизат):

Олово двухлористое	0,43 мг;
Пирофосфат натрия	3 мг.

Препарат готовили непосредственно перед употреблением:

1. Во флакон с лиофилизированным реагентом Б вводили 2 мл воды для инъекций (без воздушной иглы). Содержимое флакона встряхивали до полного растворения, не вынимая иглы со шприцем.

2. Этим же шприцем отбирали 0,5 мл растворенного реагента Б (без воздушной иглы) и вводили во флакон с реагентом А. Содержимое флакона перемешивали встряхиванием. Иглу со шприцем осторожно вынимали из флакона.

3. Непосредственно после встряхивания во флакон (реагент А + 0,5 мл реагента Б) вводили 1,0 мл раствора натрия пертехнетата, 99m Тс, полученного из

генератора технеция 99m Тс-ГТ-ТОМ [6], активностью 150–200 МБк с помощью шприца (без воздушной иглы). Перемешивали содержимое флакона встряхиванием.

4. Препарат нагревали на кипящей водяной бане в течение 25 мин, затем быстро охлаждали на водно-ледяной бане до комнатной температуры. Время охлаждения две–три минуты.

Измерение размеров коллоидных частиц проводили на приборе NICOMP 380 ZLS (фирма PSS NICOMP, США). Для определения среднего диаметра частиц золя (жидкий реагент во флаконе А) к 1 мл золя добавляли 2 мл дистиллированной воды, перемешивали на ультразвуковой бане и отбирали аликвоту для измерения. Для определения среднего диаметра частиц нанокolloида в препарате отбирали аликвоту готового РФП и проводили измерения без дополнительного разбавления.

Фармакокинетику 99m Тс-нанотеха исследовали на 12 белых крысах-самцах линии «Вистар» массой тела 200–250 г, которым РФП активностью 15–20 МБк вводили между первым и вторым пальцами задней лапы подкожно. Объем вводимой активности составлял 0,1 мл (объемная активность 150–180 МБк/мл). Животных декапитировали группами по три особи через час, три, пять и 24 часа после инъекции РФП для последующей радиометрии (содержание РФП в процентах от введенного количества на 1 мл крови или 1 г органа или ткани).

Радиометрию органов (крови, печени, селезенки, желудка, легких, пахового лимфатического узла и места введения) проводили на гамма-спектрометре Tracor Analytic (США). При радиометрических исследованиях дифференциальный дискриминатор настраивали на фотопик 140 кэВ при ширине окна 20 %.

Возможность применения 99m Тс-нанотеха для лимфосцинтиграфии изучали в экспериментах на шести белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 300–350 г и трех кроликах-самцах с массой тела 1,5–1,8 кг. Перед однократным подкожным введением РФП активностью 18–20 МБк между первым и вторым пальцами задней лапы и в ходе скинтиграфического исследования животных наркотизировали. В качестве наркоза у крыс использовали ингаляцию этилового эфира, а у кроликов – внутривенную инфузию тиопентала натрия (10 мг на кг массы тела в час). Все скинтиграфические исследования проводили на гамма-камере Ecam-180 (Siemens, США) при настройке дифференциального дискриминатора на фотопик 140 кэВ с шириной окна 20 % и использовании плоскопараллельного низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения. В момент исследования животных располагали вентральной поверхностью к детектору гамма-камеры так, чтобы в поле

зрения оказывалось все тело животного. Начиная с момента введения, кинетику распределения ^{99m}Tc -нанотеха по органам и тканям фиксировали покадровой записью в течение 15 мин у крыс и 30 мин у кроликов (один кадр в минуту), в матрицу 64×64 пиксела. Статистическую сцинтиграфию проводили через один, два, три и 24 часа в передней и задней проекциях с набором 500 импульсов на позицию в матрицу 256×256. По результатам сцинтиграфических исследований определяли % аккумуляции РФП в паховом лимфатическом узле и месте инъекции от введенной активности, а также соотношение этих величин.

Содержание и участие в эксперименте животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Результаты и обсуждение

Измерение размеров радиоактивных частиц ^{99m}Tc -нанотеха в семи партиях показало, что средний размер частиц золя составлял 45–90 нм, средний динамический диаметр частиц РФП колебался от 16,7 до 24,5 нм (табл. 1), что, согласно литературным дан-

Таблица 1

Средний динамический диаметр частиц золя и РФП, нм

Номер партии	Средний динамический диаметр частиц золя, нм	Средний динамический диаметр частиц РФП, нм
006	32,8	18,4
007	35,1	21,1
008	35,5	19,1
009	35,5	24,5
018	55,2	17,4
019	45,0	17,2
020	49,2	16,7
M ± σ	42,2 ± 8,6	19,2 ± 2,8

ным вполне приемлемо для сцинтиграфической визуализации лимфатических узлов [3, 5, 7].

Оценка результатов радиометрии органов крыс выявила, что ^{99m}Tc -нанотех после подкожной инъекции достаточно быстро покидает место введения – через час в нем оставалось около 2/3 от введенной активности (табл. 2). Через 24 часа в подкожном депо сохранялось около половины введенной активности. Покидая место инъекции, радиоактивный нанокolloид накапливался в паховом лимфатическом узле – через час после введения средняя аккумуляция РФП в нем составила 1,8 % от введенной активности. Ко второму часу исследования среднее накопление индикатора в лимфатическом узле достигало 3,6 % и незначительно колебалось на этом уровне до 24 часов наблюдения (табл. 2). Поступивший через грудной лимфатический проток в кровь ^{99m}Tc -нанотех весьма активно захватывался печенью и селезенкой. В печени уровень накопления индикатора возрастал от 6,6 % через час после инъекции до 18,3 % к 24 часам исследования. В селезенке величина аккумуляции РФП колебалась от 1,3 % (через час) до 3,6 % (через 24 часа) от введенной активности. Следует отметить незначительное содержание нанокolloида в сердце, легких и крови, где регистрировалось менее 1 % от введенной радиоактивности.

Результаты динамических сцинтиграфических исследований крыс показали, что ^{99m}Tc -нанотех активно поступал в лимфатическую систему из места инъекции (рис. 1). Через два часа в депо оставалось около 50 % от введенной активности (табл. 3). Через 24 часа в месте введения сохранялось около 1/3 введенного РФП.

Паховый лимфатический узел у всех животных хорошо визуализировался уже на 15-й минуте, когда в нем накапливалось 0,8–1,4 % от введенной активности РФП (рис.1). Плато аккумуляции в нем ^{99m}Tc -нанотеха (0,81–5,2 %) наступало через два часа

Таблица 2

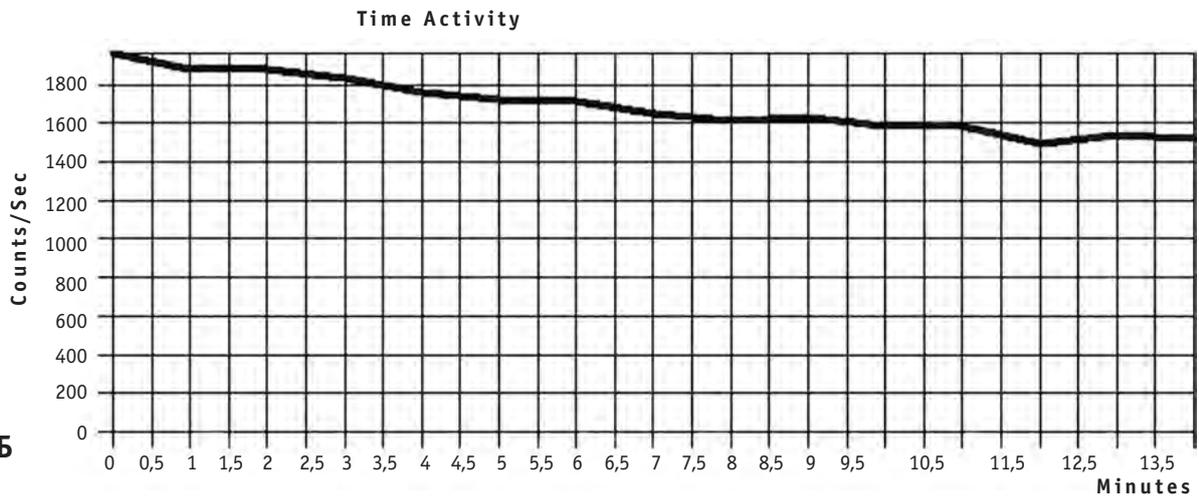
Содержание ^{99m}Tc в органах и тканях крыс в различные сроки после подкожного введения раствора ^{99m}Tc -нанотеха

Время, ч	Место введения	Лимфо-узел	Желудок		Печень		Селезенка		Кровь	Сердце		Легкие	
	%		%	%	%/г	%	%/г	%		%/г	%	%/г	
1	66,3 ± 3,15	1,8 ± 1,2	1,2 ± 0,2	0,5 ± 0,1	6,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,25 ± 0,09	0,6 ± 0,1	0,22 ± 0,09
2	59,0 ± 4,1	3,6 ± 2,4	1,5 ± 0,2	0,6 ± 0,1	10,5 ± 0,9	0,87 ± 0,21	2,1 ± 0,3	1,10 ± 0,15	0,24 ± 0,04	0,30 ± 0,06	0,240 ± 0,008	0,60 ± 0,12	0,22 ± 0,1
3	55,5 ± 5,7	3,6 ± 1,8	1,5 ± 0,4	0,6 ± 0,2	13,9 ± 2,1	1,15 ± 0,24	2,8 ± 0,5	1,40 ± 0,14	0,27 ± 0,03	0,31 ± 0,09	0,250 ± 0,008	0,61 ± 0,15	0,23 ± 0,08
5	53,2 ± 4,9	3,6 ± 1,7	1,5 ± 0,7	0,6 ± 0,3	16,3 ± 1,9	1,35 ± 0,31	3,3 ± 0,7	1,65 ± 0,2	0,27 ± 0,07	0,30 ± 0,11	0,24 ± 0,06	0,59 ± 0,14	0,21 ± 0,06
24	51,2 ± 4,3	3,2 ± 1,0	2,2 ± 0,4	0,9 ± 0,4	18,3 ± 1,4	1,52 ± 0,29	3,6 ± 0,6	1,80 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,40 ± 0,15	0,23 ± 0,01	0,54 ± 0,20	0,20 ± 0,10

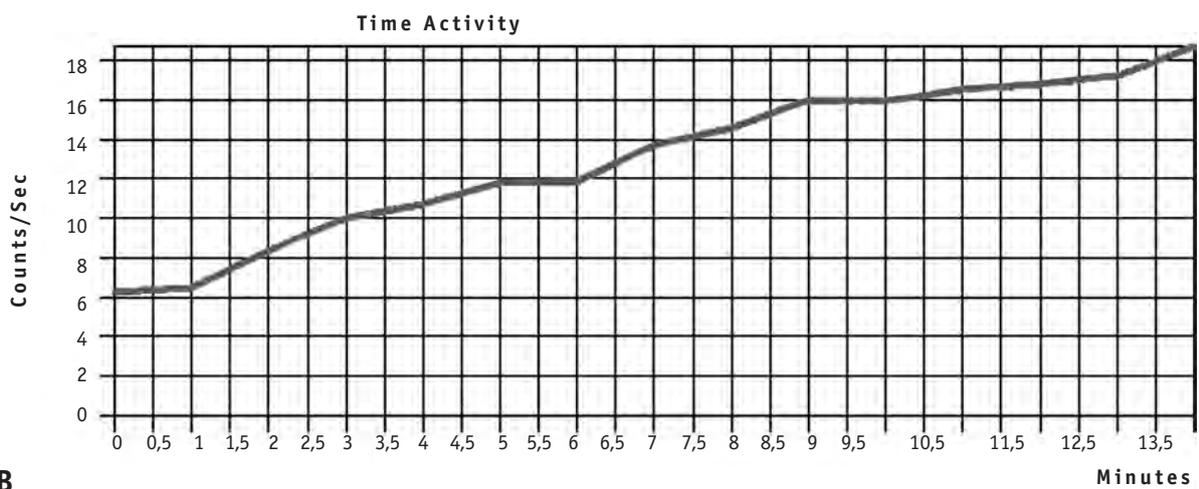
t3/31/2010



A



Б



В

Рис. 1. А — динамическая сцинтиграмма крысы после введения ^{99m}Tc-нанотеха. Б — изменение содержания РФП в месте инъекции. В — динамика накопления индикатора в паховом лимфатическом узле

Таблица 3

Динамика содержания ^{99m}Tc -нанотеха в месте инъекции и паховом лимфатическом узле крыс и кроликов (M+σ)

Локализация	Время после инъекции	Среднее накопление у крыс, %	Среднее накопление у кроликов, %
Место инъекции	5 мин	82,7±5,0	82,8±1,5
	15 мин	67,7±3,0	77,78±0,50
	1 ч	55,7±4,8	67,78±1,00
	2 ч	50,5±5,1	63,38±1,20
	3 ч	47,7±4,6	60,6±2,1
	24 ч	35,33±3,3	24,6±1,4
Паховый лимфатический узел	5 мин	0,98±0,22	0,09±0,01
	15 мин	1,03±0,22	1,60±0,45
	1 ч	1,40±0,86	2,90±0,92
	2 ч	2,05±1,67	4,7±0,8
	3 ч	2,18±1,57	5,8±0,5
	24 ч	2,31±1,45	1,90±0,76

(рис. 2) и сохранялось практически на этом уровне (0,97–4,6 %) до 24 часов наблюдения (табл. 3).

В онкологической практике место инъекции РФП нередко располагается в непосредственной близости от «сторожевого» лимфатического узла, что затрудняет его визуализацию. Учитывая этот факт, представляется важной оценка отношения аккумуляции ^{99m}Tc -нанотеха в паховом лимфатическом узле и месте инъекции. Как представлено в табл. 4, этот показатель постепенно возрастал от 0,015 спустя 15 минут до 0,065 через сутки после начала исследования. Учитывая уровень радиационной защиты современных гамма-зондов, трансмиссия излучения у которых превосходит 0,1 %, указанные соотношения 1,5–6,5 % вполне приемлемы для эффективного интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов с использованием исследуемого радиоактивного нанокolloида [1, 5].

Сходные результаты были получены и при выполнении скинтиграфических исследований кроликов (рис. 3). Через два часа в месте инъекции оставалось около 60 % от введенной активности (табл. 3), а спустя сутки – около 1/4 от введенной активности РФП.

Паховый лимфатический узел у всех животных также четко визуализировался уже спустя 15 минут (рис. 3), когда в нем аккумуляровалось от 1,2 до 2,1 % от введенного нанокolloида. Максимальное накопление ^{99m}Tc -нанотеха (в среднем 5,8 %) наблюдалось

в среднем 5,8 %) наблюдалось

в среднем 5,8 %) наблюдалось

Таблица 4

Динамика соотношения аккумуляции ^{99m}Tc -нанотеха в паховом лимфатическом узле и месте инъекции у крыс (M+σ)

Время после инъекции	Среднее соотношение у крыс	Среднее соотношение у кроликов
5 мин	0,012±0,044	0,007±0,010
15 мин	0,015±0,073	0,020±0,006
1 ч	0,025±0,180	0,04±0,01
2 ч	0,04±0,33	0,08±0,01
3 ч	0,045±0,340	0,10±0,01
24 ч	0,065±0,440	0,26±0,29

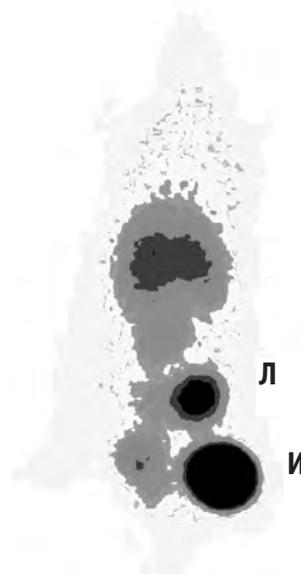


Рис. 2. Сцинтиграмма крысы, выполненная через два часа после инъекции ^{99m}Tc -нанотеха. Уровень радиоактивности в точке инъекции (И) 45,3 % от общего введенной активности, в паховом лимфатическом узле (Л) – 5,2 %

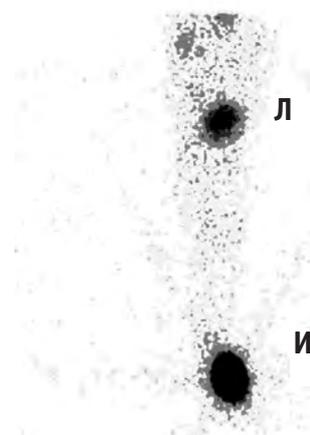


Рис. 4. Сцинтиграмма кролика, выполненная через два часа после инъекции ^{99m}Tc -нанотеха. Уровень радиоактивности в точке инъекции (И) 62 % от общего введенной дозы, в паховом лимфатическом узле (Л) – 5,7 %

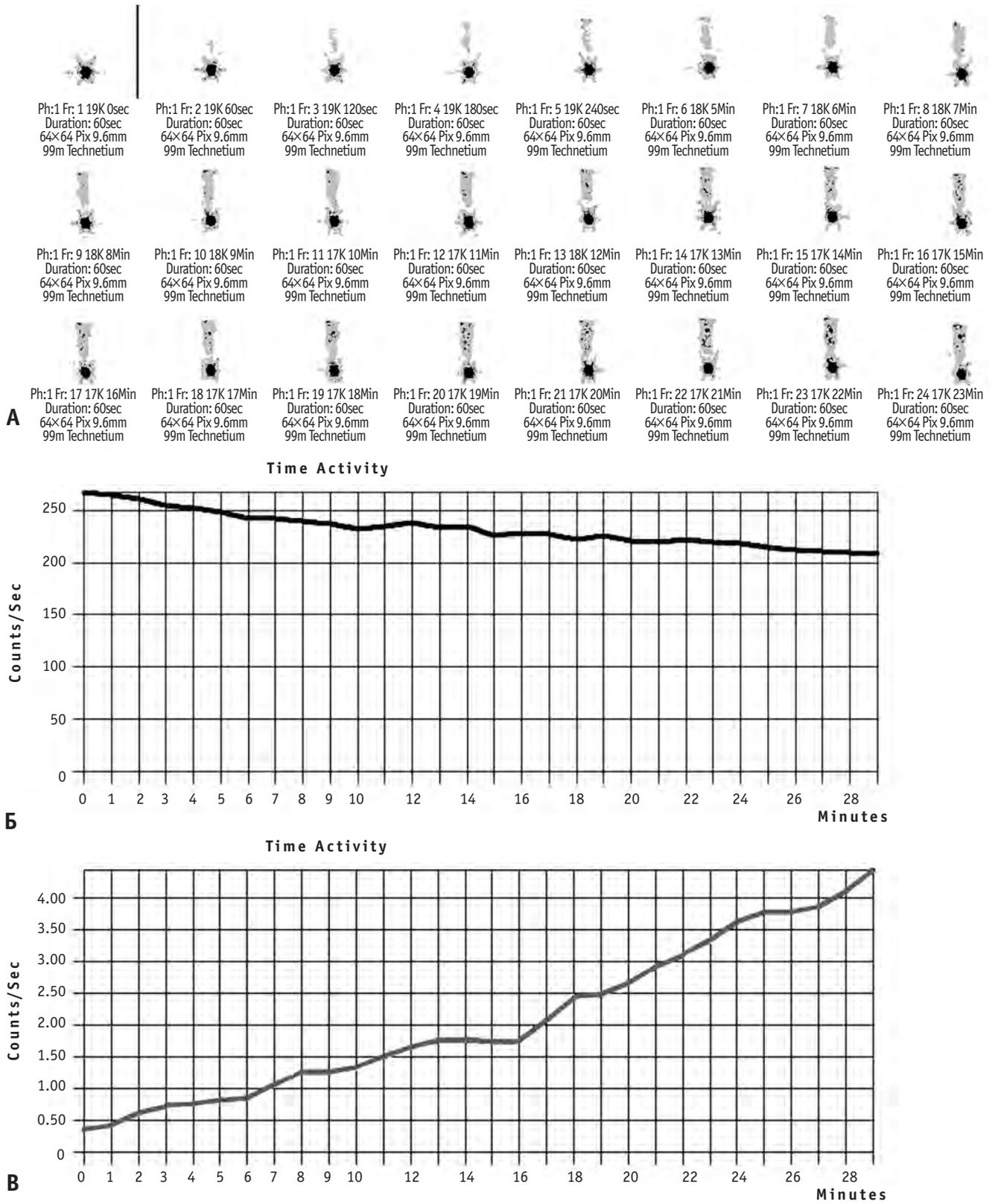


Рис. 3. А – динамическая сцинтиграмма кролика после введения ^{99m}Tc -нанотеха. Б – изменение содержания РФП в месте инъекции. В – динамика накопления индикатора в паховом лимфатическом узле

через три часа после инъекции (рис. 4), затем отмечалось выведение индикатора из лимфатического узла (табл. 3). Через 24 часа после начала исследования в лимфатическом узле сохранялось 1,8 % РФП, что является достаточным для его и сцинтиграфического, и радиометрического выявления.

Оценка соотношения аккумуляции ^{99m}Tc -нанотеха в паховом лимфатическом узле и месте инъекции у кроликов показала, что величина этого показателя также постепенно возрастала от 0,02 спустя 15 минут до 0,26 спустя сутки после начала наблюдения (табл. 4).

Выводы

Экспериментальное изучение нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -нанотеха показало, что исследуемый нанокolloид может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации «сторожевых» узлов в сроки от 15 минут до 24 часов после его подкожного введения.

Работа осуществлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по проекту № офи-р 09-04-99123.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Афанасьев С.Г., Августинovich А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г.* Возможность определения сторожевых узлов у больных раком желудка. // Сиб. онкол. журнал, 2009, **34**, № 4, С. 27–32.
2. *Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин А.А. и соавт.* Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов. // Сиб. онкол. журнал, 2008, **28**, № 4, С. 5–10.
3. *Jimenez I.R., Roca M., Vega E. et al.* Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. // Nucl. Med. Commun, 2008, **29**, No. 2, P. 166–72.
4. *Paredes P. Vidal-Sicart S., Zanyn G. et al.* Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in breast cancer patients. // Eur. J. Nucl. Med., 2005, **32**, No.11, P. 1283–1287.
5. *Schauer A.J.* The Sentinel Lymph Node Concept. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2005, 565 pp.
6. *Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю., Чернов В.И. и соавт.* Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. // Сиб. мед. журнал, 2007, **22**, № 3, С. 74–78.
7. *Wilhelm A.J., Mijnhout G.S., Franssen E.J.F.* Radiopharmaceuticals in sentinel lymphnode detection – an overview. // Eur. J. Nucl. Med., 1999, **26**, No. 4, P. 36–42.

Поступила 24.09.2010

Л.Я. Клеппер

**СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННОЙ LQ МОДЕЛИ И ФУНКЦИИ
НОРМАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТЕЙ ДЛЯ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОРГАНАХ И
ТКАНЯХ**

L. Ya. Klepper

**The Synthesis of Modified LQ Model and Normal Probability Distribution
Function for Prediction of Probability of Complications in Organs and Tissues**

РЕФЕРАТ

Цель: Создание синтезированной математической модели (СММ), объединяющей линейно-квадратичную (LQ) модель и функцию нормального распределения вероятностей. Использование СММ для описания вероятности лучевого осложнения в печени при различных условиях ее облучения.

Материал и методы: Описывается модифицированная LQ-модель и модифицированная функция нормального распределения вероятностей.

Результаты: Приводится вывод синтезированной математической модели. Определяются параметры СММ для печени на основе систематизированных клинических данных Emami B., Lyman J., Brown A. и др. (1991).

Выводы: Анализ и сопоставление клинических и теоретических (модельных) данных, полученных с помощью СММ, свидетельствуют о том, что СММ может быть с успехом использована для прогнозирования лучевых повреждений печени в зависимости от условий ее облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, MLQ модель, вероятность возникновения лучевого осложнения, адекватная доза, математическое моделирование, оптимизация

ABSTRACT

Purpose: The development of the synthesized mathematical model (SMM) integrating the LQ-model and function of normal distribution of probabilities. The application of SMM for NTCP description in liver under various conditions of its irradiation.

Material and methods: The modified LQ-model and the modified function of normal distribution of probabilities are described.

Results: The synthesized mathematical model is drawn. SMM parameters for liver are determined on the basis of systematized clinical data from Emami B., Lyman J., Brown A. et al (1991).

Conclusion: The analysis and comparison of the clinical and theoretical (modeling) data received applying SMM testify that SMM can be successfully used for the prediction of radiation damages in liver depending on conditions of its irradiation.

Key words: radiation therapy, MLQ model, TCP, adequate dose, mathematical modeling, optimization

Введение

Установление толерантных доз для нормальных органов и тканей было естественным и важным этапом развития лучевой терапии, обобщением накопленного ею опыта локального и тотального облучения организма [1–3]. Толерантные дозы – это дозы облучения определенных фиксированных объемов органов и тканей, установленные для стандартных курсов облучения (пять облучений в неделю, 30 фракций за 40 суток, 2 Гр на опухолевый очаг за сеанс), которые приводят не более чем к 5 %-ой частоте возникновения лучевых осложнений. Необходимость выбора рациональных условий облучения с учетом ограничений дозы в нормальных органах и тканях, в качестве которых и стали фигурировать толерантные дозы, привели к созданию математических моделей, описывающих изоэффективные толе-

рантные уровни облучения органов и тканей при различных схемах фракционирования дозы. В настоящее время толерантные дозы определены практически для всех органов и тканей организма.

Опыт лучевого лечения опухолевых заболеваний показал, что в качестве критериальных оценок лучевой терапии разумно использовать вероятность локального излечения опухолевого заболевания и вероятность возникновения лучевых осложнений (ВЛО) в нормальных органах и тканях. Эти показатели естественны и хорошо понятны лучевым терапевтам. Они возникают в результате статистической обработки результатов лучевой терапии и позволяют соразмерять тяжесть заболевания с риском вызвать необратимые лучевые осложнения в органах и тканях. Использование ВЛО позволяет обобщить понятие толерантной дозы. Например, толерантная доза уровня $VLO=P$ означает толерантную дозу, которая

приводит к ВЛО, равному P . Обычно ВЛО устанавливаются для стандартных (или фиксированных) курсов фракционирования дозы [4–6].

Актуальной проблемой современной лучевой терапии является создание математических моделей, которые позволят рассчитывать ВЛО для произвольных объемов и условий облучения нормальных органов и тканей. Мы предложили такие модели называть синтезированными математическими моделями (СММ), т.к. они могут быть получены в результате объединения (синтеза) математических моделей, в которых рассчитываются ВЛО при фиксированных схемах фракционирования дозы, и моделей, в которых описываются предельные дозы при произвольных режимах фракционирования для фиксированных значений ВЛО. Решению этой проблемы были посвящены наши работы [5–10].

Опыт показал, что создание СММ оказывается возможным при некоторых предположениях, которые выделяются нами и нуждаются в проверке. Тем не менее, СММ позволят сделать серьезный шаг на пути совершенствования планирования и прогнозирования результатов лучевой терапии. Синтез математических моделей и создание СММ основаны на анализе моделей и модификации их структур, учете размерности радиологических параметров и естественным образом приводят к появлению радиологических инвариантов (констант), характеризующих радиобиологические свойства органов и тканей. Они могут стать основой для построения нового научного направления – количественной лучевой терапии [5–10].

Необходимость создания СММ очевидна. Планирование на их основе позволит определять эффективные динамические планы облучения, которые включают в себя: условия облучения, схемы фракционирования дозы и эффективные критериальные оценки планов облучения, которые одновременно являются и прогностическими оценками эффективности лучевой терапии (вероятности локального излечения опухолевого заболевания и ВЛО в нормальных органах и тканях организма).

Использование СММ позволит полнее использовать клиническую информацию. Как это ни кажется парадоксальным, параметры СММ можно определять легче и точнее, чем параметры традиционных моделей, описывающих толерантные дозы. Чем разнообразнее клиническая информация, чем больше отличаются друг от друга режимы фракционирования дозы и соответствующие значения ВЛО, тем точнее будут определены параметры СММ. Напомним, что для определения параметров моделей, которые описывают толерантные дозы, необходимо из всей клинической (радиологической) информации выде-

лить только ту малую часть, которая соответствует толерантным уровням облучения (ВЛО = 0,05). Для определения параметров синтезированных моделей может быть использована практически вся систематизированная клиническая информация, которой располагает радиационный онколог.

Цель настоящей работы заключалась в создании СММ, основанной на модифицированной линейно-квадратичной модели [14,15] (LQ-модели) и функции нормального распределения вероятностей, а также в использовании СММ для описания ВЛО в печени при различных условиях ее облучения.

Материал и методы

Функция нормального распределения для описания ВЛО в органах и тканях. Для фиксированного режима фракционирования дозы и объема однородного облучения ткани V дозой D , ВЛО (определенного, клинически идентифицируемого типа) может быть описана с помощью функции нормального распределения следующим образом:

$$P(D) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^D \exp\left[-\frac{(D-D_{0,5})^2}{2\sigma^2}\right] dD, \quad (1)$$

где $D_{0,5} > 0$ – доза, которая приводит к ВЛО = 0,5; $\sigma > 0$ – дисперсия случайной величины.

Свойства нормального распределения вероятностей хорошо изучены [11]. Плотность нормального распределения, которую также называют гауссовой функцией ошибок, есть:

$$p(D) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(D-D_{0,5})^2}{2\sigma^2}\right]. \quad (2)$$

График этой функции – симметричная относительно точки $D = D_{0,5}$ колоколообразная кривая. Практически вся площадь под этой кривой заключена в интервале $D \in [D_{0,5}-4\sigma, D_{0,5}+4\sigma]$, 99,7 % ее площади – в интервале $D \in [D_{0,5}-3\sigma, D_{0,5}+3\sigma]$, 95,6 % площади – в интервале $D \in [D_{0,5}-2\sigma, D_{0,5}+2\sigma]$, и 68,3 % площади – в интервале $D \in [D_{0,5}-\sigma, D_{0,5}+\sigma]$. График (1) имеет сигмоидную (S-образную) форму. Его крутизна определяется значением параметра σ , который имеет размерность дозы. Чем меньше σ , тем круче возрастает функция (1) с ростом дозы.

Сделав замену переменной D на $t = (D - D_{0,5})/\sigma$, получаем приведенное к нулю нормальное распределение:

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{F(D)} \exp\left[-\frac{t^2}{2}\right] dt, \quad (3)$$

$$\text{где } F(D) = [D - D_{0,5}]/\sigma. \quad (4)$$

Для настройки модели (3) на клиническом или экспериментальном материале при фиксированном режиме фракционирования дозы и объеме облученной ткани необходимо определить всего два параметра — $D_{0,5}$ и σ .

Модель Лутан. Здесь и далее, чтобы не было разночтений, под объемом облученного органа или ткани будем подразумевать его относительное значение. В модели Лутан 1985 [12] значение ВЛО с учетом объема облученной ткани V предлагалось рассчитывать с помощью нормального распределения вероятностей (1), а величину F с учетом объема облученной ткани для фиксированной разовой дозы d — с помощью выражения:

$$F = [D - D_{0,5}(V)] / [mD_{0,5}(V)], \quad (5)$$

Предполагалось, что $D_{0,5}(V) = D_{0,5}(1) \times V^{-b}$, (6) где $D_{0,5}(1)$ — приведенное к единичному объему значение дозы, $P(D_{0,5}(1))=0,5$, b — параметр модели. Считалось, что свойством (6) обладает только $D_{0,5}(V)$, хотя обобщением этого свойства могло бы служить уравнение:

$$D(P, V_1) / D(P, V_2) = (V_1 / V_2)^{-b}, \quad (7)$$

которое было использовано в наших работах [4–10]. Из формулы (5) следует, что дисперсия случайной величины считается пропорциональной величине $D_{0,5}(V)$ и равной

$$\sigma(V) = m \times D_{0,5}(V). \quad (8)$$

Лутан предложил коэффициент пропорциональности m рассматривать как постоянную величину, характеризующую облучаемый орган или ткань.

Результаты

Анализ модели Лутан. В модели Лутан считается, что параметры $D_{0,5}$ и σ зависят от V и, следовательно, при расчете ВЛО объем облученной ткани следует учитывать, поскольку необходимо настроить параметры $D_{0,5}$ и σ . Однако нигде не указывается, что соотношение (7) выполняется.

Покажем, что из модели Лутан следует, что соотношение (7) должно выполняться и что величину m действительно можно рассматривать как параметр, характеризующий радиобиологические свойства рассматриваемого органа или ткани, если справедливо соотношение (7).

Пусть разным объемам одной и той же облученной ткани V_1 и V_2 , и суммарным дозам $D(V_1)$ и $D(V_2)$ соответствует одно и то же значение ВЛО $= P$. Тогда любой паре значений $D(V)$ и V в модели (5) должно соответствовать одно и то же значение $F(P)$. Связь между дозой, объемом и ВЛО может быть записана следующим образом:

$$F(P) = [D(P, V) - D_{0,5}(V)] / \sigma(V), \quad (9)$$

или

$$D(P, V) = D_{0,5}(V) + F(P)\sigma(V). \quad (10)$$

Рассматривая отношение толерантных доз уровня P для разных объемов одной и той же ткани, мы получим:

$$\begin{aligned} \frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} &= \frac{D_{0,5}(V_1) + F(P)\sigma(V_1)}{D_{0,5}(V_2) + F(P)\sigma(V_2)} = \\ &= \frac{D_{0,5}(1)V_1^{-b}}{D_{0,5}(1)V_2^{-b}} \times \frac{1 + F(P) \times m}{1 + F(P) \times m} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \end{aligned} \quad (11)$$

Таким образом, мы показали, что из модели Лутан следует справедливость соотношения (7). Кроме того, из (6) получаем:

$$\sigma(V) = mD_{0,5}(V) = mD_{0,5}(1)V^{-b} = \sigma(1)V^{-b}. \quad (12)$$

Из (12) следует, что для нормальных органов и тканей дисперсия есть убывающая функция объема облученной ткани. Чем больше объем облученной ткани, тем круче возрастает график ВЛО с ростом дозы. Это положение подтверждается и клиническими данными. Кроме того,

$$\sigma(V_1) / \sigma(V_2) = (V_1 / V_2)^{-b}. \quad (13)$$

Таким образом, при облучении одной и той же ткани с фиксированной схемой фракционирования дозы, но разными объемами и суммарными дозами, которые приводят к одному и тому же значению P , должно выполняться соотношение:

$$\frac{D(P, V_1)}{D(P, V_2)} = \frac{\sigma(V_1)}{\sigma(V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}. \quad (14)$$

Кроме того,

$$D(P, 1) = D_{0,5}(1) + F(P)\sigma(1) = \text{const}(P). \quad (15)$$

Для фиксированного значения P приведенная к единичному объему доза является константой для рассматриваемой ткани. Она может быть использована для проверки соответствия модели Лутан используемой систематизированной клинической информации.

В окончательном виде модель, связывающая суммарную дозу, объем облученной ткани и параметр функции нормального распределения $F(P)$, принимает следующий вид:

$$D(P, V) = [D_{0,5}(1) + F(P)\sigma(1)] \times V^{-b} \quad (16)$$

или, в приведенном к единичному объему виде:

$$F(P) = [D(V) \times V^{-b} - D_{0,5}(1)] / \sigma(1). \quad (17)$$

Найдем истинное значение параметра m . Имеем:

$$D_{0,5}(V) = D_{0,5}(V)V^{-b}, \quad \sigma(V) = \sigma(1)V^{-b}, \quad (18)$$

откуда следует:

$$\sigma(V) / D_{0,5}(V) = \sigma(1) / D_{0,5}(1) \quad (19)$$

$$\text{и } \sigma(V) = [\sigma(1)/D_{0,5}(1)]D_{0,5}(V) = mD_{0,5}(V), \quad (20)$$

$$\text{где } m = \sigma(1)/D_{0,5}(1). \quad (21)$$

ЛКВ модель. Kutcher, Burman [13] в 1989 дополнили модель Лутан, включив в нее математическую модель, которая описывает преобразование дифференциальной гистограммы «доза–объем»:

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{F(D)} \exp\left[-\frac{t^2}{2}\right] dt. \quad (22)$$

Расширенная модель в настоящее время известна как модель ЛКВ. Она часто используется для расчета ВЛО при неоднородном распределении дозы в органах и тканях. Однако в работе ничего не говорится о том, каким образом следует определять параметр A . В качестве параметра A в модели ЛКВ предлагается использовать $1/b$ (где b параметр из (6)). С этим нам трудно согласиться. В работах [16, 17] мы показали, что модель (22) можно получить из модифицированного распределения Вейбулла и что:

1. В модели (22) должен использоваться параметр $A \neq 1/b$.
2. Для нормальных органов и тканей величина $\psi = Ab > 1$.
3. При $\psi = Ab = 1$, ($A = 1/b$) элементарные объемы, на которые разбивается облученная ткань, можно рассматривать как независимые составляющие. Предполагается, что ВЛО в элементарных объемах ткани не зависит от всего объема облученной ткани. Такими свойствами может, например, обладать молодая опухолевая ткань, в которой все опухолевые клетки являются клоногенными и пролиферация клеток не зависит от объема опухоли и состояния соседних клеток.

С помощью (16) и (17) можно получить соотношения, которые могут быть полезными при анализе клинической информации и дать возможность ее адекватного описания с помощью функции нормального распределения:

- 1) При $V_1 = V_2 = V$, $P_1 \neq P_2$, $D_1 \neq D_2$ получаем:

$$\frac{D(P_1, V)/D(P_2, V)}{=} = [D_{0,5}(1) + F(P_1)\sigma(1)] / [D_{0,5}(1) + F(P_2)\sigma(1)]. \quad (23)$$

- 2) При $D_1 = D_2 = D$, $V_1 \neq V_2$, $P_1 \neq P_2$ находим:

$$\frac{[D_{0,5}(1) + F(P_1)\sigma(1)] / [D_{0,5}(1) + F(P_2)\sigma(1)]}{=} = (V_1/V_2)^{-b}. \quad (24)$$

- 3) При $P_1 = P_2 = P$, $D_1 \neq D_2$, $V_1 \neq V_2$ получаем (7).

Модифицированная LQ-модель. В настоящее время для расчета толерантных доз в органах и тканях организма при планировании лучевой терапии опухолевых заболеваний используется LQ-модель на основе функции, описывающей инактивацию клеток

[16, 17]. Для фиксированного объема облученной ткани LQ-модель имеет следующий вид:

$$E = \sum_{i=1}^N E_i = \sum_{i=1}^N d_i(\gamma + d_i), \quad (25)$$

где d_i – доза в i -ом сеансе облучения, $i=1, \dots, N$; N – число сеансов облучения; E – параметр, задающий уровень толерантности ткани; аддитивная величина и слагаемые E_i могут трактоваться как парциальные толерантности [2, 3]; $\gamma = \alpha/\beta$ – параметры модели, характеризующие радиочувствительность виртуальных клеток ткани.

При равномерном облучении ткани с разовой дозой d LQ-модель может быть записана следующим образом:

$$E = Nd(\gamma + d) = D(\gamma + d), \quad (26)$$

где $D = Nd$ – суммарная доза. Модифицируем LQ-модель, введя в нее объем облученной ткани. Будем предполагать, что выполняется следующее условие [5]:

$$P(D(V), V) = P(D(1), 1), \quad (27)$$

где $D(V)$ – доза однородного облучения объема V ткани, которая приводит к ВЛО, равному P (или к вероятности отсутствия лучевого осложнения, равному $Q = 1 - P$); $D(1)$ – приведенная к единичному объему доза адекватного по ВЛО однородного облучения той же ткани. Тогда приведенная к единичному объему толерантная доза уровня P , будет:

$$D(P, 1) = D(P, V) \times V^b, \quad (28)$$

где b – параметр, зависящий от типа ткани. Из (28) следует хорошо известная формула, связывающая толерантные дозы уровня $P = 0,05$ ($Q = 0,95$) для разных объемов облученной ткани:

$$D_1(0,05; V_1)/D_2(0,05; V_2) = (V_1/V_2)^{-b}, \quad (29)$$

где $D_1(0,05; V_1)$ и $D_2(0,05; V_2)$ – толерантные дозы для объемов V_1 и V_2 облученной ткани, которые приводят к одному и тому же значению ВЛО = 0,05 (5 %).

Будем предполагать, что LQ-модель может быть использована для расчета однократной толерантной дозы $D_R(P, V)$ уровня P для заданного объема V и что только она зависит от P (или от Q). Параметры α , β (и, следовательно, $\gamma = \alpha/\beta$) от P не зависят. Если наше предположение справедливо, тогда, чтобы использовать модифицированную LQ-модель (MLQ-модель) для произвольного значения P , необходимо знать зависимость однократной дозы от P и V .

Исходя из соображений размерности, мы предположили, что в LQ-модели зависимость параметров D_R , α , β и γ от объема облученной ткани V имеет следующий вид [5]:

$$\begin{aligned} D_R(P, V) &= D_R(P, 1) \times V^{-b}; \quad \alpha(V) = \alpha(1) \times V^b, \\ \beta(V) &= \beta(1) \times V^{2b}, \quad \gamma(V) = \gamma(1) \times V^{-b}, \end{aligned} \quad (30)$$

где b – параметр, зависящий только от типа органа или ткани. Для фиксированного значения объема облученной ткани, учитывая, что при однократном облучении суммарная доза, разовая доза и однократная доза равны, т.е. $D = d = D_R$, MLQ-модель может быть описана следующим образом:

$$\begin{aligned} E &= D(\gamma + d) = D_R(\gamma + D_R), \\ D &= (\gamma D_R + D_R^2) / (\gamma + d). \end{aligned} \quad (31)$$

Параметрами модели (31), в отличие от модели (25) и (26), являются радиологически значимые параметры: γ и D_R . С учетом объема облученной ткани и сделанных предположений (30) MLQ-модель можно описать следующим образом:

$$D(P, d, V) = \frac{\alpha(V)D_R(P, V) + \beta(V)D_R^2(P, V)}{\alpha(V) + \beta(V)d(V)}. \quad (32)$$

Используя (7), получаем приведенную к единичному объему MLQ -модель:

$$D(P, d, V) = \frac{\gamma(1)D_R(P, 1) + D_R^2(P, 1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (33)$$

В ней от ВЛО зависит только однократная толерантная доза.

Обсуждение

Синтез MLQ модели и модифицированной функции нормального распределения ВЛО. В работах [5–10] было показано, что при некоторых предположениях можно объединять (синтезировать) математические модели, которые описывают толерантные дозы уровня P при различных схемах фракционирования дозы, с математическими моделями, которые описывают ВЛО в органах и тканях. Некоторые подходы к созданию таких синтезированных моделей были рассмотрены нами еще в 1986 г. [5]. Мы показали, что в результате синтеза моделей можно выделить радиологические константы, которые могут стать основой для построения непротиворечивой системы радиологических моделей в лучевой терапии. Такие синтезированные математические модели (СММ) приводятся нами в [5–10]. В настоящей работе будет показано, как MLQ-модель может быть синтезирована с моделью, описывающей нормальное распределение ВЛО.

Математическую модель (33) можно рассматривать как СММ, в которой синтезирующим параметром является приведенная однократная толерантная доза уровня P , т.е. $D_R(P, 1)$ и распределение которой можно описать с помощью функции нормального распределения, а именно:

$$D_R(P, 1) = D_R(0,5;1) + F(P)\sigma(1). \quad (34)$$

Для настройки СММ (33) и (34) необходимо определить четыре параметра: $D_R(0,5;1)$, $\sigma(1)$, $\gamma(1)$ и b .

Оценка лучевых повреждений печени с помощью СММ. Рассмотрим задачу настройки СММ для оценки лучевых повреждений печени (острый и хронический гепатит). Она была осуществлена на основе систематизированного клинического материала, приведенного в работах [18, 19]. Трудно переоценить значение этих работ для развития методов математического моделирования в лучевой терапии. Они стали стимулом для создания математических моделей, их настройки и анализа закономерностей лучевых повреждений органов и тканей в зависимости от условий их облучения. Анализ [18, 19] и их применения для описания ВЛО с помощью модифицированной функции Вейбулла приводится в [20].

Клиническая информация задавалась в виде $(D_i, d_i, V_i, P = 0,05)$, $i = 1, \dots, 3$ и $(D_i, d_i, V_i, P = 0,50)$, $i = 1, \dots, 3$. Настройка СММ осуществлялась в два этапа. Вначале была осуществлена настройка модели (33) отдельно, для $P = 0,05$ и для $P = 0,5$. Сделано это было умышленно, чтобы численно проверить справедливость предположений, выдвинутых при построении СММ. Мало отличающиеся друг от друга значения параметров $\gamma(1)$ и b будут свидетельствовать о правомочности сделанных нами при создании СММ предположений. Исходная клиническая информация из [18, 19] и определенные параметры модели приводятся в табл. 1. Ее анализ свидетельствует о том, что СММ может быть успешно использована для планирования лучевой терапии печени с учетом объема и условий ее облучения для $P = 0,05$ и $P = 0,5$. Максимальные расхождения между клиническими и теоретическими значениями суммарных доз соответствует $V = 2/3$ и составляют 0,18 % и 3,37 % для ВЛО, равной 0,05 (5 %) и 0,5 (50 %) соответственно. Значения параметров $\gamma(1)$ для ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,5 практически совпадают (отличаются друг от друга на 0,5 %). Значения параметров отличаются на 31 %. Мы полагаем, что это обстоятельство может быть связано с тем, что толерантные дозы уровня ВЛО=0,5 определить сложнее из-за быстрого изменения ВЛО в зависимости от дозы. Для практического использования СММ их можно усреднить или использовать разные значения для $P = 0,05$ и $P = 0,5$. Приведенные в табл. 1 однократные толерантные дозы $D_R(0,05;1)$ и $D_R(0,5;1)$ могут служить основой для настройки модели нормального распределения ВЛО (17).

Таблица 1

Параметры b , $\gamma(1)$, $D_R(P,1)$ СММ и MLQ-модели для печени, определенные в результате раздельного решения экстремальных задач для $P = 0,05$ и $P = 0,5$

P , %	V , отн. ед.	$D_{кл}$, Гр	$D_{теор}$, Гр	Отклонение, %	b	$\gamma(1)$	$D_R(P,1)$
5	1/3	50	49,6	0,90	0,444	24,99	18,38
5	2/3	35	35,8	-2,34			
5	1	30	29,5	1,53			
50	1/3	55	55,0	0,02	0,272	24,86	22,62
50	2/3	45	45,0	-0,04			
50	1	40	40,0	0,02			

Примечание:

Лучевые осложнения – острый и хронический гепатит.

 V – относительный объем облученной печени, $D_{кл}$ и $D_{теор}$ – клинические и теоретические значения суммарной толерантной дозы уровня P , $D_R(P,1)$ – приведенная однократная толерантная доза уровня P

Таблица 2

Параметры b , $\gamma(1)$, $D_R(P,1)$ СММ и MLQ-модели для печени, определенные в результате решения экстремальной задачи с использованием всей информации для $P = 0,05$ и $P = 0,5$

P , %	V , отн. ед.	$D_{кл}$, Гр	$D_{теор}$, Гр	Отклонение, %	$D_R(P,1)$	$\gamma(1)$	b
5	1/3	50	47,0	6,01	19,00	25,00	0,36
5	2/3	35	36,2	-3,35			
5	1	30	31,0	-3,25			
50	1/3	55	58,1	-5,55	21,99		
50	2/3	45	44,7	0,71			
50	1	40	38,3	4,35			

Примечание:

Лучевые осложнения – острый и хронический гепатит.

 V – относительный объем облученной печени, $D_{кл}$ и $D_{теор}$ – клинические и теоретические значения суммарной толерантной дозы уровня P , $D_R(P,1)$ – приведенная однократная толерантная доза уровня P

Таблица 3

Параметры $D_R(0,5;1)$, $\sigma(1)$, $\gamma(1)$, b СММ, определенные на основе значений параметров, приведенных в табл. 1 и табл. 2

P	$D_R(P,1)$	$D_R(0,5;1)$	$\sigma(1)$	b	$\gamma(1)$
Раздельное решение задачи для $P = 0,05$ и $P = 0,5$					
5 %	18,38	22,62	2,58	0,36	24,93
50 %	22,62				
Совместное решение задачи для $P = 0,05$ и $P = 0,5$					
5 %	19,00	22,00	1,82	0,36	25,00
50 %	22,00				

Примечание:Значения параметров b , $\gamma(1)$, приведенные для $P = 0,05$ и $P = 0,5$ в табл. 1, усреднены

Используя $D_R(0,05; 1) = 18,38$ Гр и $D_R(0,5; 1) = 22,62$ Гр, определим параметры нормального распределения вероятностей из системы уравнений для $P = 0,05$ и $P = 0,5$:

$$D_R(0,5;1) - 1,645\sigma(1) = 18,38,$$

$$D_R(0,5;1) + 0 \times \sigma(1) = 22,62.$$

Решаем и находим: $D_R(0,5;1) = 22,62$.

$$\sigma(1) = (22,62 - 18,38)/1,645 = 2,58.$$

Усредненные значения параметров b , $\gamma(1)$ для СММ будут:

$$b = (0,44 + 0,27)/2 \approx 0,36,$$

$$\gamma(1) = (24,99 + 24,87)/2 = 24,93.$$

Полученные результаты приведены в табл. 3. Таким образом:

$$D_R(P, V) = [D_R(0,5;1) + F(P)\sigma(1)] \times V^{-b} = [22,62 + F(P) \times 2,58] \times V^{-0,36}.$$

Параметры MLQ-модели, определенные в результате решения задачи с использованием всей клинической информации для $P = 0,05$ и $P = 0,5$ одновременно, приводятся в табл. 2, а параметры СММ, полученные на основе табл. 2, приводятся в табл. 3.

Анализ таблиц 1, 2 и 3 свидетельствует о том, что СММ удовлетворительно описывает систематизированные клинические данные и может быть использована на практике, если лучевой терапевт считает исходную клиническую информацию (табл. 1 и табл. 2) адекватной. В работе [21] приводится описание СММ для печени, полученной в результате синтеза MLQ-модели и модифицированной функции распределения вероятностей возникновения лучевых осложнений Вейбулла.

Примеры применения СММ для планирования облучения печени (острые и хронические гепатиты).

Рассмотрим следующие задачи:

Задача 1. Рассчитать зависимость ВЛО от суммарной дозы и объема облученной печени.

Решение задачи. На рис. 1 приводятся рассчитанные зависимости ВЛО в печени от суммарной дозы для фиксированных значений относительных объемов облученной печени с помощью СММ: $V = 0,1; 0,2; \dots; 1,0$. Анализ рисунка показывает, что с ростом объема график зависимости ВЛО от дозы смещается в сторону малых доз. С ростом объема облученной печени кривая возрастания ВЛО становится круче.

Задача 2. Выделить из СММ математическую модель для расчета толерантных доз как функции от разовой дозы и объема облученной печени.

Решение задачи. Из уравнения (33) для $P = 0,05$ получаем:

$$D(0,05; d; V) = \frac{\gamma(1)D_R(0,05;1) + D_R^2(0,05;1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}.$$

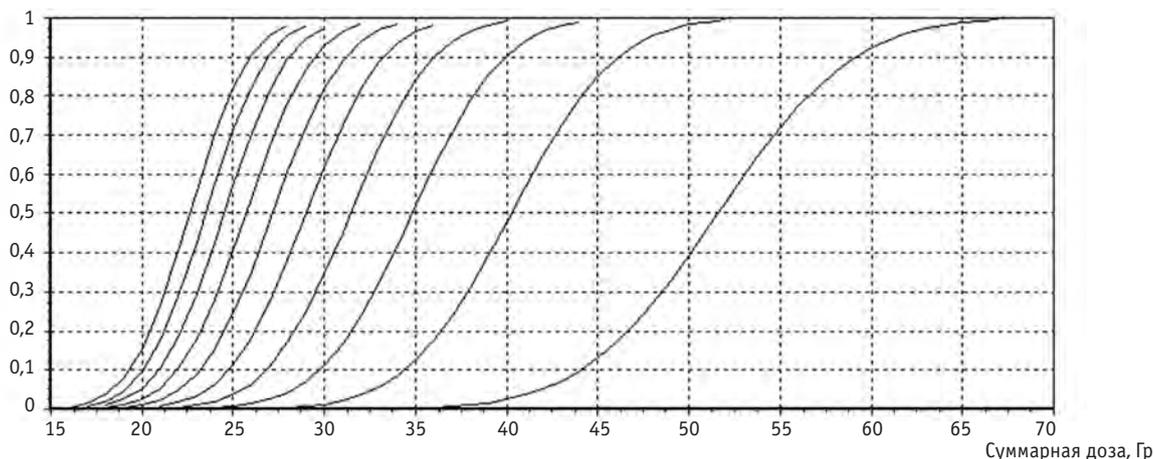


Рис. 1. Графики зависимости ВЛО от суммарной дозы для фиксированных значений относительных объемов облученной печени: 0,1; 0,2; ... 1,0. С ростом объема облученной печени графики смещаются в сторону меньших доз и быстрее возрастают с увеличением дозы

Из табл. 1 имеем: $D_R(0,05;1) = 18,38$ Гр; $\gamma(1) = 24,99$; $b = 0,44$. Отсюда:

$$D(0,05;d,V) = \frac{797,14}{24,99 + d(V) \times V^{-0,44}} V^{-0,44}$$

Рассчитаем значения толерантных доз для $V=0,5$ объема печени при разовой дозе: 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 Гр. Подставляя последовательно значения разовых доз, находим: 42,0; 41,4; 40,9; 40,3; 39,8; 39,2; 38,7 Гр.

Задача 3. Определить разовую дозу, которая при облучении $V = 1/3$ печени суммарной дозой 40 Гр приводит к вероятности возникновения гепатита в печени, не превышающей 8 % случаев ($P = 0,08$).

Решение задачи. Для решения задачи воспользуемся уравнением (33) в приведенном к единичному объему виде:

$$D(P,d,1) = \frac{\gamma(1)D_R(P,1) + D_R^2(P,1)}{\gamma(1) + d(1)}$$

Параметры СММ приведены в табл. 2. Приведенная суммарная доза будет равна:

$$D(P,d,1) = 40 \times (1/3)^{0,36} = 26,93 \text{ Гр.}$$

Приведенная однократная доза $D_R(0,08; 1)$ будет: $D_R(0,08; 1) = 17,32$ Гр.

Из уравнения (33) найдем приведенную разовую дозу:

$$d(1) = \frac{\gamma(1)D_R(P,1) + D_R^2(P,1) - \gamma(1)D(P,d,1)}{D(P,d,1)} = \frac{24,93 \times 17,321 + 17,321^2 - 24,93 \times 26,93}{26,93} = 2,24 \text{ Гр.}$$

Для $V = 1/3$ находим:

$$d(1/3) = d(1) \times (V)^{-0,36} = 2,245 \times (1/3)^{-0,36} = 3,33 \text{ Гр.}$$

Таким образом, к ВЛО = 0,08 приведет облучение 1/3 печени с разовой дозой 3,33 Гр за 12 фракций.

Рассмотренные задачи планирования облучения печени с помощью СММ позволят облегчить ее применение в клинике.

Выводы

Основная цель настоящей работы заключалась в создании математической модели для расчета ВЛО в органах и тканях как функции схем фракционирования дозы во времени и объемов их облучения. Эта модель была получена в результате синтеза модифицированной линейно-квадратичной модели, используемой для расчета толерантных доз при различных схемах фракционирования дозы во времени, с функцией нормального распределения вероятностей, используемой для расчета ВЛО при фиксированной схеме фракционирования дозы. Полученная СММ была настроена на систематизированную клиническую информацию, полученную при облучении печени. Анализ полученных значений параметров СММ (табл. 1–3) в целом свидетельствуют о том, что СММ адекватно описывает используемую клиническую информацию. Приводятся примеры планирования облучения печени с помощью СММ, которые могут облегчить ее использование в клинике.

Необходимость создания СММ в настоящее время очевидна. Они являются следующим важным шагом на пути совершенствования описания лучевых повреждений органов и тканей в зависимости от условий их облучения и необходимым инструментом для эффективного планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. При этом настройка (калибровка) СММ позволяет полностью использовать

клиническую информацию. Параметры СММ можно определять легче и точнее, чем параметры традиционных моделей, описывающих толерантные дозы. Очевидно, что чем разнообразнее клиническая информация, чем больше отличаются друг от друга режимы фракционирования дозы во времени и соответствующие значения ВЛО, тем точнее будут определены параметры СММ. Важно отметить, что для определения параметров моделей, которые описывают толерантные дозы, необходимо из всей клинической (радиологической) информации выделить только ту малую часть, которая соответствует толерантным уровням облучения (ВЛО=0,05).

Автор статьи будет благодарен читателям за сделанные замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. — М.: Медицина, 1992, 317 с.
2. Thames D., Hendry H. Fractionation in radiotherapy. — 1987, 297 pp.
3. Steel G. Basic Clinical Radiobiology. — London, 2002, 261 p[.]
4. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 223 с.
5. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
6. Кленнер 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.
7. Кленнер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть первая. // Мед. техника, 2005, № 3, С. 27–32.
8. Кленнер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть вторая. // Мед. техника, 2006, № 3, С. 23–27.
9. Кленнер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть третья. Синтез популяционно-феноменологических моделей и ММ Клеппера. // Мед. техника, 2006, № 3, С. 22–26.
10. Кленнер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть четвертая. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Lyman. // Мед. техника, 2006, № 5, С. 36–40.
11. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. Том 1. — М: Мир, 499 с.
12. Lyman J.T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. // Radiat. Res., 1985, **104**, P. 13–19.
13. Kutcher G.J., Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, **16**, P. 1623–1630.
14. Chadwick K. H., Leenhouts H. P. A molecular theory of cell survival. // Phys. Med. Biol., 1973, **18**, No. 1, P. 78–87.
15. Kellerer A.M., Rossi H.H. RBE and primary mechanism of radiation action. // Radiat. Res., 1971, **47**, No. 1, P. 14–34.
16. Кленнер Л.Я. Вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, адекватные дозы и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. Сообщение 1. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 4, С. 69–76.
17. Кленнер Л.Я. Вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях, адекватные дозы и планирование лучевой терапии злокачественных опухолей. Сообщение 2. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 6, С. 71–78.
18. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No. 1, P. 109–122.
19. 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.
20. Кленнер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма. // Мед. физика, 2002, **13**(1), С. 23–39.
21. Кленнер Л.Я., Сотников В.М. Математическое моделирование вероятности возникновения лучевых осложнений в печени при различных схемах фракционирования дозы. // В сб.: «Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований (25-летний опыт)». Материалы научно-практической конференции. Обнинск, 16–17 апреля 2008, С. 65–66.

Поступила 6.10.2010

Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, С.М. Минин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКГ-СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ ТОМОСЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Y.B. Lishmanov, V.I. Chernov, S.M. Minin

Application of Electrocardiographically Gated Myocardial Perfusion Tomography in Cardiology

РЕФЕРАТ

Литературный обзор посвящен использованию ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПТСМ). Рассмотрены показания к проведению ЭКГ-ПТСМ, радиофармпрепараты, которые используют для этих целей. Рассмотрены методики измерений, интерпретации и компьютерной обработки.

Ключевые слова: ЭКГ-синхронизированная перфузионная томосцинтиграфия, миокард, кардиология, функция левого желудочка

ABSTRACT

The review summarizes data of electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT (GATED SPECT) studies. Medical indications to GATED SPECT and radiopharmaceuticals applicable to this study are reported. The techniques of measurement, interpretation and computer data processing are shown.

Key words: electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT, cardiology, left ventricular function

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения являются основными причинами смертности и стойкой утраты трудоспособности населения в большинстве индустриально развитых стран [1, 2]. Ведущее место в диагностике коронарной недостаточности принадлежит в настоящее время лучевым методам исследования (рентгеноангиографии, интракоронарной доплерографии, эхокардиографии с контрастированием, гамма-сцинтиграфии, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии). Относительно новым направлением радионуклидной оценки микроциркуляции сердечной мышцы и контрактной функции левого желудочка (ЛЖ) в рамках одного исследования является метод ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПТСМ) [3, 4]. В англоязычной литературе этот метод получил название ECG GATED SPECT (синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография).

Применение ЭКГ-ПТСМ в клинической практике началось в конце 1980-х гг., когда были созданы перфузионные радиофармпрепараты (РФП) ^{99m}Tc -метилизобутилизонитрил (МИБИ) и ^{99m}Tc -тетрофосмин, а также разработаны компьютерные программы, дающие возможность одновременно рассчитывать показатели перфузии и сократительной функции левого желудочка [5, 6]. Применение

ЭКГ-синхронизированного режима значительно расширило возможности стандартной перфузионной томосцинтиграфии миокарда в диагностике коронарной недостаточности [7–9], позволяя определить жизнеспособность ишемизированных участков сердечной мышцы [10–12], дать прогностическую оценку результатов реваскуляризации [18] и дальнейшего течения ИБС [13–17]. Все это предопределяет прогрессивное увеличение числа ежегодно проводимых ЭКГ-ПТСМ [19].

Радиофармпрепараты и технические аспекты проведения ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда

ЭКГ-ПТСМ проводится следующим образом. После внутривенного введения перфузионного РФП измеряют пространственное распределение РФП в организме методом пошаговой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Во избежание артефактов и для наиболее точного разграничения границ миокарда и полости сердца регистрацию ОФЭКТ-изображений следует начинать только тогда, когда кровяной пул максимально «освободится» от циркулирующего РФП. Набор импульсов на каждый кадр синхронизируют с зубцом R электрокардиограммы. Принцип синхронизации заключается в том, что электрический импульс, свидетельствующий о начале систолы желудочков (зубец R), передается с ЭКГ-триггера на специализирован-

ный компьютер, в который одновременно поступают сигналы с детектора гамма-камеры. В процессе исследования интервал R–R, фиксируемый электрокардиографом, разделяется на заданное количество равных временных фрагментов, каждому из которых соответствует один кадр. В обычной практике для оценки систолической функции ЛЖ считают удовлетворительным 8-кадровую регистрацию за каждый сердечный цикл. Это позволяет при повороте детектора гамма-камеры на 180° или 360° получать качественное изображение при оптимальной продолжительности ОФЭКТ-исследования. Использование 16-кадровой записи считается более точным для расчета показателей сократимости ЛЖ, однако в этом случае удлиняется время исследования при том же количестве набора импульсов на один кадр [20]. Неотъемлемым условием получения качественного ЭКГ-синхронизированного изображения является достаточное число относительно однородных сердечных сокращений. Такая однородность достигается с помощью специального фильтра, который автоматически исключает из записи сердечные сокращения, продолжительность которых более чем на 10–15 % отличается от величины заданного интервала R–R.

Основным отличием ЭКГ-ПТСМ от радионуклидной равновесной вентрикулографии (РРВГ), которая традиционно используется для скинтиграфической оценки сократительной функции миокарда ЛЖ, является то, что для РРВГ используется ЭКГ-синхронизированная регистрация радиоактивности кровяного пула в камерах сердца, а не в миокарде. С этой целью вместо перфузионных агентов (по которым оценивается движение миокардиальных стенок) используют или введение в кровь недиффундирующих РФП, или мечение эритроцитов *in vivo* [21]. В итоге, с помощью РРВГ визуализируется изменение радиоактивности внутрисердечного пула крови в динамике сердечного цикла.

Разработанные к настоящему времени программы автоматизированной обработки результатов РРВГ [22] позволяют, как известно, не только определить фракцию выброса (ФВ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы, но и провести фазово-амплитудный Фурье-анализ контрактильной функции миокарда, что дает возможность врачу-радиологу по цветовой шкале оценить амплитуду и последовательность сокращения участков миокарда за единственный представительный сердечный цикл. Одновременно сокращающиеся участки сердца на фазовых изображениях окрашиваются одним цветом, а области, в которых сокращение запаздывает, – другим.

Синхронизированная с ЭКГ перфузионная томосцинтиграфия миокарда также позволяет оценивать ФВ, КДО, КСО и амплитуду сокращений ЛЖ, но анализ фазовых характеристик сокращения различных участков миокарда с помощью этой методики в современных программных продуктах, к сожалению, не реализован. Вместе с тем, нельзя не отметить, что в последнее время появляются работы по созданию для ЭКГ-ПТСМ новых компьютерных программ оценки фазовых характеристик сократимости миокарда ЛЖ [23]. При этом перфузионная ОФЭКТ миокарда занимает приоритетную позицию в диагностике коронарной ишемии по сравнению с другими методами исследования сердца. Это обусловлено, в первую очередь, высокими показателями ее чувствительности, специфичности и информативности [24].

Большое значение имеет и неинвазивность внутривенного введения большинства меченых соединений. В настоящее время для перфузионной скинтиграфии миокарда нашли применение два РФП: таллий-201 (^{201}Tl) и таллий-199 (^{199}Tl), а также комплексы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, отечественный аналог $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосфин.

Основополагающим моментом проведения перфузионной скинтиграфии миокарда является выявление зон сниженной фиксации РФП (дефектов перфузии). Степень уменьшения перфузии в том или ином секторе ЛЖ по отношению к условно интактному миокарду определяется, как правило, следующим образом. Сердце делится на заданное количество сегментов, после чего автоматически выбирается сектор с максимальным накоплением РФП, а все остальные нормализуются по отношению к нему. Следует сказать, что существуют различные точки зрения на то, какой процент снижения миокардиального накопления РФП относительно сектора с максимальной радиоактивностью считать вариантом нормы, а какой – отнести к гипоперфузии. В трех наиболее распространенных методиках ОФЭКТ-определения дефекта накопления РФП приняты различные уровни дискриминации условно интактного и ишемизированного миокарда [25–27]. Это затрудняет сопоставление результатов, полученных разными исследователями.

Сходные проблемы возникают и в процессе разграничения участков истинной гипоперфузии миокарда и областей физиологического уменьшения аккумуляции индикатора. Дело в том, что существуют разнообразные варианты нормального распределения перфузионных РФП в миокарде, зависящие от формы и размеров сердца, анатомических особенностей пациента и качества записи [28]. К таким вариантам можно отнести:

- истончение миокарда в области верхушки, за счет чего накопление РФП в этой области может быть снижено до 50 % от максимального;
- более низкое как вариант нормы накопление РФП в перегородочной области по сравнению с боковой стенкой, а также присутствие в базальной части межжелудочковой перегородки соединительной ткани, не накапливающей РФП;
- экранирование нижней стенки миокарда высоко стоящей диафрагмой (до 50 % от максимального) и передней стенки — тканью молочной железы у женщин;
- движения стенок ЛЖ, потенциально способные искажать изображения сердца, имитируя дефекты перфузии.

В связи с этим основные программы автоматизированной обработки результатов перфузионной ОФЭКТ сцинтиграфии миокарда сопряжены с базами данных, в которых представлены максимально возможные варианты нормы кровоснабжения сердечной мышцы [20,29,30]. Указанные базы данных созданы с учетом специфики распределения тех или иных перфузионных РФП, а также гендерных особенностей ОФЭКТ-визуализации миокарда.

Несомненным преимуществом ЭКГ-синхронизированной записи перед стандартной перфузионной сцинтиграфией является возможность формирования систолического и диастолического кадров представительного сердечного цикла. Это дает возможность дифференцировать псевдодефекты перфузии от истинных и, тем самым, минимизировать число ложноположительных результатов [7]. Более того, такой методический подход позволяет в рамках одного исследования разграничить ишемические и рубцовые нарушения миокардиальной микроциркуляции [13].

В целом же, секторальная перфузия признается достаточной в тех случаях, когда процент накопления РФП в соответствующем сегменте составляет менее 70 % от максимального [28]. Незначительно, умеренно или существенно сниженной считается перфузия, равная, соответственно, 70–50 %, 50–30 % и 30–10 %. Сектор с накоплением РФП менее 10 % считается неперфузируемым [28].

Другим неоспоримым преимуществом ЭКГ-ПТСМ перед конвенциональной перфузионной сцинтиграфией является одновременное получение диагностической информации о сократительной функции ЛЖ.

Параметры регистрации ЭКГ-ПТСМ с комплексами ^{99m}Tc представлены в табл. 1. Использование ЭКГ-синхронизированной записи с изотопами Tl имеет ряд особенностей, связанных, в первую очередь, с характером фармакокинетики данного РФП (перераспределение РФП между ишемизированными

Таблица 1

Параметры регистрации ЭКГ-ПТСМ

Тип камеры	мультидетекторная
Коллиматор	низкоэнергетический, высокого разрешения
Орбита	180° (2 детектора) или 360° (3 детектора)
Проекции	32/64
Время накопления данных на проекцию	25 сек
Матрица	64×64
R–R интервал	8/16
Ширина окна дифференциального дискриминатора	20 %
Полное время исследования	20–30 мин
Вводимая активность РФП, МБк	888–1110

и условно интактными участками сердечной мышцы на фоне вымывания нуклида из миокарда). Однако внедрение мультидетекторных специализированных кардиологических гамма-камер позволяет сократить время сбора информации и создает предпосылки к более широкому применению изотопов Tl в клинической практике [31]. Однако, по данным Hyun I.Y. [32], использование комплексов технеция-99m благодаря оптимальному спектру гамма-излучения приводит к большей, чем в исследованиях с изотопами Tl, воспроизводимости показателей объемов и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Вводимая активность РФП для ЭКГ-ПТСМ также играет немаловажную роль. Так, в работе Vellejo и соавт. [33] показано, что вариабельность показателей ФВЛЖ заметно уменьшается при введении более высокой активности.

При выполнении нагрузочной ЭКГ-ПТСМ с комплексами ^{99m}Tc могут быть использованы однодневный или двухдневный стандартные протоколы. При этом РФП вводится дважды: на пике нагрузочной пробы и в покое [33]. В зависимости от типа обследования и имеющихся программ обработки изображений продолжительность сбора информации может составлять от 10 до 30 минут. Как показано на рис. 1, активность при втором введении РФП должна, как правило, в три раза превышать первую. Почти в 40 % случаев у пациентов с обратимыми дефектами перфузии на фоне нагрузки происходит снижение ФВЛЖ по сравнению с исследованием в покое [34]. Это согласуется с результатами других исследователей [35, 36]. При выборе оптимального комплекса ^{99m}Tc для однодневного протокола предпочтение следует отдавать ^{99m}Tc -тетрофосмину, поскольку он быстрее вымывается из миокарда, чем другие аналоги [5].

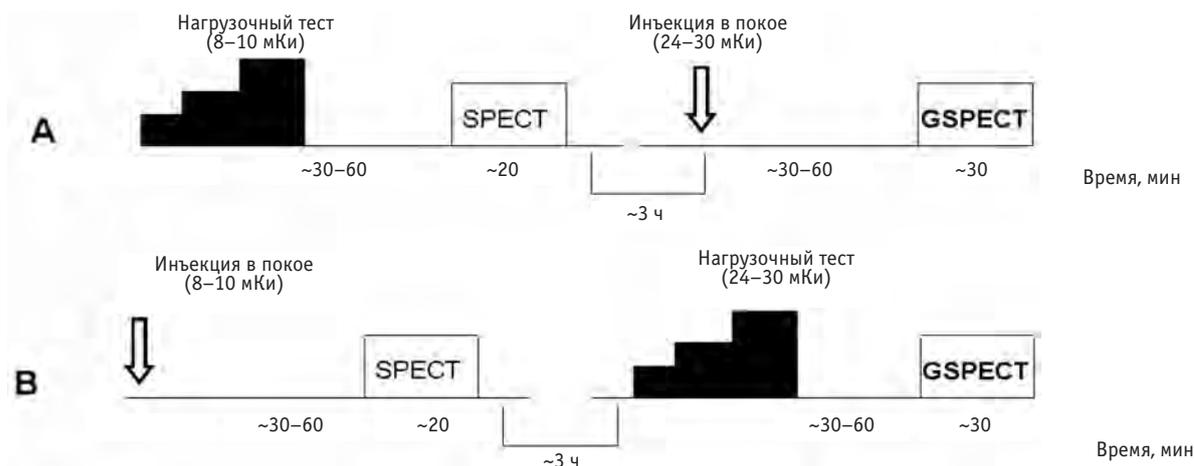


Рис. 1. Варианты выполнения ЭКГ-ПТСМ по однодневному протоколу [33]

Количественный анализ результатов ЭКГ-ПТСМ

Для количественной оценки сократительной функции ЛЖ при ЭКГ-ПТСМ используют специализированные программы [29, 30]. Большинство из них основаны на алгоритме, с помощью которого сначала определяется расположение миокарда по уровню максимального счета на томосрезах, а затем очерчиваются границы миокарда в конце систолы и диастолы. В результате удается визуально разграничить полость и стенки миокарда ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ производится автоматически путем умножения количества вокселей, находящихся в пределах полости ЛЖ, на размер каждого из них. Указанный расчет выполняется для конечно-диастолического и конечно-систолического кадров сердечного цикла. Фракцию выброса ЛЖ вычисляют по формуле:

$$\text{ФВЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100 \%$$

В процессе определения границ миокарда и полости ЛЖ автоматически вычисляется показатель wall motion, характеризующий амплитуду движений стенки левого желудочка (ДСЛЖ). Этот показатель характеризует расстояние между границей эндокарда, определенной в конце диастолы и в конце систо-

лы. Другим показателем сократительной функции миокарда является систолическое утолщение миокарда (СУМ), или wall thickening [37]. Суть его расчета заключается в регистрации разности показателя плотности счета в миокарде на конечно-диастолическом и конечно-систолическом кадрах. Вполне понятно, что значение этой разности связано с величиной утолщения миокардиальной стенки во время систолы [30].

Для обработки и оценки функциональных параметров ЭКГ-ПТСМ наиболее широкое распространение на сегодняшний день получили следующие компьютерные программы: Quantitative Gated SPECT (QGS) фирмы Cedars-Sinai Medical Center (США) [20, 30], 4D-MSPECT Мичиганского университета и Emory Cardiac Toolbox (ЕСТ) университета Эмори (США) [29]. При этом значения объема ЛЖ и показателей его контрактильной функции, рассчитанные с помощью разных программных пакетов, вполне сопоставимы между собой [30]. Сравнительная характеристика показателей сократительной функции ЛЖ, полученных с использованием программ 4D-MSPECT и QGS при 16- или 8-кадровой записи ЭКГ-ПТСМ у здоровых добровольцев представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Нормальные показатели сократительной функции миокарда ЛЖ при 16-кадровой записи ЭКГ-ПТСМ [38]

	4D-MSPECT		QGS	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
КДО, мл	133±32	84±19	126±32	80±19
КСО, мл	46±18	24±9	52±19	27±11
ФВ, %	66±7	72±6	59±6	67±7
Масса миокарда, г	164±22	126±16	—	—

Таблица 3

Нормальные показатели сократительной функции миокарда ЛЖ при 8-кадровой записи ЭКГ-ПТСМ [38]

	4D-MSPECT		QGS	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
КДО, мл	123±30	80±19	123±32	79±19
КСО, мл	51±20	26±9	59±19	31±11
ФВ, %	59±6	68±6	53±6	62±7
Масса миокарда, г	155±21	122±16	—	—

Таблица 4

Сравнение показателей сократительной функции и объемов миокарда ЛЖ, по данным программ QGS и Emory Cardiac Toolbox у здоровых лиц без сопутствующей патологии [39]

Параметры	QGS	Emory Cardiac Toolbox
ФВ, %	62±9	62±9
КДО, мл	84±26	105±33
КСО, мл	33±17	35±17

В табл. 4 представлено сравнение фракции выброса и объемов миокарда ЛЖ, вычисленных с помощью программ QGS и Emory Cardiac Toolbox у здоровых лиц без сопутствующей патологии [39].

Использование современного программного обеспечения практически полностью исключает субъективизм при обработке результатов ЭКГ-ПТСМ, обеспечивая высокую воспроизводимость получаемых данных (табл. 5) [36, 40]. Параметры сократительной функции миокарда, определенные с использованием ЭКГ-ПТСМ, соответствуют таковым при оценке другими методами: МРТ [41–44], рентгенконтрастной вентрикулографии [45, 46], эхокардиографии [47, 48], томографической и планарной вентрикулографии [49, 50]. Некоторые расхождения параметров сократимости ЛЖ, определенных при помощи рентгеновентрикулографии и ЭКГ-ПТСМ, могут быть обусловлены объемной нагрузкой, вызванной в первом случае введением контраста.

Таблица 6

Сравнение показателей сократительной функции ЛЖ, определенных с использованием ЭКГ-ПТСМ и других методик лучевой диагностики

Год	Автор	Патология	Количество пациентов	Сравниваемый метод	<i>r</i>		
					КДО	КСО	ФВЛЖ
1999	Vaduganathan et al. [44]	ПИКС	25	МРТ	0,81	0,92	0,93
1999	Tadamura et al. [43]	ИБС	20	МРТ	0,92	0,97	0,94
2000	Bavelaar-Croon et al. [41]	ИБС	21	МРТ	0,94	0,95	0,85
2000	Вах et al. [42]	ИБС с дисфункцией ЛЖ	25	МРТ	0,84	0,87	0,90
1998	Nichols et al. [46]	ИБС	58	КВГ	0,87	0,91	0,86
1999	Yoshioka et al. [45]	ИБС+ПИКС	21	КВГ	0,73	0,83	0,87
1999	Cwajg et al. [47]	ИБС+ПИКС	109	ЭХО	0,87	0,86	0,72
2001	Vourvouri et al. [48]	ИБС с дисфункцией ЛЖ	32	ЭХО	0,94	0,96	0,83
2000	Paul et al. [49]	ИБС+ПИКС	15	Планарная РРВГ	0,99	0,99	0,97
2000	Chua et al. [50]	ИБС	62	Планарная РРВГ	0,88	0,95	0,94

Примечание:

r – коэффициент корреляции показателей сократительной функции ЛЖ, определенных с использованием ЭКГ-ПТСМ и других методик лучевой диагностики;

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

КВГ – контрастная вентрикулография;

ЭХО – эхокардиография

Таблица 5

Воспроизводимость показателей ЭКГ-ПТСМ

Год	Авторы	Параметры	Согласованность
1997	Johnson et al. [36]	ФВЛЖ	$r = 0,98$ $SD = 2,6$ %
1998	Berman et al. [40]	ФВЛЖ КДО КСО	$r = 0,93$ $SD = 3,2$ % $r = 0,97$ $SD = 2,6$ мл $r = 0,98$, $SD = 4,8$ мл
2001	Paeng et al. [51]	ДСЛЖ СУМ	$r = 0,95$ $r = 0,88$

Некоторыми авторами в качестве золотого стандарта для определения объемов ЛЖ и измерения его функциональных параметров рассматривается МРТ [52]. В исследованиях Ioannidis J.P. с соавт. [53] и Kondo С. с соавт. [54] было проведено сравнение величин объемов и фракции выброса ЛЖ, определенных с помощью МРТ и ЭКГ-ПТСМ у 164 человек. Авторы пришли к выводу, что ЭКГ-ПТСМ имеет тенденцию к завышению показателей КДО и КСО при дилатации ЛЖ и занижению ФВЛЖ при угнетении его контрактильной функции по сравнению с МРТ. Тем не менее, была показана высокая корреляция показателей КДО ($r = 0,89$), КСО ($r = 0,92$) и ФВЛЖ ($r = 0,87$), измеренных этими методами [41, 42, 44]. В табл. 6 представлены результаты корреляционного анализа мультимодальной оценки сократительной функции миокарда по данным различных авторов.

Таблица 7

Сравнение показателей ДСЛЖ и СУМ, рассчитанных по ЭКГ-ПТСМ, с результатами МРТ и эхокардиографии

Автор	Патология	Количество пациентов	Количество сегментов	Сравниваемый метод	ДСЛЖ		СУМ	
					% совпадений	<i>r</i>	% совпадений	<i>r</i>
Gunning et al. [56]	ИБС	28	252	МРТ	78	0,66	78	0,62
Tadamura et al. [43]	ИБС	20	180	МРТ	84	0,73	87	0,76
Tadamura et al. [57]	После аорто-коронарного шунтирования	16	128	МРТ	–	76	0,62	
Wahba et al. [58]	ИБС	21	273	МРТ	84	0,72	86	0,77
Chua et al. [55]	ИБС	40	640	ЭХО	91	0,68	90	0,62

В ряде работ было отмечено, что показатели движения стенок ЛЖ и систолического утолщения миокарда, определенные с помощью ЭКГ-ПТСМ, хорошо согласуются с таковыми, вычисленными по данным МРТ и ЭХО-КГ (табл. 7) [55–58].

Применение ЭКГ-ПТСМ в клинической практике

Первоначально клиническая роль ЭКГ-ПТСМ определялась тем, что с ее помощью удавалось дифференцировать зоны истинных дефектов перфузии от артефактов различного происхождения. К таким артефактам, в первую очередь, следует отнести псевдодефекты перфузии, появление которых обусловлено экранированием излучения мягкими тканями и диафрагмой. В работе DePuey и Rozanski было установлено, что при использовании метода ЭКГ-ПТСМ количество ложноположительных результатов может быть уменьшено с 14 % до 3 % за счет программной коррекции ослабления излучения [7]. В другом исследовании, проведенном на женщинах, где число ложноположительных результатов нагрузочной перфузионной сцинтиграфии достаточно высоко и связано с ослаблением гамма-излучения мягкими тканями молочной железы, использование ЭКГ-ПТСМ позволило повысить диагностическую специфичность метода с 84 % до 94 % [9]. В работе Smanio и соавт. было также продемонстрировано, что при выполнении ЭКГ-ПТСМ удается уменьшить количество диагностических ошибок в оценке региональной систолической функции сердца [59].

Одной из проблем, с которой сталкиваются радиологи при выполнении ПТСМ миокарда, является снижение чувствительности метода при выявлении гипоперфузии у больных с мультисосудистым поражением венечных артерий [60, 61]. Проведение ПТСМ миокарда в ЭКГ-синхронизированном режиме дает возможность повысить диагностическую точ-

ность выявления коронарной недостаточности у таких пациентов. Так, в ряде исследований было убедительно показано, что чувствительность диагностики ИБС при использовании метода ЭКГ-ПТСМ у лиц с многососудистым коронарным атеросклерозом повышается почти в два раза по сравнению со стандартной перфузионной сцинтиграфией миокарда [62]. По данным Lima и соавт. [8], выявляемость многососудистого поражения при использовании ЭКГ-ПТСМ возрастает по сравнению с обычной ОФЭКТ с 46 % до 60 % ($p < 0,05$), а трехсосудистого коронарного атеросклероза – с 10 % до 25 % ($p < 0,001$). По мнению авторов, это становится возможным за счет того, что зоны нарушенной региональной сократимости сердечной мышцы, как правило, соответствуют участкам преходящей ишемии миокарда. В другом исследовании была проведена попытка найти корреляционную связь между степенью ангиографического стеноза коронарных артерий и выраженностью нарушений сократимости миокарда по данным ЭКГ-ПТСМ [63]. Оказалось, что сочетание преходящих нарушений перфузии и сократимости позволяет диагностировать наличие гемодинамически значимого стеноза с чувствительностью 53 % и специфичностью 100 % [63].

Прогноз и стратификация риска. Метод ЭКГ-ПТСМ может быть эффективно использован для стратификации риска и прогноза ИБС. Так, появление стресс-индуцированных дефектов перфузии у больных с коронарной недостаточностью обычно сопровождается нарушениями сократимости ЛЖ. После прекращения нагрузки у большинства пациентов происходит быстрое восстановление контрактильной способности сердца, однако примерно в 30–35 % случаев нарушение инотропной функции сохраняется в течение часа после выполнения стресс-теста [64, 65]. Такое длительное сохранение стресс-индуцированной дисфункции ЛЖ считается ранним предиктором развития коронарного тромбоза.

за [66] и может быть использовано в качестве неинвазивного маркера тяжести ИБС [15]. В немногочисленных работах было показано, что показатели сократительной функции миокарда ЛЖ в участках преходящей гипоперфузии могут быть предикторами кардиальных событий после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [67].

Необходимо подчеркнуть, что наиболее точными параметрами, определяющими прогноз заболевания у пациентов, перенесших ИМ, считаются ФВЛЖ и КСО [16]. Так, в работе Sharif с соавт. было установлено, что смертность среди больных ИМ с ФВЛЖ 45 % и/или КСО > 70 мл значительно ниже, по сравнению с больными ИМ, имеющими ФВЛЖ < 45 % и/или КСО < 70 мл [16]. Известно, что низкая ФВЛЖ (< 30 %) является неблагоприятным предиктором смерти от кардиальных событий, так же как и наличие выраженных дефектов перфузии. При этом выявление преходящих дефектов перфузии не добавляет отрицательной прогностической значимости такому показателю как низкая ФВЛЖ (менее 30 %) из-за высокого риска внезапной смерти у таких пациентов [14].

Состояние контрактильной функции ЛЖ после острого ИМ может быть одной из главных детерминант положительного прогноза [14]. Так, анализ результатов ЭКГ-ПТСМ, выполненной у 128 постинфарктных больных, подтвердил высокую прогностическую ценность метода в стратификации риска кардиальных событий. Было отмечено, что уменьшение ФВЛЖ до 40 и менее процентов увеличивает риск кардиальных событий в три раза [68]. Исследование, проведенное Hashimoto с соавт., доказало, что показатели контрактильной функции сердца являются независимым предикторами периоперационных кардиальных событий у пациентов, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству. При этом оценка объемных показателей, ФВЛЖ и ДСЛЖ особенно важна для пациентов с нормальной перфузией миокарда [14].

Оценка жизнеспособности миокарда. Проблема оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ стоит достаточно остро, поскольку от ее успешного решения зависит выбор оптимальной лечебной стратегии. Современные методы радионуклидного выявления жизнеспособного миокарда включают несколько основных подходов:

- изучение метаболизма миокарда с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтородезоксиглюкозой («золотой стандарт») и ОФЭКТ с жирными кислотами, меченными ^{123}I [69];

- оценка перфузии миокарда при помощи ОФЭКТ с изотопами таллия или комплексами технеция-99m [10, 12, 70];
- определение сократительной функции миокарда с применением нагрузочной равновесной радионуклидной вентрикулографии [71].

Рассмотрение методических особенностей метаболизма миокарда при помощи ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выходит за рамки настоящего сообщения. Более того, высокая стоимость и малая доступность этого исследования ограничивает, к сожалению, его широкое использование в клинической практике [69].

Томосцинтиграфическая оценка перфузии миокарда с изотопами таллия или комплексами технеция-99m имеет несомненные преимущества в диагностике жизнеспособности сердечной мышцы по сравнению с планарной перфузионной скintiграфией. В свою очередь, выполнение ОФЭКТ сердца в ЭКГ-синхронизированном режиме существенно повышает ее информативность в определении гибернированного миокарда и прогнозе восстановления его функции после хирургической реваскуляризации [10]. Так, в исследовании Levine с соавт. [12] было установлено, что проведение ЭКГ-ПТСМ вместо обычной перфузионной скintiграфии миокарда позволяет повысить чувствительность индикации гибернированного миокарда с 86 % до 95 %, а диагностическую точность – с 85 % до 91 %. Это достигается, во многом, благодаря тому, что ЭКГ-ПТСМ позволяет определять амплитуду движения стенки ЛЖ. По мнению японских ученых [10], проводивших аналогичное сравнительное исследование, чувствительность диагностики гибернированного миокарда при использовании ЭКГ-ПТСМ повышается по отношению к перфузионной скintiграфии сердца с 79 % до 85 % за счет имеющейся возможности оценки систолического утолщения стенки (wall thickening) ЛЖ.

Одним из подходов к диагностике гибернированного миокарда при помощи перфузионного исследования является использование реинъекции одного из изотопов таллия (^{201}Tl или ^{199}Tl). При этом дефекты перфузии, обнаруженные в ходе первой регистрации скintiграммы, частично заполняются реинъецированным радиофармпрепаратом [70].

Важной характеристикой гибернированного миокарда является сохранение его способности усиливать сократимость в ответ на инотропную стимуляцию. Наиболее распространенным способом такой стимуляции считается использование низких доз добутамина [72]. РРВГ дает возможность оценивать посегментарную сократимость ЛЖ в условиях инотропной стимуляции добутамином [73]. В ряде исследований было показано, что такой подход позволяет

визуализировать участки жизнеспособного миокарда с достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности [71].

В контексте данного обзора следует акцентировать внимание на том, что применение ЭКГ-ПТСМ на фоне введения низких доз добутина позволяет диагностировать зоны гибернированного миокарда как по улучшению миокардиальной перфузии, так и по усилению контрактности отдельных участков сердца. Это дает неоспоримое преимущество перед другими методиками, которые, как известно, позволяют оценивать либо сократимость, либо перфузию, в то время как изменения этих процессов не всегда взаимосвязаны и параллельны.

В исследовании Manrique [74] показано, что ЭКГ-ПТСМ заметно превосходит и РРВГ, и обычную перфузионную сцинтиграфию по специфичности и диагностической точности выявления жизнеспособного миокарда. Это позволяет более достоверно оценить перспективу восстановления сократимости ЛЖ после аортокоронарного шунтирования. В связи с этим для выявления гибернированного миокарда авторы предлагают использовать комбинированный анализ его сократимости и перфузии [75].

Оценка результатов реваскуляризации. Важным аспектом клинического применения ЭКГ-ПТСМ является использование этого метода для оценки результатов реваскуляризации [76]. При этом о положительном эффекте эндоваскулярного вмешательства или аорто-коронарного шунтирования свидетельствует, в первую очередь, восстановление кровоснабжения в участках нарушенной гемодинамики. Однако исчезновение или уменьшение дефектов перфузии не всегда сопровождается улучшением сократимости сердечной мышцы (например, при наличии так называемого «оглушенного миокарда») [77]. Следует подчеркнуть безусловную полезность ЭКГ-ПТСМ для объективной оценки эффективности миокардиальной реваскуляризации по степени восстановления перфузии и/или улучшения контрактности функции сердца. По мнению Таки J. с соавт. [18], оценку влияния реваскуляризации на региональную сократимость ЛЖ следует проводить, ориентируясь на изменение систолического утолщения сердечной мышцы, поскольку параметры движения миокардиальной стенки в большей степени подвержены артефактам, особенно при оценке сократимости перегородочной области.

Заключение

Методика ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда является высокоинформативным способом диагностики ИБС, позволяющим получить наиболее полную диагностическую информацию о состоянии миокардиальной перфузии и сократительной функции сердца в рамках одного исследования. Такой подход существенно расширяет перспективы ранней диагностики коронарной недостаточности, выявления гибернированного миокарда, более точного прогноза заболевания и определения оптимальной тактики лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kannel W.B., Gordon T. The framingham study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Dept. of Health, Education and Welfare: Washington DC 1974. Publication NIH, P. 174-599.
2. Shkolnikov V. et al. // Lancet, 2001. **357**, P. 917-921.
3. Bateman T.M., Berman D.S., Heller G.V. et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on electrocardiographic gating of myocardial perfusion SPECT scintigrams. // J. Nucl. Cardiol., 1999, **6**, P. 470-471.
4. Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures. Part 2. American Society of Nuclear Cardiology. // J. Nucl. Cardiol., 1999, **6**, P. 47-84.
5. Kelly J.D., Forster A.M., Higley B. et al. Technetium-99m tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. // J. Nucl. Med., 1993, **34**, P. 222
6. Cullom S.J., Case J.A., Bateman M.D. Electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT: technical principles and quality control considerations. // J. Nucl. Cardiol., 1998, **5**, P.418-425.
7. DePuey E.G., Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. // J. Nucl. Med., 1995, **36**, P. 952-955.
8. Lima R.S., Watson D.D., Goode A.R. et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. // J. Amer. Coll. Cardiol., 2003, **42**, P. 64-70.
9. Taillefer R., DePuey E.G., Udelson J.E et al. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. // J. Amer. Coll. Cardiol., 1997, **29**, P. 69-77.

10. *Maruyama A., Hasegawa S., Paul A.K. et al.* Myocardial viability assessment with gated SPECT Tc-99m tetrofosmin % wall thickening: comparison with FDG PET. // *Ann. Nucl. Med.*, 2002, **16**, P. 25–32.
11. *Stollfuss J.C., Haas F., Matsunari I. et al.* ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: additional value of gated SPECT. // *J. Nucl. Med.*, 1999, **40**, P. 1824–1831.
12. *Levine M.G., McGill C.C., Ahlberg A.W. et al.* Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. // *Amer. J. Cardiol.*, 1999, **83**, P. 1–5.
13. *Sharir T., Germano G., Kang X. et al.* Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. // *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, P. 831–837.
14. *Hashimoto J., Suzuki T., Nakahara T. et al.* Preoperative risk stratification using stress myocardial perfusion scintigraphy with electrocardiographic gating. // *J. Nucl. Med.*, 2003, **44**, P. 385–390.
15. *Sharir T., Germano G., Kavanagh P.B. et al.* Incremental prognostic value of poststress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. // *Circulation*, 1999, **100**, P. 1035–1042.
16. *Sharir T., Bacher-Stier C., Dhar S. et al.* Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. // *Amer. J. Cardiol.*, 2000, **86**, P. 1171–1175.
17. *Kang W.J., Lee D.S., Paeng J.C. et al.* Prognostic value of rest ²⁰¹Tl-dipyridamole/stress ^{99m}Tc-sestamibi gated SPECT for predicting patient-based clinical outcomes after bypass surgery in patients with ischemic left ventricular dysfunction. // *J. Nucl. Med.*, 2003, **44**, P. 1735–1740.
18. *Taki J., Higuchi T., Nakajima K. et al.* Electrocardiographic gated ^{99m}Tc-MIBI SPECT for functional assessment of patients after coronary artery bypass surgery: comparison of wall thickening and wall motion analysis. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, P. 589–595.
19. *Bonow R.O.* Gated myocardial perfusion imaging for measuring left ventricular function [editorial]. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997, **30**, P. 1649–1650.
20. *Germano G., Kiat H., Kavanagh P.B. et al.* Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. // *J. Nucl. Med.*, 1995, **36**, P. 2138–2147.
21. *Nichols K., DePuey E.G., Rozanski A.* First-pass radionuclide angiocardiology with single-crystal gamma cameras. // *J. Nucl. Cardiol.*, 1997, **4**, P. 61–73.
22. *Chin B.B., Bloomgarden D.C., Xia W. et al.* Right and left ventricular volume and ejection fraction by tomographic gated blood-pool scintigraphy. // *J. Nucl. Med.*, 1997, **38**, P. 942–948.
23. *Boogers M., Van Kriekinge S., Henneman M. et al.* Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, No. 5, P. 718–725.
24. *Maddahi J., Kiat H., Van Train K.F. et al.* Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease [review]. // *Amer. J. Cardiol.*, 1990, **66**, P. 55–62.
25. *Verani M.S., Jeroudi M.O., Mahmarian J.J. et al.* Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1988, **12**, No. 6, P.1573–1581.
26. *Tamaki S., Nakajima H., Murakami T. et al.* Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. // *Circulation*, 1982, **66**, P. 994–1001.
27. *O'Connor M.K., Hammell T., Gibbons R.J.* *In vitro* validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium-99m (sestamibi). // *Eur. J. Med.*, 1990, **17**, P. 69–76
28. *Pennell D.J., Underwood R., Costa D.C., Ell P.J.* *Thallium Myocardial Perfusion Tomography in Clinical Cardiology.* – London, 1992, 226 pp.
29. *Faber T.L., Cooke C.D., Folks R.D. et al.* Left ventricular function and perfusion from gated perfusion images: an integrated method. // *J. Nucl. Med.*, 1999, **40**, P. 650–659.
30. *Lum D.P., Coel M.N.* Comparison of automatic quantification software for the measurement of ventricular volume and ejection fraction in gated myocardial perfusion SPECT. // *Nucl. Med. Commun.*, 2003, **24**, P. 259–266.
31. *Maunoury C., Chen C.C., Chua K.B., Thompson C.J.* Quantification of left ventricular function with thallium-201 and technetium-99m-sestamibi

- myocardial gated SPECT. // *J. Nucl. Med.*, 1997, **38**, P. 958–961.
32. Hyun I.Y., Kwan J., Park K.S., Lee W.H. Reproducibility of Tl-201 and Tc-99m sestamibi gated myocardial perfusion SPECT measurement of myocardial function. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2001, **8**, P. 182–187.
 33. Vellejo E., Chayo H., Plancarte G. et al. Variability of serial same-day left ventricular ejection fraction using quantitative gated SPECT. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2002, **9**, P. 377–384.
 34. Teresicska A., Wnuk J., Konieczna S., Dubrowski A. Verification of the left ventricular ejection fraction from gated myocardial perfusion studies (GSPECT). // *Kardiologia Polska*, 2005, **63**, P. 5–12.
 35. Bavelaar-Croon C.D., America Y.G., Atsma D.E. et al. Comparison of left ventricular function at rest and post-stress in patients with myocardial infarction: Evaluation with gated SPECT. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2001, **8**, P. 10–18.
 36. Johnson L.L., Verdesca S.A., Aude W.Y. et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997, **30**, P. 1641–1648.
 37. Germano G., Erel J., Lewin H. et al. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997, **30**, P. 1360–1367.
 38. The Regents of the University of Michigan. The Users Manual for 4D-MSPECT Vol. 4.1, 2006.
 39. Nichols K., Santana C.A., Folks R. et al. Comparison between ECTb and QGS for assessment of left ventricular function from gated myocardial perfusion SPECT. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2002, **9**, P. 285–293.
 40. Berman D., Germano G., Lewin H. et al. Comparison of post-stress ejection fraction and relative left ventricular volumes by automatic analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography acquired in the supine and prone positions. // *J. Nucl. Cardiol.*, 1998, **5**, P. 40–47.
 41. Bavelaar-Croon C.D., Kayser H.W., van der Wall E.E. et al. Left ventricular function: correlation of quantitative gated SPECT and MR imaging over a wide range of values. // *Radiology*, 2000, **217**, P. 572–575.
 42. Bax J.J., Lamb H., Dibbets P. et al. Comparison of gated single-photon emission computed tomography with magnetic resonance imaging for evaluation of left ventricular function in ischemic cardiomyopathy. // *Amer. J. Cardiol.*, 2000, **86**, P. 1299–1305.
 43. Tadamura E., Kudoh T., Motooka M. et al. Assessment of regional and global left ventricular function by reinjection Tl-201 and rest Tc-99m sestamibi ECG-gated SPECT: comparison with three-dimensional magnetic resonance imaging. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1999, **33**, P. 991–997.
 44. Vaduganathan P., He Z.X., Vick G.W. 3rd et al. Evaluation of left ventricular wall motion, volumes, and ejection fraction by gated myocardial tomography with technetium 99m-labeled tetrofosmin: a comparison with cine magnetic resonance imaging. // *J. Nucl. Cardiol.*, 1999, **6**, P. 3–10.
 45. Yoshioka J., Hasegawa S., Yamaguchi H. et al. Left ventricular volumes and ejection fraction calculated from quantitative electrocardiographic-gated ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT. // *J. Nucl. Med.*, 1999, **40**, P. 1693–1698.
 46. Nichols K., Tamis J., DePuey E.G. et al. Relationship of gated SPECT ventricular function parameters to angiographic measurements. // *J. Nucl. Cardiol.*, 1998, **5**, P. 295–303.
 47. Cwajg E., Cwajg J., He Z.X. et al. Gated myocardial perfusion tomography for the assessment of left ventricular function and volumes: comparison with echocardiography. // *J. Nucl. Med.*, 1999, **40**, P. 1857–1865.
 48. Vourvouri E.C., Poldermans D., Bax J.J. et al. Evaluation of left ventricular function and volumes in patients with ischaemic cardiomyopathy: gated single-photon emission computed tomography versus two-dimensional echocardiography. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001; **28**, P. 1610–1615.
 49. Paul A.K., Hasegawa S., Yoshioka J. et al. Assessment of left ventricular function by gated myocardial perfusion and gated blood-pool SPECT: can we use the same reference database? // *Ann. Nucl. Med.*, 2000, **14**, P. 75–80.
 50. Chua T., Yin L.C., Thiang T.H. et al. Accuracy of the automated assessment of left ventricular function with gated perfusion SPECT in the presence of perfusion defects and left ventricular dysfunction: correlation with equilibrium radionuclide ventriculography and echocardiography. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2000, **7**, P. 301–311.
 51. Paeng J.C., Lee D.S., Cheon G.J. et al. Reproducibility of an automatic quantitation of regional myocardial wall motion and systolic thickening on gated ^{99m}Tc-sestamibi myocardial SPECT. // *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, P. 695–700.
 52. Constantine G., Shan K., Flamm S.D., Sivananthan M.U. Role of MRI in clinical cardiology. // *Lancet*, 2004, **363**, P. 2162–2171.

53. *Ioannidis J.P., Trikalinos T.A., Dantas P.G.* Electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a meta-analysis. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2002, **39**, P. 2059–2068.
54. *Kondo C., Fukushima K., Kusakabe K.* Measurement of left ventricular volumes and ejection fraction by quantitative gated SPECT, contrast ventriculography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2003, **30**, P. 851–858.
55. *Chua T., Kiat H., Germano G. et al.* Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability: correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1994, **23**, P. 1107–1114.
56. *Gunning M.G., Anagnostopoulos C., Davies G. et al.* Gated technetium-99m-tetrofosmin SPECT and cine MRI to assess left ventricular contraction. // *J. Nucl. Med.*, 1997, **38**, P. 438–442.
57. *Tadamura E., Kudoh T., Motooka M. et al.* Use of technetium-99m sestamibi ECG-gated single-photon emission tomography for the evaluation of left ventricular function following coronary artery bypass graft: comparison with three-dimensional magnetic resonance imaging. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999, **26**, P. 705–712.
58. *Wahba F.F., Lamb H.J., Bax J.J. et al.* Assessment of regional myocardial wall motion and thickening by gated ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT: a comparison with magnetic resonance imaging. // *Nucl. Med. Commun.*, 2001, **22**, P. 663–671.
59. *Smanio P.E., Watson D.D., Segalla D.L. et al.* Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997, **30**, P. 1687–1692.
60. *Chae S.C., Heo J., Iskandrian A.S. et al.* Identification of extensive coronary artery disease in women by exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1993, **21**, P. 1305–1311.
61. *Rehn T., Griffith L.S., Achuff S.C. et al.* Exercise thallium-201 myocardial imaging in left main coronary artery disease: sensitive but not specific. // *Amer. J. Cardiol.*, 1981, **48**, P. 217–223.
62. *Saman P., Parson A., Lahiri N. et al.* The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. // *J. Nucl. Cardiol.*, 1999, **6**, P. 252–256.
63. *Kumita S., Cho K., Nakajo H. et al.* Assessment of left ventricular diastolic function with electrography-gated myocardial perfusion SPECT: comparison with multigated equilibrium radionuclide angiography. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2001, **8**, P. 568–574.
64. *Ambrosio G., Betocchi S., Pace L. et al.* Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina: evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. // *Circulation*, 1996, **94**, P. 2455–2466.
65. *Paul A.K., Hasegawa S., Yoshioka J. et al.* Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in gated myocardial SPECT. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2002, **9**, P. 388–394.
66. *Emmett L., Iwanochko R.M., Freeman M.R. et al.* Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2002, **39**, P. 991–998.
67. *Wahba F.F., Baevelaar-Croon C.D., Baur L.H. et al.* Detection of regional wall motion after sustained myocardial infarction by gated ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT: a comparison with echocardiography. // *Nucl. Med. Commun.*, 2001, **22**, P. 175–182.
68. *Kroll D., Farah W., McKendall G.R. et al.* Prognostic value of stress-gated Tc-99m sestamibi SPECT after acute myocardial infarction. // *Amer. J. Cardiol.*, 2001, **87**, P. 381–386.
69. *Саудова М.А.* Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда. // *Кардиология*, 2005, № 9, С. 47–54.
70. *Dilsizian V., Rocco T.P., Freedman N.M. et al.* Enhanced detection on ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. // *N. Engl. J. Med.*, 1990, **323**, P. 141–146.
71. *Vecchia L.D., Storti T., Cogliati C. et al.* Comparison of low-dose dobutamine ventriculography with low-dose dobutamine echocardiography for predicting regional improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting. // *Amer. J. Cardiol.*, 2000, **86**, №4, P. 371–374.
72. *Travain M.I., Wexler J.P.* Pharmacological stress testing. // *Semin. Nucl. Med.*, 1999, **29**, No. 4, P. 298–318.
73. *Lewin R.F., Davidson E., Zafir N. et al.* Short- and long-term dobutamine treatment in chronic ischemic heart failure. // *Clin. Cardiol.*, 1987, **10**, No. 6, P. 335–339.

74. *Manrique A., Faraggi M., Véra P. et al.* ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: comparison with equilibrium radionuclide angiography. // *J. Nucl. Med.*, 1999, **40**, No. 5, P. 805–809.
75. *Yoshinaga K., Morita K., Yamada S. et al.* Low-dose dobutamine electrocardiograph-gated myocardial SPECT for identifying viable myocardium: comparison with dobutamine stress echocardiography and PET. // *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, P. 838–844.
76. *Hida S., Chikamori T., Usui Y. et al.* Effect of percutaneous coronary angioplasty on myocardial perfusion, function, and wall thickness as assessed by quantitative gated single-photon emission computed tomography. // *Amer. J. Cardiol.*, 2003, **91**, P. 591–594.
77. *Kubo S., Tadamura E., Kudoh T. et al.* Assessment of the effect of revascularization early after CABG using ECG-gated perfusion single-photon emission tomography. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, P. 230–239.

Поступила 06.07.2010

**С.А. Тер-Арутюнянц, Ю.Г. Трофименко, В.В. Осипов, А.В. Аксененко,
Д.В. Полюшкин**

УСКОРЕННОЕ ЧАСТИЧНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННОМУ КУРСУ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ?

**S.A. Ter-Arutyunyants, U.G. Trophymenko, V.V. Osipov, A.V. Aksenenko,
D.V. Polushkin**

Accelerated Partial Breast Irradiation: is it an Alternative for Conventional External Beam Irradiation?

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Безопасен ли метод ускоренного частичного облучения (УЧО)?
3. Показания и противопоказания к УЧО
4. Методы УЧО
 - 4.1. Мультикатетерная брахитерапия
 - 4.2. Баллонная методика MammoSite
 - 4.3. 3D-конформная дистанционная лучевая терапия
 - 4.4. Интраоперационная лучевая терапия
5. Результаты исследований
6. Заключение

Органосохраняющее лечение в сочетании с дистанционной лучевой терапией на весь объем молочной железы и дополнительным облучением (бустом) на ложе опухоли при ранних стадиях рака ($T_1-T_2N_0M_0$) приводит к стойкому локальному излечению (частота местных рецидивов оценивается в 0,5 % в год). Однако многие женщины, которым показана органосохраняющая операция, отказываются от шанса сохранить МЖ из-за длительного курса лучевого лечения и связанных с этим неудобств. При этом часто развиваются фибротические и пигментные изменения кожи. С целью сократить общую продолжительность лечения и повысить его приемлемость для пациенток разработана методика ускоренного частичного облучения (УЧО) молочной железы (МЖ). Общая продолжительность лучевого лечения не превышает одной недели. Существуют следующие варианты УЧО: мультикатетерная брахитерапия, баллонная методика («Маммасайт»), интраоперационная лучевая терапия короткофокусным рентгеновским пучком или пучком электронов и дистанционная 3D-конформная лучевая терапия на ложе опухоли. В настоящем обзоре приведена сравнительная характеристика вышеописанных методов, а также рассмотрены отдаленные результаты лечения с использованием УЧО, описанные европейскими и американскими авторами. По предварительным данным, частота местных рецидивов не превышает 0,6–0,9 % в год, а косметические результаты оцениваются как хорошие и отличные в 75–100 % случаев. Наиболее важным фактором успеха УЧО является грамотный отбор больных. Метод мультикатетерной брахитерапии внедрен в клиническую практику во втором радиологическом отделении ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. В настоящее время идет набор материала, оценивается переносимость лечения. Оценка собственных результатов пока преждевременна.

Ключевые слова: рак молочной железы, ускоренное частичное облучение

CONTENTS

1. Introduction
2. Accelerated partial breast irradiation (APBI): is it safe?
3. Indications and contraindications for APBI
4. Methods of APBI
 - 4.1. Multicatheter brachytherapy
 - 4.2. Balloon technique (MammoSite)
 - 4.3. 3D-conformal external beam therapy
 - 4.4. Intraoperative radiotherapy
5. Trial results
6. Conclusion

For early-stage breast cancer ($T_1-T_2N_0M_0$), breast conserving surgery with whole-breast irradiation and boost for tumor bed yields excellent local control (annual local recurrence rate does not exceed 0.5 % per year). Nevertheless, many women who are potential candidates for breast conserving surgery still reject their chance to keep the breast. The reason is long duration and inconvenience of conventional whole breast irradiation. The latter often results in skin hyperpigmentation and breast fibrosis. To reduce the time of treatment and to make it more compliant for patients, a new approach was created – accelerated partial breast irradiation (APBI). The whole radiotherapy course may be finished in one week. There are at least four different methods of APBI: multicatheter brachytherapy, brachy-balloon (“MammoSite”), intraoperative irradiation with orthovoltage X-ray beam or electron beam, and 3D-conformal external beam therapy for the tumor bed. This article represents a comparative analysis of these methods, also the results of American and European trials, which are comparable to those after conventional course of treatment: preliminary data show that annual local recurrence rate does not exceed 0.6 – 0.9 % per year. Cosmetic results are estimated as good and excellent in 75–100 %. The most important factor of successful treatment is good selection of the patients. Multicatheter brachytherapy is put into practice in IInd radiological department of A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. Currently, we continue to recruit patients and evaluate feasibility of the treatment. Evaluation of results is premature.

Key words: breast cancer, accelerated partial breast irradiation

1. Введение

Радикальное лечение рака молочной железы (РМЖ) на протяжении последних трех десятилетий претерпело существенные изменения — в частности, доля радикальных мастэктомий среди общего числа хирургических вмешательств по поводу РМЖ в странах Западной Европы и в США упала со 100 до 20 %, и до 80 % пациенток в настоящее время подвергаются органосохраняющим операциям. Переход от радикальной мастэктомии с удалением малой и большой грудной мышц, описанной Холстедом в 1894 году, к органосохраняющим операциям сопровождался мучительными сомнениями. Чтобы убедительно доказать клиническую эффективность результатов применения этих методов лечения для больных с ранними формами РМЖ, потребовался мета-анализ 36 рандомизированных исследований, проведенных на 26 тысячах пациенток [1]. Венцом этих работ стали результаты крупных проспективных рандомизированных исследований III фазы с 20-летним периодом наблюдения. В них было установлено, что безрецидивная выживаемость больных I–II стадией РМЖ после лампэктомии с последующим облучением всего объема МЖ равна таковой после радикальной мастэктомии [2, 3]. При этом было показано, что успех органосохраняющего лечения в значительной степени зависит от лучевой терапии; в частности, облучение всего объема МЖ после лампэктомии снижает риск рецидива в зоне операции на 25 % [2–4]. Таким образом, облучение всего объема МЖ стало стандартом органосохраняющего лечения.

Усовершенствование методик лучевой терапии, современные процедуры гарантии качества облучения, применение дополнительного облучения (буста) на ложе опухоли, использование новых типов лекарственного лечения, таких, как таргетная терапия и ингибиторы ароматазы, резко повысили эффективность современного органосохраняющего лечения ранних форм РМЖ. Так, при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы, негативных краях резекции, облучении всего объема МЖ с последующим бустом на ложе опухоли и применении системной терапии ежегодный риск местного рецидива оценивается всего лишь в 0,5 % [5, 6].

Тем не менее, несмотря на столь убедительные данные, многие женщины, которым клинически показано органосохраняющее лечение, продолжают терять МЖ [7–10]. Стандартный курс лучевой терапии в режиме классического фракционирования после радикальной резекции МЖ реализуется на протяжении пяти–семи недель (СОД на всю МЖ 50 Гр и буст 10–15 Гр на ложе опухоли). Это сравнительно дорогой и сложный курс лечения, требующий достаточных физических ресурсов (линейные ускорители, си-

муляторы, планирующие системы, квалифицированный персонал), доступных только в крупных онкордиологических центрах. При стационарном лечении это сопровождается значительными расходами, связанными с длительной госпитализацией пациентов, а при амбулаторном — связано с существенными неудобствами для больных, в частности, необходимостью ежедневных переездов на протяжении более одного месяца, часто на большие расстояния, с отрывом от работы и отказом от привычного образа жизни. Это приводит к тому, что многие женщины отказываются от органосохраняющего лечения и предпочитают расстаться с МЖ, если это позволит им избежать описанного курса лучевой терапии. Действительно, некоторые исследования показали обратную зависимость между частотой выполнения радикальных мастэктомий и расстоянием от дома пациентки до ближайшего отделения лучевой терапии [7, 10]. Более серьезным последствием неудобства длительного лечения является отказ от проведения лучевой терапии после уже выполненной органосохраняющей операции. Так, было показано, что в США около 20 % больных ранним инвазивным РМЖ вообще не получают лучевую терапию в составе органосохраняющего лечения [11], что ведет к значительному повышению риска местного рецидива.

Указанные обстоятельства привели к поиску новых, более кратковременных схем лучевой терапии на весь объем МЖ. В частности, в нашей стране были разработаны и внедрены в практику режимы укрупненного и крупного фракционирования. Однако использование укрупненных и крупных доз при сохранении значительного объема облучения ведет, как известно, к усилению лучевой реакции и влияет на частоту поздних лучевых повреждений. Оценка последних бывает затруднена, поскольку проявление поздних лучевых повреждений происходит через годы. Так, Bentzen и соавторам потребовалось 15 лет для оценки 90 % поздних лучевых повреждений третьей степени [12]. В Канадском исследовании III фазы было показано, что ускоренный курс лучевой терапии на всю МЖ, реализуемый за три недели (42,5 Гр за 16 фракций), дает такие же онкологические и косметические результаты, как и традиционный классический режим до СОД 50 Гр, реализуемый за пять недель [13]. Тем не менее, по мнению некоторых авторов, для поставки радикальных доз облучения всего объема МЖ требуются недели, при этом в отдаленный период (особенно при облучении на кобальтовых аппаратах) довольно часто отмечается гиперпигментация кожи облученной МЖ и ее диффузный фиброз.

Обратная зависимость между объемом облучаемого органа и вероятностью лучевых повреждений

дала основание предположить, что сокращение объема облучения только до ложа опухоли (одного квадранта МЖ) позволит безопасно ускорить курс лечения и завершить его в течение нескольких дней. Так родилась концепция ускоренного частичного облучения (УЧО) МЖ. При ее появлении возник целый ряд спорных вопросов, и главный из них: позволит ли частичное облучение МЖ добиться столь же высоких онкологических результатов, как органосохраняющее лечение с последующим облучением всей МЖ?

2. Безопасен ли метод УЧО?

Первым препятствием на пути развития УЧО стало широко распространенное мнение о мультицентрическом характере роста РМЖ. В работе, где изучалась роль магнитно-резонансной томографии в диагностике ранних форм РМЖ, МРТ была проведена на 267 пациенткам. В 18 % случаев были обнаружены фокусы РМЖ вне локализации основной опухоли [14]. В другой работе, проведенной с вовлечением 417 пациенток, отсева опухоли вне основной локализации были диагностированы МРТ в 24 % случаев, при этом в 71 % из них они были гистологически подтверждены; только 8 % из них определялись на маммограммах [15]. Большинство работ по гистологическому изучению постмастэктомического материала, опубликованных до 1990 года, свидетельствует в пользу того, что РМЖ характеризуется диффузным характером роста, распространяясь далеко за пределы первичного очага [16]. Аналогичные данные приводятся в работе Vaidya et al, 1996 [17]: изучение постмастэктомического материала привело авторов к заключению, что при РМЖ в 63 % случаев в МЖ имеются опухолевые отсева, 80 % из которых расположено далеко от исходной локализации опухоли. Однако это мало согласуется с хорошо изученными закономерностями местного рецидивирования РМЖ: от 80 до 100 % ранних местных рецидивов возникают в непосредственной близости от ранее удаленной опухоли. Какое же может быть объяснение подобному противоречию?

С одной стороны, некоторыми авторами оспаривается правомочность экстраполяции данных патоморфологических исследований, проведенных до 1990 года, на современных больных. В вышеупомянутых ранних работах больным выполнялась мастэктомия по поводу пальпируемого местнораспространенного рака МЖ. В последующем на послеоперационном образце симулировалась «лампэктомия» и оценивалась возможность выполнения органосохраняющего лечения. На современном этапе, в эру маммографического скрининга, все чаще встречаются непальпируемые формы рака значительно меньшей

распространенности, чем в ранее опубликованных работах. Современные работы по изучению операционного материала после квадрантэктоми и мастэктоми свидетельствуют в пользу того, что распространение опухоли за пределы основной локализации достаточно четко связано с наличием протоковой карциномы *in situ* [18–21]. В них показано, что в большинстве случаев распространение опухоли за пределы основного очага не превышает 1 см. По данным Faverly (1994, клиника Nijmegen, Голландия) [19], истинно мультицентричный рост, определяемый как два и более очага рака, разделенных здоровой железистой тканью на расстоянии 3–4 см, встречается менее чем у 10 % больных.

С другой стороны, отдельные исследователи придерживаются той точки зрения, что скрытые отсева опухоли, широко распространенные за пределами ее ложа, длительное время не проявляются клинически. Это частично подтверждается результатами вскрытий трупов женщин, погибших не от РМЖ: скрытая злокачественная опухоль обнаруживается у 20 % лиц в младшей возрастной группе (средний возраст 39 лет) и у 33 % женщин в возрасте от 50 до 55 лет, в то время как частота выявленного РМЖ в популяции значительно ниже [22].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос о частоте мультицентричности РМЖ в настоящее время нет. В такой ситуации наиболее разумным представляется опираться на ранее выявленные закономерности локорегионарного рецидивирования, а также их зависимость от проведения лучевой терапии на весь объем МЖ. Этому вопросу посвящены, как минимум, три проспективных рандомизированных исследования, в которых сравнивались результаты хирургического и комбинированного лечения РМЖ (лампэктомия; лампэктомия + облучение всей МЖ) — [3, 23–25]. Рецидивы были разделены на две категории: истинные рецидивы (в ложе опухоли) и рецидивы в других квадрантах леченой МЖ, так называемые «elsewhere failures». По результатам всех упомянутых работ, основным источником местного рецидива является ложе опухоли, а частота рецидивов в других квадрантах МЖ едва достигает 4 %. Интересно отметить, что частота рецидивов в других квадрантах МЖ была одинакова в группах хирургического и комбинированного лечения; эти наблюдения привели авторов к выводу, что очаги, возникающие в нелеченных квадрантах МЖ, не являются истинными рецидивами, а представляют собой новую опухоль, и проведение лучевой терапии на весь объем железы предотвращает, главным образом, возникновение истинного рецидива в ложе опухоли [26].

Если существует возможность четко определить мишень в пределах МЖ, сразу возникает вопрос: а

можно ли избежать лучевой терапии вообще, если расширить объем резекции ткани и выполнять квадрантэктомию? Ответ на этот вопрос сложен, однако наиболее правилен ответ «нет». Проспективные исследования, где изучена радикальная резекция МЖ в отсутствие лучевой терапии, выявили высокий процент рецидивов. Например, в работе Veronesi и соавторов [3], процент местных рецидивов в группе комбинированного лечения (радикальная резекция + лучевая терапия) был равен 5,8 %, в то время как при исключении лучевого компонента (в группе хирургического лечения) он был равен 23,5 %. Зависимости между частотой рецидивов и объемом удаляемых тканей МЖ выявлено не было. Таким образом, была продемонстрирована необходимость дополнять органосохраняющую операцию лучевым лечением.

Итак, есть все основания полагать, что комбинированное лечение с проведением УЧО может быть эффективным, при этом основным залогом успеха такого лечения является грамотный отбор пациентов. Такому лечению могут подлежать лишь больные с низким риском мультицентрического роста и агрессивного течения болезни. Отсутствие четких критериев отбора стало причиной неуспеха УЧО на ранних этапах его развития. Суммарный ранний опыт УЧО представлен в табл. 1. В двух из упомянутых работ исследование краев резекции не проводи-

лось вовсе, при этом остается неясным, всем ли пациенткам можно было проводить органосохраняющее лечение вообще. Более того, авторы признают несовершенство методов визуализации опухоли и дозиметрического контроля.

3. Показания и противопоказания к УЧО

Анализ неудач первого опыта и патоморфологические исследования позволили разработать адекватные критерии отбора больных для УЧО, которых придерживаются в современных работах. Однозначными кандидатами для УЧО являются больные со следующими параметрами:

- старшая возрастная группа (не моложе 40 лет; американский вариант критериев — от 45–50 лет);
- инвазивная протоковая карцинома;
- размер опухоли до 2 см (в некоторых вариантах — до 3 см);
- негативный край резекции, отступ от опухоли, как минимум, 2 мм во всех направлениях;
- отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах;
- адекватная анатомия (отношение постлампаэктомической полости к общему объему МЖ в пределах 0,2–0,3, достаточное расстояние опухоли от кожи и передней грудной стенки).

Ранний опыт применения внутритканевой брахитерапии в Европе

Клиника	Количество наблюдений	Размер опухоли, см	Метастазы в лимфоузлы	Распространенный внутрипротоковый компонент	Край резекции	Вариант лечения	Схема фракционирования	Отступ RTV от краев резекции	Среднее количество интрастагов	Срок наблюдения, мес	Местные рецидивы, (%)	Из них в других квадрантах	Косметические результаты, %	Осложнения 2/4 степени
Christie Hospital, (Magee et al, Ribeiro et al 1993, 1996) [41]	353	≤4	ЛАЭ не выполняли	—	Не оценивали	Электронный буст	5 Гр×8 = 40	Не оценивали	?	?	25	Меньшинство	Не сообщается	Не сообщается
Uzsoki Hospital, (Mayer and Nemeskeri 1993) [31] (Poti 2004) [42]	70	≤5	Статус неизвестен у 80 %	?	?	MDR, очень малый объем облучения	50 Гр за 10–22 ч, средний объем референтной ₃ изодозы 36 см	?	5	12	24 (17)	17 (12)	50	?
Guy's Hospital I (Fentimen et al 1991, 1996) [32, 33]	27	До 5	Да	да	?	LDR, Нити иридия вручную	55 Гр за 5–6 дней	2 см	?	72	37 (10)	37 (10)	83	?
Guy's Hospital II	49	До 5	Да	Да	?	MDR	45 Гр за 4 дня	?	?	76	18 (8)	14 (7)	81	?
Florence Hospital (Cionini et al, 1995) [43]	115	До 5	Да	?	Положительно в 15 %	LDR, Нити иридия вручную	50–60 Гр	?	?	50	6 (7)	1,7 (2)	?	?
Royal Devon/Exeter Hospital (Clarke et al, 1994) [44]	45	≤4	ЛАЭ не выполняли	?	негатив	HDR	10 Гр×2 8 Гр×4 5,4×6	?	?	18	15,6	?	95	%

Примечание:

ЛАЭ — лампаэктомиа;
MDR — средние мощности дозы;
LDR — низкие мощности дозы

К спорным моментам относятся: наличие инвазивного долькового рака, наличие ограниченного количества метастазов в регионарных лимфоузлах (не более трех) без экстракапсулярного распространения, эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, протоковый рак *in situ*. Американское общество хирургии МЖ допускает проведение УЧО больным с протоковым раком *in situ* в отсутствие распространенного внутрипротокового компонента. Последнее наиболее сомнительно в свете вышеупомянутой закономерности, подтвержденной японскими патоморфологами: распространение опухоли за пределы основной локализации достаточно четко связано с наличием протоковой карциномы *in situ* [18–21]. На включение данной категории больных в число кандидатов для УЧО повлияла работа, посвященная консервативному лечению больных с протоковым раком *in situ*, в которой было показано, что при адекватном удалении очага с отступом во все стороны не менее 1 см проведение дистанционной лучевой терапии на весь объем МЖ не влияет на частоту рецидивов [27]. Это мнение не получило широкой поддержки и подтверждения в проспективных клинических исследованиях, однако привело к тому, что некоторые больные были пролечены только хирургическим путем. Именно это стало причиной желания хирургов включить данных больных в исследование УЧО.

К проведению УЧО не допускаются женщины с неблагоприятными факторами прогноза, к которым относятся: беременность и лактация, молодой возраст, распространенный внутрипротоковый компонент опухоли, любые признаки мультицентрического роста, наличие в анамнезе рака контрлатеральной МЖ; также недопустимо проведение УЧО женщинам с заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами.

4. Методы УЧО

В настоящий момент существуют четыре основных метода проведения УЧО:

1. Мультикатетерная внутритканевая лучевая терапия.
2. «Баллонная» брахитерапия (система «Mammo-site»).
3. 3D-конформная дистанционная лучевая терапия на ложе опухоли.
4. Интраоперационная лучевая терапия пучком электронов или ортовольтным рентгеновским излучением (50 кВп).

Интраоперационная лучевая терапия впервые была проведена в Великобритании рентгеновским пучком [28, 29] и в Италии пучком электронов [30]. В настоящее время проводится набор пациенток для

международного рандомизированного исследования (Targit Trial) в нескольких центрах Великобритании, США, Германии, Италии и Австралии.

Наибольший клинический опыт с максимальным сроком наблюдения был накоплен при применении мультикатетерной брахитерапии, т.к. исторически она является первой разновидностью УЧО. Это единственный вариант УЧО, где число наблюдений исчисляется к настоящему времени сотнями больных, а прослеженность их достигает пяти лет и более. Закончен целый ряд исследований II фазы. В настоящее время эффективность и побочные действия метода оцениваются в двух крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях III фазы (в США и в Европе), в которых суммарное число наблюдений превышает 4 тыс. человек. Окончательные результаты их будут опубликованы в 2014 году.

Достаточно широкое распространение получают к настоящему моменту методы 3D-конформной дистанционной лучевой терапии и баллонной брахитерапии. Исторически это более молодые методики, эффективность которых оценивается в настоящее время наряду с мультикатетерной брахитерапией в американском мультицентровом исследовании III фазы.

Кратко рассмотрим сущность каждого из этих методов.

4.1. Мультикатетерная брахитерапия

Мультикатетерная брахитерапия может быть осуществлена в режиме низкой, средней, пульсовой и высокой мощности дозы. Низкодозная методика представляет собой в настоящее время исторический интерес и предполагает ручное внедрение в ложе опухоли кобальтовых или иридиевых нитей (игл) [31–33]. Дозу отпускают из расчета расположения очага на глубине 5 мм от источника (50–55 Гр, облучение происходит на протяжении 10–22 ч при мощности дозы 2,3–5 Гр/ч).

Облучение в режиме высокой мощности дозы предполагает внедрение в ложе опухоли пустотельных катетеров (интрастатов) и последующую реализацию лечения на брахитерапевтической гамма-установке методом автоматической последовательной послеагрузки (remote afterloading) источников ¹⁹²Ir или ¹³⁷Cs. Внедрение интрастатов может быть выполнено интраоперационно или в последующем, после получения результатов планового гистологического исследования, под рентгеновским или ультразвуковым контролем (ложе опухоли маркируется рентгеноконтрастными метками).



Рис. 1. Разметка операционного разреза.
Проекция опухоли



Рис. 4. Установка шаблона и центральной иглы
(мандрена)



Рис. 2. Операционный разрез. Маркировка ложа опухоли
металлическими метками



Рис. 5. Установка остальных игл (мандренов)



Рис. 3. Макропрепарат. Опухоль размером до 2 см



Рис. 6. Замена жестких мандренов на гибкие катетеры

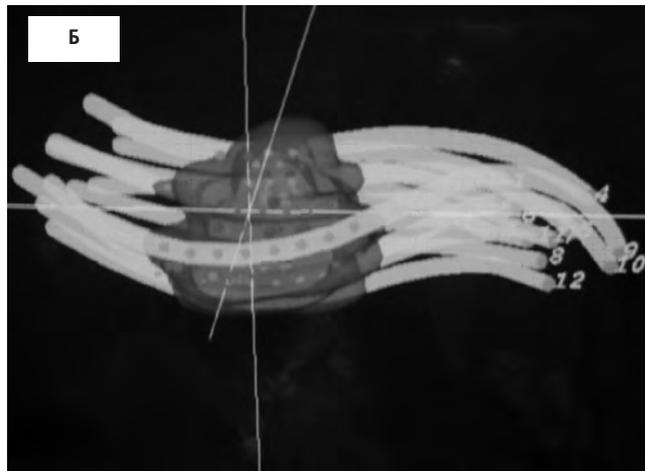


Рис. 7а, б. Фиксация кнопками

Рис. 9а, б. Этапы планирования



Рис. 8. Вид после операции

Рис. 10. Больная подготовлена к лечению

Внедрение может быть также предварено КТ-исследованием, по которому оценивают анатомическую возможность проведения брахитерапии, расположение ложа опухоли, объем предполагаемой мишени. Исходя из этого, выбираются число и расположение катетеров, количество их рядов, места внедрения игл. При интраоперационном методе интрастаты внедряют под визуальным контролем непосредственно после удаления препарата (рис 1–3). Внедрение интрастатов может быть проведено ручным методом и с использованием шаблона, позволяющего установить катетеры в строгом геометрическом порядке и избежать в последующем образования зон пере- и недооблучения (рис 4–8). После проведения внедрения вновь выполняют КТ, по результатам которой выполняют трехмерную реконструкцию расположения совокупности интрастатов и планирование лечения, а именно — рассчитывают позиции и время стояния источника (как правило, радионуклида ^{192}Ir) (рис. 9). КТ-планирование используют в настоящее время в большинстве клиник, работающих с данным методом. Тем не менее, возможна трехмерная реконструкция расположения интрастатов и по рентгеновским снимкам в двух проекциях. После подготовки плана лечения больную размещают в каньоне аппарата, подключают катетеры к гамма-установке посредством транспортных шлангов и после того, как персонал покинет помещение, реализуют программу облучения в автоматическом режиме (рис. 10). Облучение проводят в течение пяти суток дважды в день в очаговой дозе 3,4–4 Гр, до СОД 32–36 Гр (восемь–десять фракций), т.е. в режиме HDR. При использовании ^{137}Cs 45 Гр подводят за четыре фракции в течение четырех дней.

В режиме пульсовой мощности дозы также используется источник ^{192}Ir , однако меньшей активности (2–3 Ки), при этом лечение реализуется ежедневно, за один пульс отпускается 0,5–0,6 Гр до суммарной дозы около 50 Гр. Общая продолжительность лечения составляет четыре–пять дней. Таким образом имитируют низкую мощность дозы. Эта методика значительно более трудоемка, требует наличия защитной палаты, круглосуточного индивидуального сестринского поста и используется в настоящее время, главным образом, при лечении вновь возникших опухолей в ранее облученной МЖ.

Для реализации внутритканевой лучевой терапии могут быть использованы гибкие и жесткие интрастаты. Применение жестких «игл» в настоящее время ограничено в связи с неудобством для больных; они используются главным образом в качестве однократного буста на ложе опухоли после дистанционной лучевой терапии на весь объем железы. Гибкие проводники внедряются посредством жестких мандре-

нов, которые в последующем извлекаются. Такая методика значительно более удобна для больных, поскольку гибкие проводники при наличии специальной заглушки не влияют на качество жизни пациентки и даже позволяют проводить облучение в амбулаторном режиме. Однако четкий геометрический порядок при использовании гибких интрастатов практически невозможен, что представляет известные трудности при планировании.

Для планирования внутритканевой лучевой терапии до настоящего времени используется так называемая парижская система. Сегодня, когда мы располагаем возможностью реконструировать трехмерную геометрию имплантата на основании компьютерных или рентгеновских изображений, когда для облучения используются источники малых размеров, когда перемещение источников происходит пошагово, в соответствии с заданной программой, когда мы можем оптимизировать время стояния источника в каждой позиции, жесткая геометрия имплантата больше не обязательна, что и позволило использовать для брахитерапии гибкие проводники, однако при размещении интрастатов следует всячески стремиться располагать их по возможности параллельно, рядами, на равном расстоянии друг от друга (10–16 мм). Референсные точки, используемые для нормировки, располагаются приблизительно на равном удалении от соседних источников, так чтобы градиент дозы в них был минимален. Среднее значение дозы в этих точках берется за 100 %. Эта величина соответствует средней базальной дозе в парижской системе или, соответственно, «средней центральной дозе» (MCD по определению ICRU).

Расположение референсных точек в середине между интрастатами и расчет дозы в них гарантирует, что:

– нормировка не зависит от произвольного выбора точек и является воспроизводимой для других исследователей;

– объем тканей с высокими дозами (выше 120–150 %) остается относительно небольшим.

Изодозы, составляющие 80–90 % от средней дозы в референсных точках, как правило, охватывают облучаемый объем относительно гомогенно, что позволяет использовать этот диапазон изодоз для отпуска дозы.

Нельзя не принимать во внимание пределов толерантности критических органов и тканей, важнейшим из которых в данной клинической ситуации является кожа, а также не учитывать общего объема облучаемых тканей.

Доза на кожу не должна превышать 60 % от планируемой. Обычно эта доза не превышает, если верхняя плоскость имплантатов лежит не ближе, чем

10 мм до поверхности кожи. В абсолютном значении лучевая нагрузка на кожу не должна превышать 40 Гр. После планирования следует убедиться в том, что 100 % предписанной дозы захватывает более 90 % объема РТВ. Объем референсной изодозы находится обычно в пределах 40–200 см³. Превышение объема 200 см³ чревато развитием в последующем некроза жировой ткани или постлучевого фиброза с клиническими проявлениями и (или) формированием косметического дефекта.

4.2. Баллонная методика MammoSite

Так называемая баллонная брахитерапия проводится с использованием устройства под названием маммосайт. Последний был разработан на основе аппликатора для брахитерапии опухолей мозга (глиасайт). Маммосайт представляет собой двухпросветный баллонный катетер, в котором больший канал используется для транспортировки в центр баллона источника ¹⁹²Ig высокой мощности дозы, а меньший — для наполнения баллона жидкостью. В общем случае лечение проводится следующим образом: после заживления операционной раны и получения результатов планового морфологического исследования постлампэктомическая полость в молочной железе визуализируется посредством УЗИ. К ней осуществляется доступ хирургическим путем (через отдельный разрез или путем частичного раскрытия послеоперационной раны на протяжении 0,7 см). В полость помещается аппликатор, серозная жидкость из полости эвакуируется, и в баллон нагнетается контраст-содержащая жидкость. Баллон фиксируется. Проводится КТ-исследование, при котором оценивается симметричность формы баллона, близость его к передней грудной стенке и к коже, плотность прилегания окружающих тканей к поверхности баллона. Не допускаются к проведению лечения пациентки, у которых расстояние между поверхностью баллона и кожей (или передней грудной стенкой) составляет менее 5 мм, при несимметричности формы баллона, а также если вокруг баллона имеется прослойка, заполненная жидкостью или воздухом (объем прослойки не должен превышать 10 % от объема РТВ). Производится планирование лечения из расчета, что доза отпускается на глубине 1 см от поверхности баллона. Пациентка подключается к гамма-аппарату, облучение проводится в режиме автоматической послезагрузки. Режим облучения соответствует такому при мультикатетерной брахитерапии (3,4 Гр дважды в день, десять фракций за пять дней лечения до СОД 34 Гр). Диаметр баллона, как правило, равен 5 см; при таком диаметре доза на поверхности баллона составляет около 200 %. Следует помнить, что при

увеличении диаметра баллона доза на его поверхности уменьшается, при этом увеличивается степень гомогенности облучаемого объема; однако размеры баллона ограничены анатомией МЖ и близостью кожи. В общем случае максимальный диаметр составляет 6 см.

Каждая из двух вышеописанных методик имеет свои преимущества. В частности, баллонная брахитерапия неизмеримо более проста в клиническом применении, имеет более четкую воспроизводимость дозиметрических параметров, чем мультикатетерное внутритканевое облучение, что и привело к широкому ее распространению в клинической практике (общее число пролеченных больных превысило 40 тыс.). Однако опасность заключается в том, что простота методики влечет за собой зачастую использование ее малокомпетентными специалистами вне клинических исследований. Кроме того, при более пристальном взгляде на методику становится очевидным, что мультикатетерная брахитерапия значительно более гибка и позволяет лучше адаптироваться к мишени посредством вариации числа и геометрии катетеров, количества позиций источника и времени его стояния, в то время как баллонная брахитерапия предполагает, напротив, адаптацию мишени к поверхности баллона, что не всегда возможно. Как показывают результаты проведенных исследований, значительной части пациенток врачи вынуждены удалить уже установленный баллон в связи с его близким расположением к коже, несимметричностью его формы или недостаточно плотным прилеганием к ткани МЖ (от 9 до 13 % всех внедрений маммосайта). Учитывая высокую стоимость (одноразовый набор для внедрения стоит около 2,5 тыс. долларов), это существенно удорожает лечение.

Кожные реакции при облучении маммосайтом выражены, как правило, ярче — частота катаральных лучевых эпителиитов с последующей локальной пигментацией кожи в группах маммосайта и мультикатетерной брахитерапии составляют соответственно 42,9 % против 17,3 %, по данным Shan и соавторов [34]. С другой стороны, при мультикатетерной брахитерапии формируются множественные точечные рубцы на коже МЖ, которые, однако, со временем становятся менее заметны. Объем облучаемых тканей значительно больше при мультикатетерной брахитерапии: высокая доза на поверхности маммосайта не позволяет отнести точку нормировки дальше 1 см, в то время как отступ от границ постлампэктомической полости при внутритканевом лечении достигает 2–3 см, а общий объем облучаемых тканей — 170 см³ и выше, что позволяет более эффективно и широко обработать ложе опухоли. Обратной стороной медали является более высокая частота фиброзов ткани

железы после внутрикатетерной брахитерапии, что связано как с большим объемом облучения (в среднем 176 см^3 против 101 см^3 при использовании маммосайта, по данным Shan и соавторов [34]), так и с несколько меньшей гомогенностью облучения (средний индекс гомогенности 0,73 против 0,83 [34]).

4.3. 3D-конформная дистанционная лучевая терапия

Многих исследователей привлек неинвазивный метод УЧО — 3D-конформная дистанционная лучевая терапия на ложе опухоли. Сравнению ее с традиционным курсом облучения всей МЖ посвящено несколько достаточно крупных работ II фазы, в настоящее время эта методика включена в исследование III фазы, проводимое в США и Канаде. Исходно эта методика разрабатывалась для пожилых людей, неспособных посетить отделение лучевой терапии свыше 20 раз, как этого требует традиционный курс лучевой терапии. Облучение ложа опухоли проводят с четырех–семи полей, часто используется комбинация электронных и фотонных пучков различных энергий. Как правило, используется положение пациентки лежа на животе, МЖ при этом провисает через апертуру стола. Это позволяет максимально отодвинуть мишень облучения от критически важных органов (сердце, легкие) и уменьшить ее подвижность из-за дыхания и движений сердца до 5 мм [35]. Верификация положения пучков производится рентгенологически, ориентиром служат рентгеноконтрастные маркеры в ложе опухоли. Используются различные режимы фракционирования: в работе Formenti и соавторов [36, 37] 25–30 Гр подводились за пять фракций на протяжении десяти дней (РОД 5–6 Гр). В исследовании, проведенном на базе госпиталя Уильяма Бемонта, 34 Гр реализовались на протяжении пяти дней дважды в день в РОД 3,4 Гр (так же, как и при брахитерапии), однако впоследствии РОД была увеличена до 3,85 Гр с соответствующим ростом СОД до 38,5 Гр [38, 39]. В Массачусетском госпитале схема лучевого лечения была аналогична (4 Гр дважды в день до СОД 32 Гр).

Без сомнения, преимущества данного метода очевидны: неинвазивная методика, не требующая специальных аппликаторов и аппаратов для брахитерапии, дополнительного наркоза, а также специальной квалификации лучевого терапевта, не сопровождающаяся повышением риска хирургических осложнений и дополнительными косметическими дефектами, при этом гомогенность дозы в пределах облучаемого объема значительно выше, чем при любых методах брахитерапии. Однако описанный метод предполагает больше погрешностей, связанных с

укладкой пациента и дыхательными движениями, что заставляет врача расширять облучаемый объем дополнительно на 1–1,5 см (облучая таким образом ложе опухоли плюс 2,5–3 см здоровых тканей); интегральная доза при множестве входящих дистанционных пучков значительно выше, чем при любом методе брахитерапии. Кроме того, принимая во внимание подвижность большой и отвислой МЖ, этот метод имеет еще больше анатомических ограничений, чем брахитерапевтические варианты УЧО.

4.4. Интраоперационная лучевая терапия

Наконец, последним вариантом УЧО является интраоперационная лучевая терапия, (ИОЛТ) проводимая на ложе опухоли пучком электронов или посредством низковольтного рентгеновского излучения. Для этой цели разработаны, как минимум, три портативные установки: аппарат Intrabeam, выпускаемый в настоящее время немецкой фирмой Carl Zeiss, и два ускорителя (американского производства Mobiton и итальянского производства Novac7). В научной литературе ИОЛТ рентгеновским пучком обозначается как TARGIT — targeted intraoperative radiotherapy. В настоящее время эта методика изучается в мультицентровом исследовании на базе английских, австралийских, немецких и итальянских клиник. Интраоперационная лучевая терапия электронным пучком широко применяется в Италии; наиболее обширный опыт накоплен в Милане (исследование ELIOT, Veronesi, 2005, 590 наблюдений) [40]. Технологически процедура предельно проста: после выполнения лампэктомии в послеоперационной ране размещается аппликатор для ортовольтовой рентгеновской терапии или тубус для пучка электронов. В последнем случае передняя грудная стенка дополнительно защищается алюминиевой пластиной. Операционная бригада покидает помещение, оставляя больного под видеонаблюдением, и проводится сеанс облучения. Особенностью интраоперационной лучевой терапии, выгодно отличающей ее от баллонной методики и в большинстве случаев от мультикатетерной лучевой терапии, является возможность визуализировать ложе опухоли и «адаптировать» его дополнительными швами к поверхности аппликатора. Время проведения облучения на аппарате Intrabim находится в пределах 20–35 минут, на ускорителях от трех до пяти минут. За это время однократно подводится 18–22 Гр, что, по расчетам Veronesi и соавторов, эквивалентно 60 Гр в классическом режиме [40].

Основным преимуществом ИОЛТ, по мнению авторов, является экономический и временной выигрыш. По расчетам Vaidya и соавторов (Великобритания), ИОЛТ увеличивает продолжительность опе-

рации лишь на 5–45 минут, при этом дополнительно требуется около одного часа труда медицинского физика для подготовки аппарата [28, 29]. Дистанционная лучевая терапия на весь объем железы требует девяти нормочасов для выполнения планирования, шести часов фактического времени в каньоне ускорителя на реализацию лечения и 30–60 часов личного времени пациента, при этом ее стоимость, по самым скромным оценкам, равна 1360 долларов США (на 2006 г.). Проведение ИОЛТ вместо дистанционного облучения всей МЖ сокращает стоимость лучевого лечения на 1020 долларов. Авторы предположили, что если из общего числа случаев РМЖ, диагностируемых ежегодно в Великобритании (27 тыс.), четверть подвергалась бы ИОЛТ, ежегодная экономия составила бы 6,88 млн долларов США. Второе преимущество ИОЛТ заключается в немедленной девитализации опухолевых клеток в ложе опухоли, еще до того как начнется заживление раны и вступят в действие клеточные факторы роста, а также в возможности контролировать установку аппликатора визуальюно.

Однако, как нетрудно заметить, у данной методики имеются и недостатки. Во-первых, объем облучаемых тканей невелик, так же, как при баллонной методике, и способность адаптации ложа опухоли к поверхности аппликатора ограничена. Во-вторых, на момент операции отсутствуют подробные данные морфологического исследования, что затрудняет оценку адекватности проводимого лечения данному клиническому случаю. В третьих, трудности однократного подведения большой очаговой дозы заключаются в том, что линейно-квадратичная модель, посредством которой оценивают ее эквивалентность классическому режиму, надежно работает лишь при РОД до 6–8 Гр и, соответственно, правомочность такой оценки остается под вопросом. В качестве оправдания второго недостатка следует сказать, что авторы допускают проведение дистанционной лучевой терапии на весь объем железы после проведения ИОЛТ в случае выявления неблагоприятных факторов прогноза при плановом морфологическом исследовании. Однако не вполне ясно, как отразится подведение дополнительных 40–50 Гр на ложе опухоли, уже облученное в дозе, эквивалентной 60 Гр классического режима.

5. Результаты исследований

В начале 1980-х годов несколько европейских центров впервые использовали в клинике частичное облучение МЖ, при этом тщательного отбора пациенток не проводилось. К сожалению, как уже было упомянуто выше, результаты этих работ были не-

удовлетворительными (табл. 1), с высоким уровнем местных рецидивов (от 15,6 до 37 %), что явилось следствием отсутствия должного отбора и недостаточной гарантии качества лечения. Во многих исследованиях края резекции не оценивались вообще, в некоторых допускался положительный край резекции, не оценивалось наличие внутривнутрипротокового компонента, в некоторых исследованиях подмышечная лимфодиссекция не выполнялась. При современном уровне развития гистологических исследований и при современных хирургических стандартах многие из таких пациенток не могли быть кандидатами даже для традиционного органосохраняющего лечения.

Принимая во внимание противоречивые результаты ранних исследований УЧО, при разработке протоколов более поздних исследований многие европейские группы создали строгие критерии отбора пациенток и предусмотрели четкий набор процедур, гарантирующих качество лучевой терапии. Вследствие этого результаты более поздних работ значительно лучше (табл. 2 и 3). Так, ежегодный уровень местных рецидивов составляет от 0 до 0,9 %, пятилетние показатели местных рецидивов от 0 до 6 %, при этом от 50 до 100 % из них не являются истинно местными рецидивами, а возникают в других квадрантах леченой МЖ, что дает шанс на вторую попытку органосохраняющего лечения. Пяти- и восьмилетние результаты европейских исследований I–II фазы и пятилетние результаты венгерского исследования III фазы определенно говорят в пользу продолжения мультицентрового исследования GEG-ESTRO III фазы, проводимого в настоящий момент. Косметические результаты признаются хорошими и удовлетворительными в 75–100 % случаев. Результаты исследований суммированы в тех же таблицах. Во многих исследованиях имеется недостаточно сведений об общей выживаемости больных и частоте рецидивов в регионарных лимфоузлах. Частично это обусловлено тем, что задачей исследований было оценить, в первую очередь, частоту локальных рецидивов, т.е. в пределах МЖ, однако частота рецидивов в регионарных зонах, учитывая довольно широкое включение в исследования пациенток с метастазами в регионарные лимфоузлы, остается важным фактором, определяющим право метода на жизнь.

С течением времени стало очевидно, что успех УЧО зависит не только от четких критериев отбора, но и от квалификации врача, реализующего лечение. Безусловно, в руках лучевого терапевта в настоящий момент имеется КТ-планирование, которое позволяет оценить границы мишени, степень охвата мишени референсной изодозой, отношение облучаемого объема к общему объему МЖ, близость к коже и

УЧО: Американский опыт

Клиника	Кол-во наблюдений	Размер опухоли, см	Мета-стазы в лимфоузлах	Распространенный внутрипочечный компонент	Край резекции	Вариант лечения	Схема фракционирования	Отступ от краев резекции	Среднее количество интраоперационных трансфузий	Срок наблюдения, мес	Местные рецидивы, %	Из них в других квадрантах, %	Релиндривы в лимфоузлах, %	Отдаленные метастазы, %	Общая выживаемость, %	Косметические результаты, %	Осложнения 3/4 степени, %
Ochsner (King et al, 2000) [45]	160	<4	Да	Да	Негатив	HDR/LDR	32–34 Гр/8–10 фракций или 45 Гр за 4 дня	2–3 см	15	84	3	1,2	2,5	4,3	91	75	8
William Beaumont Hospital (Vicini et al, 2003a) [38]	199	<3	Да	Нет	Не менее 2 мм	HDR/LDR	32–34 Гр/8–10 фракций или 50 Гр за 4 дня	1–2 см	14	65	1,2	0,6	?	?	?	92	0
Tufts/Brown (Wazer et al, 2001, 2002) [46, 47]	32	<5	Да	Да	Не менее 2 мм	HDR	34 Гр/10 фракций	2 см	16	58	6%	6	–	?	8,4	91	33 (?)
Университет Канзаса (Krishnam et al 2001) [48]	25	<2	Нет	Нет	Негатив	LDR	20–25 Гр/24–48 ч	1 см	?	47	0	0	0	0	100	100	Нет
RTOG-95-17 (Arthur et al, 2008) [49]	99	<3	Да	Нет	Негатив	HDR/LDR	32–34 Гр/8–10 фракций или 45 Гр за 4 дня	2 см	16	44	3	0	0?	6	93	Не сообщается	4
Virginia Commonwealth University (Arthur et al, 2003) [50]	44	<3	Да	Нет	Негатив	HDR/LDR	32–34 Гр/8–10 фракций или 45 Гр за 4 дня	1–2 см	15	42	0	0	0	?	?	80	14
Университет Висконсин (Das et al, 2004, Patel et al, 2005) [51, 52]	240	<3	Да	Нет	Негатив	HDR	32–34 Гр/8–10 фракций	1,5–2 см	22	30	1,4	1,4				96,5	8,9
Общеклинический госпиталь Массачусетса (Lawenda et al, 2003) [53]	48	<2	Нет	Нет	Негатив	LDR	50–60/4–5 дней	3 см	14	23	0	0	0	0	100	92	12,5
Дистанционная лучевая терапия																	
William Beaumont Hospital pilot (Vicini et al, 2003b) [39]	9	<3	Нет	Нет	Не менее 2 мм	3–5 полей, на спине	34 Гр/10 фракций	1,5+1 см	–	8	0	0	?	?	?	100	Не сообщается
William Beaumont Hospital (Vicini et al, 2003b) [39]	31	<3	Нет	Нет	Не менее 2 мм	3–5 полей, на спине	38,5 Гр/10 фракций	1,5+1 см	–	10	0	0	?	?	?	100	0
Университет Нью-Йорка (Formenti et al 2002, 2004) [36, 37]	47	<2	Нет	Нет	Не менее 2 мм	2 поля, на животе	30 Гр/6 фракций/10 дней	1,5–2 см +7 мм	–	18	0	0	?	?	?	100	Не сообщается
Маммосайт																	
FDA (Keisch et al, 2003) [54]	43	<2	Нет	Нет	Не менее 2 мм	HDR	34 Гр/10 фракций	1 см	–	48	–	–	–	–	–	80	Инфекция 4,7
Breast Care Center of the Southwest (Zannis et al, 2003) [55]	21	<3	Нет	Нет	негатив	HDR	34 Гр/10 фракций	1 см	–	?	0	0	?	?		Не сообщается	Не сообщается
Tufts/Virginia Commonwealth University/ New England Medical Center (Shah 2004), [56]	28	10	Нет	Нет	Не менее 2 мм	HDR	34 Гр/10 фракций	1 см	–	19	0	0	?	?	?	93	Не сообщается
St. Vincent's (Richards et al, 2004) [57]	32	<5	Нет	Нет	Не менее 2 мм	HDR	34 Гр/10 фракций	1 см	–	11	0	0	?	?	?	86	Инфекция 16
Rush (Dowlatzhani et al, 2004), [58]	112	<5	Нет	Нет	Не менее 2 мм	HDR	34 Гр/10 фракций	1 см	–	6	0	0	?	?	?	80	Инфекция 6

передней грудной стенке, дозную нагрузку на них; современные планирующие системы вычисляют степень гомогенности имплантата, на основании которой можно оценить вероятность поздних лучевых повреждений. Однако объем РТВ (мишени облучения), а, следовательно, объем имплантата, определяется субъективно. Анализ проведенных исследований выявил различия не только в методах установки интрастатов, но и в способах определения мишени облучения. Одни используют для этого хирургические клипсы, другие заполняют постлампэктомическую полость контрастным веществом. Размер отступа от границ полости также варьирует от 1 до 3 см. Все это приводит к трудностям в стандартизации объемов облучения и дозиметрических характеристик имплантата: в частности, средний объем референсной изодозы варьирует от 50 до 160 см³ при одних и тех же стадиях процесса; соответствующим образом варьирует и частота и тяжесть фиброзов клетчатки.

Вышеописанные обстоятельства привели к тому, что метод внутритканевой мультикатетерной брахитерапии был отнесен к технически сложным. В част-

ности, в Америке и Канаде значительно большую популярность среди врачей и пациентов приобрел технически простой маммосайт, разработанный в США в начале XXI века. Однако эта технология имеет свои недостатки, которые подробно описаны выше, в первую очередь, малый объем облучения и недостаточную возможность адаптации к ложу опухоли; кроме того, немаловажным фактором является высокая цена аппликатора, резко ограничивающая его распространение в Европе.

6. Заключение

Мы полагаем, что гибкость мультикатетерной брахитерапии, возможность адаптировать облучаемый объем к мишени облучения, а не наоборот, накопленный клинический опыт и оптимистические результаты последних исследований дают основание для продолжения работы в этом направлении. В частности, в нашей клинике внедрена в практику мультикатетерная брахитерапия с интраоперационным внедрением интрастатов. Последнее позволяет максимально эффективно контролировать соответствие ложа опухоли и геометрии имплантата. Отсут-

Таблица 3

УЧО: современный Европейский опыт

Клиника	Количество наблюдений	Размер опухоли, см	Метастазы в лимфоузлы	Распространенный внутрипротоковый компонент	Край резекции	Вариант лечения	Схема фракционирования	Отступ РТВ от краев резекции, см	Среднее количество интрастатов	Срок наблюдения, мес	Местные рецидивы, %	Из них в других квадрантах, %	Рецидивы в регион лимфоузлов, %	Отдаленные метастазы, %	Общая выживаемость, %	Косметические результаты, %	Осложнения 3/4 степени, %
Мультикатетерная брахитерапия																	
Ninewells Hospital, (Samuel et al, 1999) [59]	11	≤2	Нет	Не сообщается	10 – негатив; 1 – позитив	LDR	46–55 Гр	?	?	67	0	0	?	?	100	91	Абсцесс
Nio, Budapest I, (Polgar et al, 2004, 2005a) [60,61]	45	≤2	Да	Нет	Негатив	HDR	4,33 Гр×7 или 5,2 Гр×7	1–2	?	100	6,7	6,7	?	?	93 – 7 лет	84,4	26,7
Nio, Budapest II, (Polgar et al, 2002, 2005a) [62, 61]	86	≤2	Да	Нет	Негатив	HDR	5,2 Гр×7	1–2	?	60	4,6	2,3	?	?		86	25
Nio, Budapest II, (Polgar et al, 2002, 2005a) [62, 61]	40	≤2	Да	Нет	Негатив	Электрон буст	2 Гр × 25	?	–	60	5,0	2,5	?	?		71	23
Orebro Medical Centre (Johansson et al, 2002, Polgar et al, 2005) [63, 61]	49	≤5	Да	Нет	Негатив	PDR	50 Гр×0,83	3	?	55	4	2	?	?	?	Не сообщается	Не сообщается
Germany-Austria (Ott et al 2004, Strnad et al, 2004c) [64, 65]	274	≤3	Да	Нет	Отступ не менее 2 мм	PDR/HDR	4 Гр × 8 0,6 Гр×83	2–3	13	31	0,7	0,35	?	?	?	94	Оценка по категории
Mammosite, Niehoff et al, 2005d [66]	87	≤2	?	Нет	Не менее 5 мм	HDR	3,4 Гр×10	1	–	12	0	0	?	?	?		

Примечание:

PDR – мощность дозы импульсного облучения

ствии данных планового морфологического исследования на момент внедрения интрастатов компенсируется, во-первых, тщательным обследованием на предоперационном этапе, включающим морфологическую верификацию процесса, УЗИ, маммографию и МРТ с в/в контрастированием (для исключения мультицентричности зачатков опухоли), а во вторых, таким построением курса лучевой терапии, которое исключает подведение СОД более 16 Гр на момент получения результатов плановой гистологии. При получении патоморфологических данных, исключающих проведение УЧО данной пациентке, интрастаты изымаются на СОД 16 Гр, подведенная доза учитывается в качестве буста на ложе опухоли, и пациентке проводится дистанционная лучевая терапия. В настоящий момент идет набор материала. Оценка онкологических и косметических результатов пока преждевременна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Orton C.G.* Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. // *Lancet*, 2000, **355**, P. 1757–1770.
2. *Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al.* Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. // *N. Eng. J. Med.*, 2002, **347**, P. 1233–1241.
3. *Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. // *Ann. Oncol.*, 2001, **12**, P. 997–1003.
4. *Vihn-Hung V., Verschraegen C.* Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004, **96**, P. 115–121.
5. *Buchholz T.A.* Partial breast irradiation: is it ready for prime time? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **57**, No. 5, P. 1214–1216.
6. *Fisher B., Bryant J., Dignam J.J. et al.* National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. // *J. Clin. Oncol.*, 2002, **20**, P. 4141–4149.
7. *Athas W.F., Adams-Cameron M., Hunt W.C. et al.* Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, **92**, P. 269–271.
8. *Du X., Freeman J.L., Freeman D.H. et al.* Temporal and regional variation in the use of breast-conserving surgery and radiotherapy for older women with early stage breast cancer from 1983 to 1995. // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med.*, 1999, **54**, P. 474–478.
9. *Hebert-Croteau N., Brisson J., Latreille J. et al.* Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. // *Cancer*, 1999, **85**, P. 1104–1113.
10. *Farrow D.C., Hunt W.C., Samet J.M.* Geographic variation in the treatment of localized breast cancer. // *N. Engl. Med.*, 1992, **326**, P. 1097–1101.
11. *Nattinger A.B., Hoffmann R.G., Kneusel R.T. et al.* Relation between appropriateness of primary therapy for early stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. // *Lancet*, 2000, **356**, P. 1148–1153.
12. *Bentzen S.M., Turesson I., Thames H.D. et al.* Fractionation sensitivity and latency of teleangiectasia after postmastectomy radiotherapy: a graded-response analysis. // *Radiother. Oncol.*, 1990, **18**, P. 95–106.
13. *Whelan T., McKenzie R., Julian J. et al.* Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with node-negative breast cancer. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, **94**, P. 1143–1150.
14. *Bedrosian I., Mick R., Orel S.G. et al.* Changes in surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. // *Cancer*, 2003, **98**, P. 468–473.
15. *Bluemke D., Gatsonis C.A., Chen M.H. et al.* Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. // *JAMA*, 2004, **292**, No. 22, P. 2735–2742.
16. *Holland R., Veling S.H., Mravunac M. et al.* Histologic multifocality of Tis, T₁₋₂ breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. // *Cancer*, 1985, **56**, P. 979–990.
17. *Vaidya J.S., Vyas J.J., Chinoy R.F., Merchant N. et al.* Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. // *Brit. J. Cancer*, 1996, **74**, P. 820–824.
18. *Faverly D., Holland R., Burgers L.* An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.*, 1992, **421**, P. 115–119.
19. *Faverly D.R., Burgers L., Bult P. et al.* Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma *in situ*: clinical implications. // *Semin. Diagn. Pathol.*, 1994, **11**, P. 193–198.
20. *Imamura H., Haga S., Shimizu T. et al.* Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. // *Breast Cancer Res. Treat.*, 2000, **62**, P. 177–184.
21. *Ohtake T., Abe R., Kimijima I. et al.* Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conservative surgery. Computer graphic three-

- dimensional reconstruction of the mammary duct-lobular systems. // *Cancer*, 1995, **76**, P. 32–45.
22. *Nielsen M., Thomsen J.L., Primdahl S. et al.* Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. // *Brit. J. Cancer*, 1987, **56**, P. 814–819.
 23. *Clark R.M., McCulloch P.B., Levine M.N. et al.* Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992, **84**, P. 683–689.
 24. *Fisher B., Anderson S.* Conservative surgery for the management of invasive and non-invasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. // *World J. Surg.*, 1994, **18**, P. 63–69.
 25. *Holli K., Saaristo R., Isola J. et al.* Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. // *Brit. J. Cancer*, 2001, **84**, P. 164–169.
 26. *Morrow M.* Rational local therapy for breast cancer. // *N. Engl. Med.*, 2002, **347**, P. 1270–1271.
 27. *Silverstein M.J.* Current management of noninvasive (*in situ*) breast cancer. // *Adv. Surg.*, 2000, **34**, P. 17–41.
 28. *Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al.* The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast cancer. // *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2002, **28**, P. 447–454.
 29. *Vaidya J.S., Tobias J.S., Baum M. et al.* Intraoperative radiotherapy for breast cancer. // *Lancet Oncol.*, 2004, **5**, P. 165–173.
 30. *Veronesi U., Orecchia R., Lumi A. et al.* A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. // *Eur. J. Cancer*, 2001, **37**, P. 2178–2183.
 31. *Mayer A., Nemeskeri C.* Forms of radiotherapy complementing operations of reduced radicality for early cancer of the breast (prospective clinical study). // *Magyar Sebeszet*, 1993, **46**, P. 65–68.
 32. *Fentiman I.S., Poole C., Tong P.J. et al.* Iridium implant treatment without external radiotherapy for operable breast cancer: a pilot study. // *Eur. J. Cancer*, 1991, **27**, P. 447–450.
 33. *Fentiman I.S., Poole C., Tong P.J. et al.* Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. // *Eur. J. Cancer*, 1996, **32A**, P. 608–611.
 34. *Shan N.M., Tenenholz T., Arthur D. et al.* Mammosite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: factors that affect toxicity and cosmetics. // *Cancer*, 2004, **101**, No. 4, P. 727–734.
 35. *Jozsef G., Luxton G., Formenti S.C.* Application of radiosurgery principles to a target in the breast: a dosimetric study. // *Med. Phys.*, 2000, **27**, P. 891–899.
 36. *Formenti S.C., Rosenstein B., Skinner K.A., Jozsef G.* T₁ stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to the tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients – pilot feasibility study. // *Radiology*, 2002, **222**, P. 171–178.
 37. *Formenti S.C., Truong M.T., Goldsberg J.D. et al.* Proton accelerated partial breast irradiation after breast conserving surgery: preliminary clinical results and dose–volume histogram analysis. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **60**, P. 493–504.
 38. *Vicini F.A., Kestin L., Chen P. et al.* Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, **95**, No. 16, P. 1205–1210.
 39. *Vicini F.A., Remouchamps V., Wallace M. et al.* Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **57**, P. 1247–1253.
 40. *Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al.* Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. // *Ann. Surg.*, 2005, **242**, P. 101–106.
 41. *Ribeiro G.G., Magee B., Swindell R. et al.* The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. // *Clin. Oncol.*, 1993, **5**, P. 278–283.
 42. *Poti Z., Nemeskeri C., Fekershaszy A. et al.* Partial breast irradiation with interstitial Cobalt (60) brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity: evidence based on 12-year follow-up of 70 patients. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **58**, P. 1022–1033.
 43. *Cionini L., Marzano S., Pacini P. et al.* Iridium implant of the surgical bed as the sole radiotherapeutic treatment after conservative surgery for the breast cancer. // *Radiother. Oncol.*, 1995, **35**, Suppl. I, P. S1.
 44. *Clarke D.H., Vicini F., Jacobs H. et al.* High dose rate brachytherapy for breast cancer. // In: “High dose rate brachytherapy: a textbook.” *Nag S. (ed.)* – New York: Futura Publishing Comp., 1994, P. 321–329.
 45. *King T.A., Bolton J.S., Kuske R.R. et al.* Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T (is,1,2) breast cancer. // *Amer. J. Surg.*, 2000, **180**, No. 4, P. 299–304.
 46. *Wazer D.E., Lowther D., Boyle T. et al.* Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **50**, No. 1, P. 107–111.

47. Wazer D.E., Berle L., Graham R. et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T₁/T₂ breast cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, **53**, No. 4, P. 889–897.
48. Krishnan L., Jewell W.R., Tawfik O.W. et al. Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in selected group of patients with stage I breast cancer. // *Breast J.*, 2001, **7**, No. 2, P. 91–96.
49. Arthur D.W., Winter K., Kuske R.R. et al. A Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **72**, No. 2, P. 467–73.
50. Arthur D.W., Koo D., Zwicker R.D. et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **56**, No. 3, P. 681–689.
51. Das R.K., Patel R., Shah H. et al. 3D CT-based high-dose-rate breast brachytherapy implants: treatment planning and quality assurance. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **59**, No. 4, P. 1224–1228.
52. Patel R., Ringwala S., Shah H., Das R. Multi-catheter breast brachytherapy following lumpectomy in select early stage Breast cancer patients: the University of Wisconsin experience. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, **63**, Suppl. I, P. S7–S8.
53. Lawenda B.D., Taghian A.G., Kachnic L.A. et al. Dose-volume analysis of radiotherapy for T₁N₀ invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose interstitial implant. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **56**, No. 3, P. 671–680.
54. Keisch M., Vicini F., Kuske R.R. et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **55**, No. 2, P. 289–293.
55. Zannis V.J., Walker L.C., Barclay-White B. et al. Postoperative ultrasound-guided percutaneous placement of a new breast brachytherapy balloon catheter. // *Amer. J. Surg.*, 2003, **186**, No. 4, P. 383–385.
56. Shah N.M., Tenenholz T., Arthur D. et al. MammoSite and interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: factors that affect toxicity and cosmesis. // *Cancer*, 2004, **101**, No. 4, P. 727–34.
57. Richards G.M., Berson A.M., Rescigno J. et al. Acute toxicity of high-dose-rate intracavitary brachytherapy with the MammoSite applicator in patients with early-stage breast cancer. // *Ann. Surg. Oncol.*, 2004, **11**, No. 8, P. 739–746.
58. Dowlatshani K., Snider H.C., Gittleman M.A. et al. Early experience with balloon brachytherapy for breast cancer. // *Arch. Surg.*, 2004, **139**, No. 6, P.603–607.
59. Samuel L.M., Dewar J.A., Preece P.E. et al. A pilot study of radical radiotherapy using a perioperative implant following wide local excision for carcinoma of the breast. // *Breast*, 1999, **8**, P. 95–97.
60. Polgár C., Major T., Fodor J. et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **60**, No. 4, P. 1173–81.
61. Polgár C., Strnad V., Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2005, **15**, P. 116–122.
62. Polgár C., Sulyok Z., Fodor J. et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T₁ breast cancer: five-year results of a phase I–II study and initial findings of a randomized phase III trial. // *J. Surg. Oncol.*, 2002, **80**, P. 121–128.
63. Johansson B., Karlsson L., Liljegren G. et al. PDR brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery of T₁-T₂ breast cancer. // In: “Program and Abstracts, 10th Nucletron Internat. Brachytherapy Conf.”, Madrid, 2002, P. 127.
64. Ott O.J., Potter R., Hammer J. et al. Accelerated partial breast irradiation with Iridium-192 multicatheter PDR/HDR brachytherapy. Preliminary results of the German-Austrian multicenter trial. // *Strahlenther. Oncol.*, 2004, **180**, P. 642–649.
65. Strnad V., Ott O.J., Potter R. et al. Interstitial brachytherapy alone after breast conserving surgery: interim results of a German-Austrian multicenter phase II trial. // *Brachytherapy*, 2004, **3**, P. 115–119.
66. Niehoff P., Kovacs G., Polgar C. et al. Feasibility of a new applicator system for interstitial brachytherapy of breast cancer. // *Radiother. Oncol.*, 2003, **67**, Suppl I, P. S13.

Поступила 13.07.2010

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ХРОНИЧЕСКОЕ РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ: ЭФФЕКТЫ МАЛЫХ ДОЗ»

International Conference on Chronic Radiation Exposure: Low Dose Effects

9–11 ноября в Челябинске на базе Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства РФ и Челябинской государственной медицинской академии состоялась очередная, четвертая международная конференция «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз».

Партнерами конференции являлись: Европейская комиссия, Международная комиссия по радиационной защите, Научный комитет ООН по действию атомной радиации, Министерство энергетики США и Всемирная организация здравоохранения. Тезисы конференции на русском и английском языках были своевременно опубликованы и вручены всем участникам.

Кратко ознакомим читателей журнала с этой очень интересной и хорошо организованной конференцией, собравшей около 300 участников, в том числе 42 ученых из десяти зарубежных стран.

Конференция была построена в виде одного пленарного и нескольких следовавших друг за другом секционных заседаний. Это создавало возможность участникам выслушать в полном объеме все представленные в устном изложении доклады, а также ознакомиться с материалами, размещенными на стендах в соответствии с тематикой отдельных секций.

Кроме того, ведущими специалистами было прочтено несколько интересных лекций, посвященных таким актуальным проблемам, как атрибуция радиационного риска, возможности и итоги метаанализа, данные посмертных морфологических исследований жертв атомной бомбардировки, критерии и методология оценки неопределенности уровней доз.

Последовательность формирования пленарных заседаний и секций и количество докладов на каждом из них приводится ниже:

Разделы работы:

Пленарные и секционные заседания.

1. Радиобиология малых доз — 16 докладов.
2. Радиационная медицина — 27 докладов.
3. Отдаленные соматические эффекты облучения — 25 докладов.
4. Наследственные эффекты облучения — 6 докладов.
5. Социально-психологические аспекты радиационного воздействия — 14 докладов.
6. Возможности ретроспективной дозиметрии. Оценка неопределенности доз — 23 доклада.

7. Биологическая дозиметрия и биомаркеры — 11 докладов.

8. Эффекты действия на биоту и экосистемы — 26 докладов.

Пленарное заседание было посвящено характеристике основных контингентов и регионов Южного Урала, вовлеченных в радиационные ситуации. Эти обобщения были сделаны в основном руководителями совместных международных программ, которые осуществляются на Южном Урале последние 20 лет с участием ученых США, Европы и других стран. Эти обобщения характеризовали сложившуюся к настоящему времени радиационную ситуацию, которая как для персонала ПО «Маяк», так и для населения, проживающего в районах выбросов радиоактивных веществ, отвечает понятию хронических эффектов облучения и низких уровней доз.

Основная доля суммарных доз облучения была получена ограниченным контингентом ПО «Маяк», начинавшим свою работу в первые годы его становления. Подобная неравномерность распределения суммарной дозы во времени типична и для населения, проживавшего в зоне сверхрегламентных выбросов ПО «Маяк» 1949–1952 гг., в зоне ВУРСа в 1957 г., а также ветрового сброса с промышленного озера Карачай. Это позволяет дифференцировать когорты лиц, причастных к различным этапам формирования суммарной дозы. Вместе с тем, особо дискутировался вопрос о возможности объединения различных когорт с целью повышения статистической надежности выявляемых различий. Очень сложным оставался и вопрос формирования адекватного для каждой из этих когорт групп контроля.

Общим представлением явилось наличие четко выраженных пороговых эффектов, вызванных облучением: острая и хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) у персонала ПО «Маяк», наличие немногих верифицированных случаев ХЛБ у лиц, проживавших в верховьях реки Течи с интенсивным природопользованием.

Уровни доз у остальных контингентов, включая жителей поселка Муслюмово, не превышали суммарно 0,5 Зв; таким образом, речь могла идти только об исследовании многофакторных стохастических эффектов и определении вклада тех или иных факторов риска в воздействие радиации.

В этом отношении некоторые доклады являлись весьма строгими, с тщательным анализом совокупности таких факторов, как: состояние здоровья пер-

сонала Сибирского химического комбината и ближайшего к нему ЗАТО, здоровье населения приречной зоны при динамическом наблюдении с четкой дифференциацией наблюдений по реальным уровням доз от загрязнения речной системы и территории региона плановыми и аварийными выбросами ПО «Маяк», в том числе постоянно дискутируемой судьбы населения поселка Муслумово.

В то же время в ряде работ источником ошибок в интерпретации данных эпидемиологических исследований явилась завышенная оценка клинической значимости сдвигов, выявленных в отдаленные сроки при использовании впервые специальных и параклинических исследований у пожилых лиц.

К сожалению, на конференции явно недостаточно внимания было уделено особой значимости систематического адекватного информационного обеспечения различных контингентов населения. Это особенно важно в отношении радиационного фактора, поскольку в организме человека нет специфической рецепции для восприятия и количественной оценки действия радиации. Единственным источником является далеко не всегда адекватные высказывания, слепо воспринимаемые как источник сведений об опасности. Примеры такого восприятия были представлены на секции по социально-психологическим эффектам аварии, касающимся, как правило, существенно больших контингентов, чем число лиц, подвергавшихся облучению и, тем более, заболевших лучевой болезнью. Социально-психологические и экономические последствия вовлечения в радиационный инцидент очень велики. Это относится не только к населению Южного Урала, но и к другим группам лиц при авариях в Мексике, Бразилии, к лицам, испытавшим действие бомбардировки на Маршалловых островах, в Японии, а также к вовлеченным в аварию на ЧАЭС.

Совершенно очевидной становится с годами значимость социально-экономических последствий радиационных аварий для регионов в целом и для отдельных групп людей. Подавляющее большинство из них нуждается в социально-экономической реабилитации, расширении возможностей производства продукции, обустройстве рабочих мест, возможности трудовой деятельности. При этом не следует забывать и о существовании лиц с патерналистскими устремлениями и отсутствием должной социальной и трудовой мотивации.

Чрезвычайно интересным и перспективным представляется поиск молекулярно-генетических маркеров облучения и тех или иных патологических состояний соответственно пространственно-временному

распределению дозы. Эти весьма перспективные исследования позволяют более обоснованно формировать ограниченные группы риска, которые учитывали бы не только величину дозы и ее мощность, но и выделяли бы лиц, чья структурная молекулярно-генетическая характеристика делала бы более реальным возникновение у них стохастических эффектов облучения. Ведь совершенно очевидно, что превышение частоты различных патологических состояний реализуется лишь у небольшой части лиц, облучавшихся даже в больших дозах. Таким образом, определить индивидуальную принадлежность эффектов к действию радиации при относительно небольших дозах не представлялось возможным. Это, естественно, затрудняет экспертные решения о связи патологических состояний с действием радиации, особенно в отдаленные сроки после облучения и при низком уровне доз. Избирательность реализации эффектов у лиц определенного возраста и пола (рак щитовидной железы у лиц, бывших детьми в момент экспозиции радиоактивным йодом, рак молочной железы у молодых женщин, облучавшихся в активном репродуктивном возрасте и др.) и ранее обращала на себя внимание. Например, все более очевидно прослеживается связь с определенным гистогенетическим типом опухолей легкого при облучении плутонием. Таким образом, то, что это современное направление медицинской науки так активно используется в современной радиационной медицине, следует всячески приветствовать.

При обсуждении работ, которое, к сожалению, было ограничено временными рамками, обращалось внимание на необходимость строгой рубрикации когорт, учитывающей их особенности. Простое сложение разнородных групп в поисках достоверного отличия нельзя считать правильным.

Следует ускорить опубликование в журналах соответствующего профиля в полном объеме основных и наиболее значимых докладов данной конференции, представляющей собой весьма значимую веху в истории радиационной медицины и являющейся примером продуманной организации столь сложного и многоаспектного совещания.

В заключение считаю необходимым обратить внимание, что в настоящее время радиационная медицина благодаря уникальным многолетним исследованиям людей вносит и огромный вклад в различные разделы медицинской науки в целом (эмбриогенез, канцерогенез, развитие наиболее социально-значимых заболеваний, возрастная инволюция и старение).

А.К. Гуськова

И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова

**ДИАГНОСТИКА ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ
КОСТНОГО МОЗГА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
МЕТОДОМ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ**

I.P. Aslanidis, O.V. Mukhortova, I.V. Shurupova

PET Diagnostic of Disseminate Bone Marrow Affection in Breast Cancer

РЕФЕРАТ

У больной раком молочной железы через три года после комплексного радикального лечения выявлено стойкое повышение уровня маркера СА15.3 до 102,0 Е/мл. Детальное обследование не выявило признаков прогрессирования заболевания. При позитронно-эмиссионной томографии диагностировано генерализованное поражение костного мозга.

Ключевые слова: рак молочной железы, поражение костного мозга, позитронно-эмиссионная томография, ¹⁸F-ФДГ, ¹⁸F-фторид

ABSTRACT

Permanent increase of CA15.3 level to 102.0 E/ml was found in breast cancer patient in 3 years after radical treatment. Extensive examination did not reveal the signs of disease progression. PET diagnostic showed disseminate bone marrow affection.

Key words: breast cancer, bone marrow affection, positron emission tomography, ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-fluorid

Появление новых методов диагностики открывает перспективы выявления разнообразных изменений, протекающих без клинических проявлений, однако имеющих важное значение для проведения адекватного лечения.

Приводим случай генерализованного поражения костного мозга при раке молочной железы (РМЖ).

У больной П. 52 лет через три года после комплексного радикального лечения рака молочной железы T₂N₁M₀, стадия IIb, выявлено стойкое повышение уровня маркера СА15.3 – в течение четырех месяцев значение онкомаркера возросло с 14,2 Е/мл до 102,0 Е/мл. Детальное обследование, включавшее маммографию, ультразвуковое исследование мягких тканей грудной клетки, зон регионарного метастазирования, брюшной полости и таза, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, РКТ грудного и поясничного отделов позвоночника, а также остеосцинтиграфию, не выявило признаков прогрессирования РМЖ.

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ), выполненной в режиме исследования всего тела, включавшем обследование от мочки уха до верхней трети бедра, было обнаружено: диффузно повышенное накопление препарата в костях скелета с наличием множественных патологических очагов гиперметаболической активности в костях плечевого пояса, верхних конечностей, грудной клетки, в шейном и грудном отделах позвоночника, в костях таза и проксимальных диафизах бедренных костей с обеих сторон. Массивные очаги поражения определялись в го-

ловках плечевых костей с обеих сторон, в левой лопатке, рукоятке и мечевидном отростке грудины, в поясничных позвонках, в костях правой половины таза (рис. 1).

Учитывая расхождение результатов ПЭТ и остеосцинтиграфии, свидетельствующих, с одной стороны о субтотальном поражении скелета, с другой – об отсутствии деструктивных изменений, было решено дополнительно выполнить ПЭТ скелета с ¹⁸F-фторидом. При ПЭТ с ¹⁸F-фторидом было выявлено диффузно повышенное накопление препарата в костях свода черепа, однако данных об очаговом поражении скелета также получено не было.

Отметим, что указанные обследования (РКТ позвоночника, остеосцинтиграфия, ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, ПЭТ скелета с ¹⁸F-фторидом) были проведены в короткие сроки – интервал между первым и последним исследованиями составил 7 дней.

Отсутствие деструктивных изменений в скелете при РКТ позвоночника, остеосцинтиграфии и при ПЭТ с ¹⁸F-фторидом в сочетании с множественными и массивными очагами поражения, диагностированными при ПЭТ в ¹⁸F-ФДГ, свидетельствовало о наличии генерализованного поражения костного мозга.

При РМЖ, как и при злокачественных опухолях другой локализации, диагностика отдаленных метастазов, а также оценка их локализации и количества имеет принципиальное значение для выбора лечения. В доступной литературе мы не нашли описания случаев выявления изолированного генерализованного поражения костного мозга у больных РМЖ. Вероятнее всего, такие случаи не являются редкостью и широкое клиническое использование современных

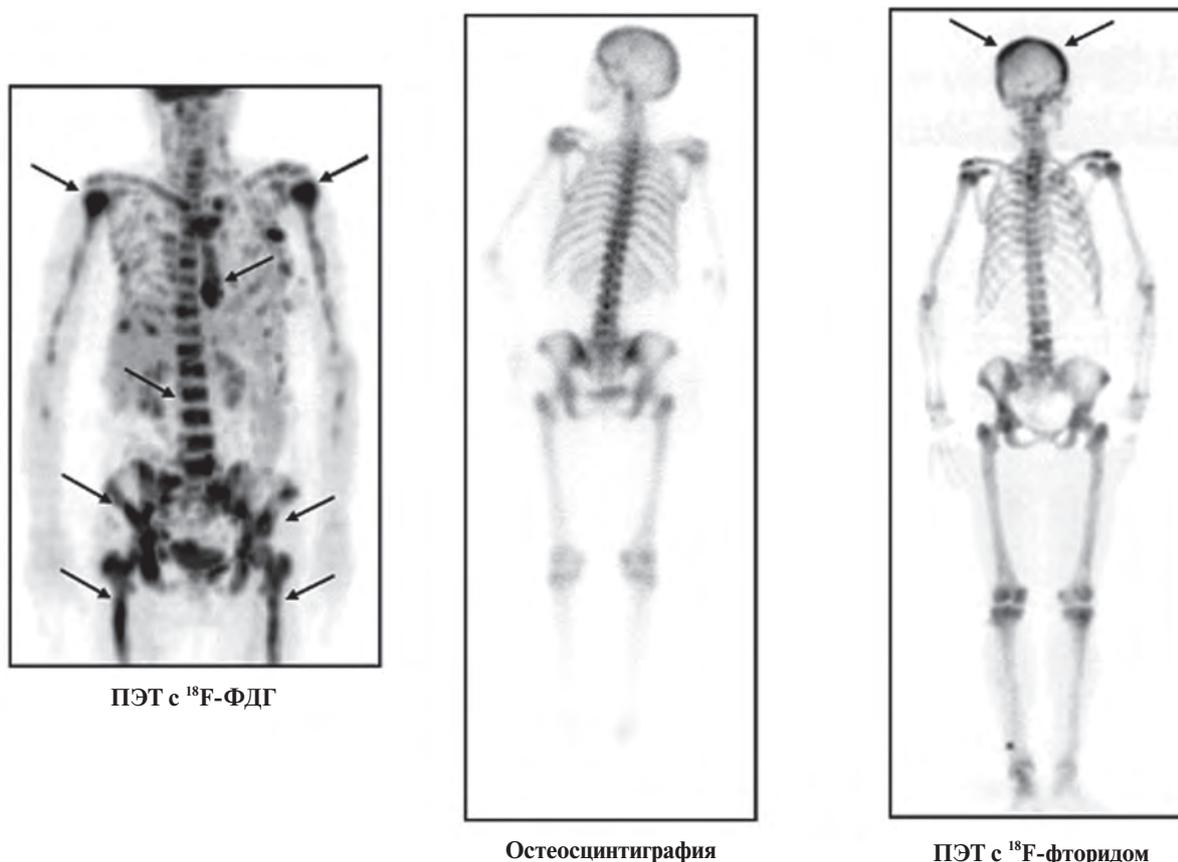


Рис. 1. У больной раком молочной железы через три года после комплексного радикального лечения выявлено стойкое повышение уровня онкомаркера СА15.3 до 102,0 Е/мл. Детальное обследование не выявило признаков прогрессирования РМЖ. При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ на фоне диффузно высокого накопления препарата в проекции различных отделов скелета диагностированы множественные очаги поражения (указаны стрелками). Отсутствие очагов деструкции в костях при остеосцинтиграфии и ПЭТ скелета с ^{18}F -фторидом (выявлено диффузно повышенное накопление препарата в костях свода черепа – указано стрелками) свидетельствует об изолированном генерализованном поражении костного мозга

методов диагностики, позволяющих визуализировать поражение костного мозга, позволит судить об их частоте.

В большинстве случаев диагностика поражения костного мозга у онкологических больных основывается на результатах трепанобиопсии костного мозга, МРТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

Трепанобиопсия костного мозга при выполнении процедуры из типичного места – крыла подвздошной кости – позволяет диагностировать в основном диффузный тип поражения [1]. При МРТ с высокой точностью диагностируются и очаговый, и диффузный типы поражения костного мозга. Однако исследование при МРТ определенных анатомических областей (чаще всего одной или двух, реже – трех) ограничивает возможность точной оценки распространенности опухолевого процесса [2].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является высокоинформативным методом диагностики поражения костного мозга, который позволяет не только точно выявить поражение костного мозга, но и определить распространенность

опухолевого процесса. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки состояния костного мозга у больных лимфомой Ходжкина и агрессивными типами неходжкинских лимфом [3]. Метод позволяет выявить как очаговый, так и диффузный типы поражения костного мозга. По данным мета-аналитического исследования средняя специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике поражения костного мозга у больных злокачественными лимфомами составила 91 % [4].

У больных РМЖ при обсуждении вопроса о ПЭТ-диагностике отдаленных метастазов также упоминается возможность диагностики поражения костного мозга [5, 6]. Точность диагностики поражения костного мозга при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных РМЖ, вероятнее всего, будет определяться соотношением размеров очага поражения и разрешающей способности используемого ПЭТ-сканера, а также гликолитической активностью опухоли, т.е. теми же факторами, которые влияют на точность ПЭТ-диаг-

ности РМЖ [6, 7]. Причем интенсивность гликолиза в опухолевом очаге, которая, как известно, пропорциональна интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ, вероятно, будет иметь определяющее значение, как и в случаях выявления костных метастазов при ПЭТ у больных РМЖ.

Вопрос диагностики костных метастазов в настоящее время активно дискутируется в научной литературе. До недавнего времени золотым стандартом диагностики костных метастазов считалась остеосцинтиграфия. Общеизвестно, что остеосцинтиграфия является высокочувствительным методом выявления костной деструкции. Появление возможности проведения исследования в томографическом режиме вместо планарного существенно повысило чувствительность остеосцинтиграфии. Метод позволяет не только определить степень распространения метастатического процесса в скелете, но и диагностировать метастазы значительно раньше, чем при применении рентгенологических исследований [8]. Однако использование для этих целей МРТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выявило низкую чувствительность остеосцинтиграфии в диагностике метастазов литического типа, а также метастазов, имеющих костномозговую локализацию и не сопровождающихся деструкцией компактного слоя кости [9, 10].

Результаты ряда исследований показали, что при остеосцинтиграфии диагностируются в основном костные метастазы остеобластического типа, тогда как при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ – метастазы остеолитического типа. Последующие исследования позволили предположить, что метастазы остеолитического типа имеют более важное клиническое значение, т.к. свидетельствуют об агрессивном течении РМЖ и определяют худший прогноз заболевания [11]. В настоящее время ведущие специалисты в этой области полагают, что оба метода имеют взаимодополняющее значение и должны использоваться параллельно, т.к. позволяют выявить подгруппы больных с различными типами поражения скелета и различным прогнозом течения заболевания [11, 12]. Кроме того, использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет на ранних этапах оценить эффективность лечения костных метастазов, что, как известно, весьма проблематично при применении других методов диагностики, включая остеосцинтиграфию [2, 11].

Обсуждая вопрос диагностики метастатического поражения скелета, нельзя не упомянуть ПЭТ с ^{18}F -фторидом, которая также использовалась в приведенном клиническом случае. Результаты единичных исследований свидетельствуют, что ПЭТ с ^{18}F -фторидом имеет определенные преимущества в диагностике метастазов в скелет [13]. ^{18}F -фторид является остеотропным препаратом, фармакокинетика которого аналогична фармакокинетике бисфосфо-

натов, используемых для остеосцинтиграфии, но имеющим значительно более высокий показатель клиренса, за счет чего достигается оптимальное соотношение очага к фону и четкая визуализация патологического очага на диагностическом изображении. Кроме того, высокую точность диагностики обеспечивает возможность получения позитронно-эмиссионного томографического изображения, а не планарного, как при рутинном выполнении остеосцинтиграфии. Опыт, накопленный в нашем центре, совпадает с мнением других исследователей и свидетельствует, что преимущества фармакокинетики ^{18}F -фторида по сравнению с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом в сочетании с техническими преимуществами ПЭТ перед скинтиграфией, делает использование ПЭТ с ^{18}F -фторидом в онкологической практике многообещающим.

Однако следует отметить, что оба метода – и остеосцинтиграфия, и ПЭТ с ^{18}F -фторидом – имеют низкую специфичность в диагностике метастатического поражения, что в ряде случаев вызывает необходимость проведения дополнительных исследований (РКТ, МРТ), позволяющих дифференцировать доброкачественные обменно-дегенеративные изменения и злокачественные деструктивные процессы. В этом отношении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ опережает и остеосцинтиграфию, и ПЭТ с ^{18}F -фторидом [13, 14]. В исследовании M. Ohta с соавторами были получены одинаковые значения чувствительности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и остеосцинтиграфии в диагностике метастазов в скелет у больных РМЖ – 78 %, тогда как по специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ превосходила остеосцинтиграфию – выявленные показатели составили 98 % и 81 % соответственно [14].

Приведенный клинический случай подтверждает, что у больных РМЖ негативные результаты остеосцинтиграфии не исключают наличия не только остеолитических костных метастазов, но и изолированного поражения костного мозга. Заметим, что в большинстве случаев отсутствие анатомических ориентиров на диагностическом изображении при ПЭТ не позволяет однозначно дифференцировать поражение костного мозга и кортикального слоя кости. В данном случае только использование других методов диагностики, исключивших поражение костей, позволило идентифицировать изолированное поражение костного мозга.

Таким образом, приведенный клинический случай подтверждает широкие возможности использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при РМЖ и демонстрирует целесообразность применения метода у больных с подозрением на прогрессирование РМЖ, особенно при негативных результатах традиционных диагностических обследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang J., Weiss L.M., Chang K.L. et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. // *Cancer*, 2002, **94**, P. 1522–1531.
2. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. // *J. Nucl. Med.*, 2005, **46**, P. 1356–1367.
3. Jhanwar Y.S., Straus D.J. The role of PET in lymphoma. // *J. Nucl. Med.*, 2006, **47**, P. 1326–1334
4. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. ¹⁸F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. // *J. Nucl. Med.*, 2005, **46**, P. 958–963.
5. Schilling K., Conti P., Adler L., Tafra L. The role of positron emission mammography in breast cancer imaging and management. // *Appl. Radiol.*, 2008, **37**, No. 4, P. 26–36.
6. Eubank W.B., Mankoff D.A. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. // *Semin. Nucl. Med.*, 2005, **35**, P. 84–99.
7. Bos R., van Der Hoeven J.J., van Der Wall E. et al. Biologic correlates of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. // *J. Clin. Oncol.*, 2002, **20**, P. 379–387.
8. Kataja V., Castiglione M. On behalf of the ESMO guidelines working group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann. of Oncol.*, 2009, **20**, Suppl. 4, P. iv10–iv14.
9. Nakai T., Okuyama C., Kubota T. et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2005, **32**, P. 1253–1258.
10. Fogelman I., Cook G., Israel O. et al. Positron emission tomography and bone metastases. // *Semin. Nucl. Med.*, 2005, **35**, P. 135–142.
11. Cook G.J.R. Skeletal metastases: what is the future role for nuclear medicine? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, **36**, P. 1803–1806.
12. Lucignani G. Bone and marrow imaging: do we know what we see and do we see what we want to know? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, **34**, P. 1123–1126.
13. Schirrmester H., Glatting G., Hetzel J. et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and [¹⁸F]-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2001, **42**, P. 1800–1804.
14. Ohta M., Tokuda Y., Suzuki Y. et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: Comparison with ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy. // *Nucl. Med. Commun.*, 2001, **22**, P. 875–879.

Поступила 27.12.2010

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.Ю. ЛИШМАНОВА



Исполняется 60 лет члену-корреспонденту РАМН, профессору Юрию Борисовичу Лишманову, известному ученому-радиологу, заместителю директора НИИ кардиологии СО РАМН.

Ю.Б. Лишманов родился 6 марта 1951 г. в Соль-Илецке Оренбургской области. После окончания в 1974 г. с отличием лечебного факультета Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева он поступил в аспирантуру. В 1977 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Активность пропердиновой системы и белковый состав лимфы и крови при некоторых экстремальных воздействиях». Работал ассистентом кафедры патофизиологии Мордовского университета.

С июня 1981 года Юрий Борисович работает в Сибирском филиале ВКНЦ АМН СССР, переименованном с 1986 г. в НИИ кардиологии Томского научного центра РАМН, сначала старшим научным сотрудником лаборатории патофизиологии экстремальных состояний, а с июня 1984 г. — руководителем лаборатории радионуклидных методов исследования. С декабря 1991 г. является заместителем директора по научной работе.

В октябре 1988 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В июле 1991 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «Лучевая диагностика и лучевая терапия». В феврале 1997 года он был из-

бран членом-корреспондентом РАМН по специальности «Медицинская радиология».

Исследовательская деятельность Ю.Б. Лишманова многообразна, она включает в себя как фундаментальные, так и прикладные аспекты. Основными направлениями его научной работы являются: разработка методологии радионуклидных исследований сердечно-сосудистой системы в эксперименте и клинике; создание новых радиофармацевтических препаратов для ядерной кардиологии; формирование концепции о роли эндогенной опиоидной системы в механизмах формирования неспецифической резистентности организма, а также оценка стресс-лимитирующих, кардиопротекторных и антиаритмических свойств лигандов опиатных рецепторов.

Под его руководством был разработан и внедрен в практическое здравоохранение ряд новых радиофармпрепаратов для оценки перфузии и функции жизненно важных органов, а также для изучения метаболизма и симпатической иннервации миокарда. Особо следует отметить уникальные для мировой радиологии индикаторы на основе короткоживущих нуклидов — ^{199}Tl -хлорид и ^{199}Tl -диэтилдитиокарбамат. Результатом изысканий в области ядерной медицины явилась разработка новых методических подходов к сцинтиграфическому исследованию малого круга кровообращения, церебрального и коронарного кровотока, воспалительных заболеваний сердца.

Благодаря этим научным разработкам и созданию регионарного производства медицинских радионуклидов проведено свыше 85 тыс. исследований у 38 тыс. пациентов. Использование указанных радиофармпрепаратов позволяет диагностировать сердечно-сосудистые заболевания на ранних стадиях их развития и определять показания к эффективной тактике лечения.

Другое направление научных интересов Ю.Б. Лишманова касается исследования роли опиоидных пептидов и каннабиноидов в патогенезе стрессорных, ишемических и реперфузионных повреждений миокарда. Была сформулирована концепция о неоднозначной роли различных типов опиоидных и каннабиноидных рецепторов в механизмах возникновения нарушений ритма сердца и в формировании устойчивости миокарда к аритмогенным воздействиям.

За 20 лет разработок среди лигандов опиоидных и каннабиноидных рецепторов выявлено более десятка веществ, способных эффективно предупреждать повреждение миокарда при острой и хронической ишемии, стрессе, аритмогенных влияниях, изучен молекулярный механизм их действия. Выявлены и обоснованы сигнальные пути реализации кардиопротекторных и антиаритмических эффектов срочной и долговременной адаптации к стрессу, гипоксии, холодовому воздействию. Под руководством Юрия Борисовича выполнен цикл работ, направленных на исследование кардиопротекторных свойств адаптогенов растительного происхождения и изучение их механизмов. Важно отметить качественно новый уровень этих изысканий: благодаря использованию измельченного до наночастиц растительного сырья получены более выраженные антиишемические и антиоксидантные эффекты при применении широко известных фитоадаптогенов.

Юрий Борисович – автор более 800 научных трудов, в том числе 24 изобретений, защищенных авторскими свидетельствами СССР и патентами РФ. В издательствах Томского государственного университета и STT опубликованы пять монографий: «Радионуклидная диагностика в кардиологии» (1991), «Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца» (1994), «Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии» (1997), «Опиоидергическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации» (2003) и «Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения» (2007). Одна монография с его участием издана за рубежом. Ю.Б. Лишманов является автором руководства «Радионуклидная диагностика для практиче-

ских врачей» и пособия для врачей «Диагностика и профилактика цереброваскулярных осложнений коронарного шунтирования». В 2010 г. вышло в свет «Национальное руководство по радионуклидной диагностике».

Членом-корреспондентом РАМН, профессором Ю.Б.Лишмановым создана научная школа патофизиологов и радиологов. Под его руководством и при научном консультировании подготовлены и защищены 31 кандидатская и 13 докторских диссертаций.

Вклад Ю.Б. Лишманова в развитие отечественной радиологии получил заслуженную оценку со стороны российской научной общественности. Юрий Борисович на протяжении ряда лет неоднократно избирался президентом, вице-президентом, членом президиума Российского межрегионального общества сотрудников ядерной медицины, является членом Европейской ассоциации ядерной медицины, рабочей группы по ядерной кардиологии и магнитно-резонансной томографии Европейской ассоциации кардиологов и Всероссийского общества рентгенологов и радиологов, Международного общества патофизиологов, Всероссийского общества патофизиологов, почетным членом Казахстанской ассоциации радиологов, заместителем главного редактора «Сибирского медицинского журнала» и членом редколлегии журнала «Лучевая диагностика и терапия». Он активно работает в двух докторских диссертационных советах, зарегистрирован в федеральном реестре экспертов научно-технической сферы.

Ю.Б. Лишманов дважды (1998, 2002) становился лауреатом премии администрации Томской области в сфере образования и науки. Он награжден почетной грамотой администрации Томской области за большой вклад в дело организации и развития специализированной кардиологической помощи населению (2000), почетной грамотой Российской академии медицинских наук за плодотворный труд по развитию медицинской науки и здравоохранения (2000), благодарственным письмом Государственной думы Томской области за большой вклад в развитие практического здравоохранения, томской и российской академической науки (2004), памятным юбилейными медалями «400 лет городу Томску» (2004) и «За вклад в развитие кардиологии в Сибири» (2010). Он также отмечен благодарственным письмом полномочного представителя Президента РФ в Сибирском Федеральном округе за большой вклад в медицинскую науку и практическое здравоохранение, за благородный труд во имя человека (2010), а президиум Невского радиологического форума наградил его медалью им. М.И. Нейменова (2009).

За многие годы работы профессора Ю.Б. Лишманова в НИИ кардиологии СО РАМН многие узнали и оценили его умение заинтересованно и критически анализировать первичные фактические данные, готовность к совместному размышлению над ними, широкий круг научных интересов, творческий и оригинальный подход к оценке событий, высокую ответственность суждений по большому кругу проблем. Проницательность, смелость и принципиальность в принятии решений в сложных условиях, уме-

ние отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Юрию Борисовичу высокий авторитет и глубокое уважение его соратников и коллег.

Дорогой Юрий Борисович!

Российская академия медицинских наук, редакция журнала, Ваши коллеги и друзья сердечно поздравляют Вас с днем рождения и желают Вам доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов!

Список опечаток

«Медицинская радиология и радиационная безопасность», 2010, No. 6

1. На стр. 3 в названии статьи В.В. Мещериковой и соавт. читать так:

Радиомодифицирующий эффект гомогената галобактерий и его ФРАКЦИЙ в опытах *in vitro*

2. На стр. 63 в статье С.И.Ткачева обозначение под рисунком читать так:

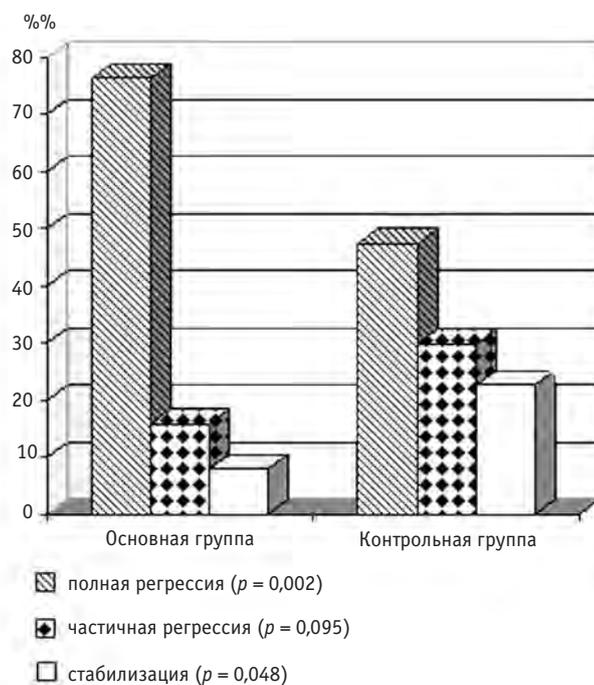


Рис. 1. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП