

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

№ 2

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 России

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, техника и 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

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://fmbscfmba.org> далее раздел Публикации

Правила для авторов: [Instructions for authors:](http://fmbscfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf)

http://fmbscfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf

Подписано в печать 18.03.2011. Формат 60×88/8
Печать офсетная. Усл. печ. л. 9.5. Тираж 1000 экз. Заказ № 77

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

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2011

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка у крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов <i>К.В. Котенко, И.К. Беляев, Ю.П. Бузулуков, А.Ю. Бушманов, В.Ф. Демин, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, Н.С. Марченков, П.Г. Нисимов, Р.В. Распопов, В.Ю. Соловьев</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	11	Загрязнение радионуклидами территории республики Дагестан вследствие Чернобыльской аварии и оценка доз облучения населения <i>В.Ф. Степаненко, Е.К. Яськова, А.Ю. Кадиев, И.Г. Крюкова, Л.И. Московко, Д.В. Дубов</i>
	17	Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы <i>В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, М.А. Максюттов, К.А. Туманов, С.Ю. Чекин, В.В. Кашеев, А.М. Корело, О.К. Власов, Н.В. Шукина</i>
	30	Заболеемость раком щитовидной железы и оценка рисков его развития у работников предприятий атомной промышленности России, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС <i>И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, Н.А. Клеева</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	38	Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки <i>В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, А.А. Тицкая, И.Г. Синилкин, С.Ю. Чижевская, П.В. Суркова, Е.Л. Чойнзонов</i>
	44	Некоторые аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при раке легкого <i>И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова, Е.П. Деревянко, И.В. Екаева, З.Н. Шавладзе, В.Н. Медведев, Г.А. Давыдов</i>
	51	Диагностика прогрессирования рака легкого при позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ <i>И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова, Е.П. Деревянко, Т.А. Катунина, З.Н. Шавладзе, В.Н. Медведев, Г.А. Давыдов</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	59	Влияние неправильной имплантации источника на результирующее дозовое распределение при проведении брахитерапии рака подстательной железы <i>М.А. Кузнецов, А.И. Ксенофонтов</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	67	Случай лучевых повреждений нормальных тканей после нейтронно-фотонной терапии рака молочной железы <i>В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, Ж.А. Старцева</i>
БИБЛИОГРАФИЯ	70	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность»
НЕКРОЛОГ	74	Памяти Самуила Петровича Ярмоненко

CONTENTS № 2 – 2011

RADIATION BIOLOGY	5	Experimental Study of Zinc Oxide-labelled Nanoparticles Biokinetics in Rats after Single Oral Administration <i>K.V. Kotenko, I.K. Belyaev, Yu.P. Buzulukov, A.Yu. Bushmanov, V.F. Demin, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, N.S. Marchenkov, P.G. Nisimov, R.V. Raspopov, V.Yu. Soloviev</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	11	Radioactive Contamination of Territory of Dagestan Republic Following Chernobyl Accident and Estimation of Population Doses <i>V.F. Stepanenko, E.K. Yaskova, A.Yu. Kadiev, I.G. Kryukova, L.I. Moskovko, D.V. Dubov</i>
	17	Medical and Radiological Consequences of the Chernobyl Accident for the Population of Russia: Problem of Thyroid Cancer Incidence <i>V.K. Ivanov, A.F. Tsyb, M.A. Maksimov, K.A. Tumanov, S.Y. Chekin, V.V. Kashcheev, A.M. Korelo, O.K. Vlasov, N.V. Shchukina</i>
	30	Cancer Thyroid Incidence and Radiogenic Risk in Nuclear Power Workers Participated in the Recovery of Chernobyl NPP accident <i>I.L. Shafransky, A.R. Tukov, N.A. Kleeva</i>
NUCLEAR MEDICINE	38	Gamma Scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in the Complex Diagnostics and Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy in Laryngeal and Laryngopharyngeal Cancers <i>V.I. Chernov, R.V. Zelchan, A.A. Titskaya, I.G. Sinilkin, S.Yu. Chijevskaya, P.V. Surkova, E.L. Choyznzonov</i>
	44	Some Aspects of Positron Emission Tomography in Lung Cancer <i>I.P. Aslanidis, O.V. Mukhortova, I.V. Shurupova, E.P. Derevyanko, I.V. Ekaeva, Z.N. Shavladze, V.N. Medvedev, G.A. Davydov</i>
	51	¹⁸F-FDG PET for Evaluation of Lung Cancer Recurrence <i>I.P. Aslanidis, O.V. Mukhortova, I.V. Shurupova, E.P. Derevyanko, T.A. Katunina, Z.N. Shavladze, V.N. Medvedev, G.A. Davydov</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	59	Influence of the Incorrect Implantation of Source on the Resulting Dose Distribution During Prostate Cancer Brachytherapy <i>M.A. Kuznetsov, A.I. Xenofontov</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUES	67	A Case of Radiation Induced Damages to Normal Tissues after Combined Neutron-Photon Therapy for Breast Cancer <i>V.V. Velikaya, L.I. Musabaeva, Zh.A. Starceva</i>
BIBLIOGRAPHY	70	Rules for Authors Submitting Papers to “Medical Radiology and Radiation Safety”
COMMEMORATION	74	Commemoration of S.P. Yarmonenko

**К.В. Котенко¹, И.К. Беляев¹, Ю.П. Бузулуков³, А.Ю. Бушманов¹,
В.Ф. Демин³, Е.С. Жорова¹, В.С. Калистратова¹, Н.С. Марченков³,
П.Г. Нисимов¹, Р.В. Распопов³, В.Ю. Соловьев¹**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОКИНЕТИКИ
НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦИНКА У КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ
МЕЧЕНЫХ АТОМОВ**

**K.V. Kotenko¹, I.K. Belyaev¹, Yu.P. Buzulukov³, A.Yu. Bushmanov¹,
V.F. Demin³, E.S. Zhorova¹, V.S. Kalistratova¹, N.S. Marchenkov³,
P.G. Nisimov¹, R.V. Raspopov³, V.Yu. Soloviev¹**

**Experimental Study of Zinc Oxide-labelled Nanoparticles Biokinetics
in Rats after Single Oral Administration**

РЕФЕРАТ

Цель: Количественная оценка биокинетики наночастиц оксида цинка в организме лабораторных животных (крыс) после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов.

Материал и методы: Исходным материалом являлась суспензия наночастиц оксида цинка с медианным диаметром ~ 30 нм. Перед введением животным наночастицы облучались потоком тепловых нейтронов, в результате чего часть атомов активировалась с образованием радиоактивных ядер ⁶⁵Zn с периодом полураспада 243,8 сут. Исследование проводилось на четырех группах животных (в каждой группе по три белых крысы-самца линии Вистар со средней массой тела ~ 170 г). Суспензия наночастиц была разделена на 12 частей по 0,5 мл. Забой животных производился через 4, 24, 72 и 120 ч после введения суспензии наночастиц с последующим взятием на исследование органов животных, включая головной мозг, сердце, легкое, печень, селезенку, поджелудочную железу, почки и семенники, исследовали также оставшуюся тушку, кровь, кал и мочу. Радиометрия органов и тканей осуществлялась на низкофономом гамма-спектрометре.

Результаты: Оценены биокинетические параметры наночастиц оксида цинка для крыс-самцов линии Вистар после однократного перорального введения. Максимальное содержание по массе наночастиц в органах крыс наблюдается в интервал времени 24–72 ч после перорального введения. В точке максимума распределение содержания ⁶⁵Zn по массе в органах уменьшается в соответствии со следующей последовательностью: печень → почки → селезенка → поджелудочная железа → сердце → кровь → головной мозг.

Выводы: 1. Отработана технология получения нового вида продукции — меченых металлосодержащих наночастиц путем облучения тепловыми нейтронами ядерного реактора. 2. Доказана возможность исследований биокинетики наночастиц в организме лабораторных животных с использованием технологии меченых атомов. 3. Регистрация в головном мозге лабораторных животных (крыс) около 0,06 % от введенной активности ⁶⁵Zn доказывает, что наночастицы (или продукты их модификации в организме) способны преодолеть гематоэнцефалический барьер.

Ключевые слова: наночастицы, оксид цинка, радиоактивная метка, крысы, биокинетика, гематоэнцефалический барьер

ABSTRACT

Purpose: To make quantitative assessment of zinc oxide-labeled nanoparticle biokinetics in rats after single oral administration.

Material and methods: Suspension of zinc oxide nanoparticles with 30 nm median diameter was used as source material. Before the injection, nanoparticles were irradiated with thermal neutron beam, so that part of atoms was activated with formation of radioactive nucleus of ⁶⁵Zn with half-life of 234.8 days. It was applied in 4 groups of animals under the study (3 white Vistar males rats with average body weight of ~ 170 g in each group). According to number of animals used in the experiment, the suspension of nanoparticles was divided into 12 parts on 0.5 mL. Sacrificing of animals was done 4, 24, 72 and 120 hours since the injection; then organs of sacrificed animals, including brain, heart, lung, liver, spleen, pancreas, kidneys, testicle, also remained carcass, blood, excrement and urine were analyzed. Changes of organs' activity were recorded on low background gamma ray spectrometer.

Results: Biokinetics parameters of Vistar male rats were evaluated after single oral administration of zinc oxide nanoparticles. Maximum contents of nanoparticles were observed at 24–72 hours after oral administration. ⁶⁵Zn mass distribution in rats' organs at maximum point is decreased as follows: liver → kidneys → spleen → pancreas → heart → blood → brain.

Conclusion: 1. Technology of producing new type of product — labeled nanoparticles by means of irradiating them by thermal neutrons from nuclear reactor is elaborated. 2. It is proved that there is a possibility to do research of nanoparticle biokinetics in laboratory animals using labeled atom technology. 3. ⁶⁵Zn activity recorded for the rats' brain (near 0.06 % from administrated activity) proves that nanoparticles can overcome the blood-brain barrier.

Key words: nanoparticles, zinc oxide, radioactive label, rats, biokinetics, blood brain barrier

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва. E-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

² Российский научный центр «Курчатовский институт», Москва

³ Институт питания РАМН, Москва

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (FMBC) of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

² Russian Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

³ Institute of Nutrition, RAMS, Moscow, Russia

Введение

Ускоренное развитие нанотехнологической отрасли в России, безусловно, создает новый источник потенциальной опасности и ставит проблему обеспечения безопасности нанотехнологий и производимой с их помощью продукции для здоровья человека и среды обитания [1]. Решение данной проблемы предполагает создание в Российской Федерации специализированных лабораторий и оснащение их современным оборудованием для проведения всесторонних исследований, связанных с обеспечением нанотехнологической безопасности.

Одним из первоочередных вопросов начальной стадии исследования действия нанопродуктов на биообъекты является изучение биокинетики наночастиц в организме лабораторных животных при различных путях поступления. К настоящему времени в этом направлении накоплен определенный опыт. Обзоры с анализом таких данных приводятся, в частности, в работах [2,3]. Сведения о результатах экспериментов по анализу биокинетики наночастиц серебра приводятся в работе [4], а наночастиц золота — в работе [5]. Однако, сведения, доступные из литературных источников, не позволяют воссоздать полную картину биокинетики исследуемых нанопродуктов, и это направление требует дальнейшего углубленного изучения. Следует также отметить, что обычные методы количественного определения содержания наночастиц в биообъектах требуют весьма дорогостоящего оборудования и являются в высшей степени трудоемкими в практическом использовании.

Использование метода радиоактивных меток (или радиоактивных индикаторов) позволяет преодолеть трудности, присущие другим методам [1]. Радионуклидная метка практически не влияет на химические и поверхностные свойства частиц, не изменяет их биологического поведения (в частности, способности проникать в клетки различных органов). С помощью относительно несложного оборудования можно выявить радионуклидную метку и зафиксировать ее активность, а, следовательно, и интегральное количество наночастиц (по массе) в биологических образцах (внутренних органах, крови и экскрементах). Высокая чувствительность, точность и селективность современной радиометрической аппаратуры позволяет использовать в экспериментах небольшие количества радиоактивных веществ, ниже значения минимально значимой активности (МЗА), в соответствии с Нормами радиационной безопасности (НРБ 99/2009).

Эксперименты на лабораторных животных с наночастицами, меченными радиоактивными изотопами, проводились рядом исследователей с изучением отдельных вопросов биокинетики, например, $^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3$ [6].

Выбор оксида цинка в качестве объекта исследования обусловлен тем, что цинк является одним из важнейших эссенциальных микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности организма, участвует в процессах метаболизма и присутствует в форме отложенных запасов. Метод радиоактивных маркеров при исследованиях *in vivo* биокинетики эссенциальных элементов имеет существенное преимущество, поскольку позволяет отличать введенный элемент от его аналога, уже имеющегося в организме. Оксид цинка выбран в связи с тем, что такие наночастицы достаточно стабильны и не имеют сильно выраженной тенденции к агрегации и образованию кластеров, в отличие от цинка в чистом виде.

Цель эксперимента — исследование биокинетики наночастиц оксида цинка в организме лабораторных животных (крыс) при однократном пероральном введении.

Часть экспериментальных данных опубликована в работе [7], в которой рассмотрены вопросы усвояемости цинка в форме наночастиц оксида цинка, применительно к оценке возможности доставки в организм необходимого эссенциального элемента. В данной работе рассмотрена, прежде всего, методическая составляющая эксперимента, отдельные вопросы биокинетики, в частности, преодоления гемато-энцефалического барьера и проблема переноса результатов с животных на человека.

Материал и методы

В качестве исходного материала взят сухой ультрадисперсный порошок оксида цинка производства фирмы «Sigma-Aldrich» (США—Германия), и приготовлена его водная суспензия. Распределение характерных геометрических размеров наночастиц исходного сухого порошка, измеренное методом рентгеновской дифрактометрии (с малоугловым рассеянием рентгеновского излучения) представлено на рис. 1. Этот метод измерения позволяет определить размеры кристаллической фракции наночастиц, но в то же время не позволяет судить о размере возможных кластеров, объединяющих несколько кристаллов. Оцененный медианный диаметр в исходном ультрадисперсном порошке оксида цинка составляет около 30 нм [7], что хорошо совпадает со спецификацией фирмы-изготовителя. Показано, что кристаллы имеют гексагональную структуру с параметрами: $a = 0,3253$ нм и $c = 0,5209$ нм.

При приготовлении водной суспензии этих наночастиц были приняты меры против их агрегации и образования кластеров. Для этого в соответствии с общепринятой практикой в используемую деионизованную воду было добавлено поверхностно-активное

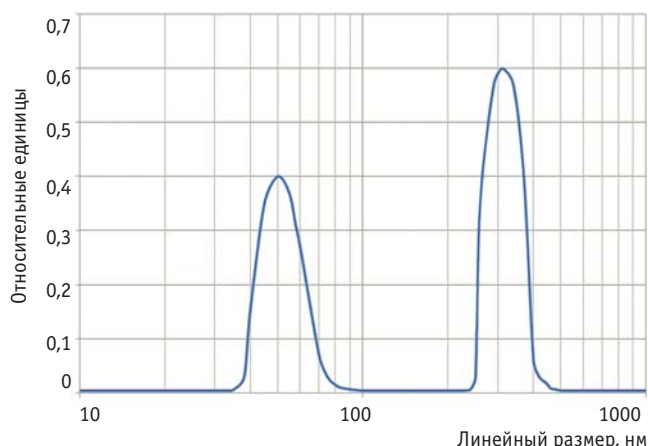


Рис. 1. Распределение наночастиц по медианному диаметру в водной суспензии наночастиц оксида цинка, измеренное методом фотонно-корреляционной спектроскопии

вещество (ПАВ) — бычий альбумин в концентрации 0,1 %, биологически слабоактивной. Распределение геометрических размеров обнаруженных кластеров наночастиц имеет бимодальный вид с медианными диаметрами около 50 и 300 нм соответственно. Что касается фракции с диаметром 50 нм, то это соответствует исходным кристаллическим наночастицам. Разница в измерениях методами дифрактометрии и фотон-корреляционной спектроскопии (ФКС) объясняется тем, что ФКС дает размеры наночастиц в приближении их гидродинамического диаметра (круглый шар), а отклонения от этого приводят к увеличению получаемого в результате измерений значения. Следует заметить, что использованная нами аппаратура ФКС не давала возможности количественно оценивать доли фракций с различным размером, вследствие чего из рис. 1 можно сделать лишь вывод о присутствии в суспензии кластеров с размером около 300 нм. Для уменьшения доли этих кластеров суспензия непосредственно перед введением подопытным животным была подвергнута воздействию ультразвука 20 кГц излучателем с мощностью 6 Вт.

Наиболее простым методом формирования радиоактивной метки в наночастицах оксида цинка является нейтронная активация изотопа ^{64}Zn , содержание которого в природной смеси составляет 48,6 %. Под воздействием потока тепловых нейтронов в части атомов ^{64}Zn происходит ядерная реакция, в результате которой образуется радиоактивный изотоп ^{65}Zn с периодом полураспада 243,8 сут: $^{64}\text{Zn} + n_{\text{th}} \rightarrow ^{65}\text{Zn}$. Этот радионуклид имеет две энергетические линии гамма-излучения, из которых линия 1115,5 кэВ с квантовым выходом 51 % наиболее удобна для радиометрии образцов. Что касается величины удельной активности получаемой суспензии для экспериментальных исследований, то она определяется, в первую

очередь, радиационной безопасностью персонала и затем — возможностями измерительной техники. Возможности современных радиометров позволяют измерять в гамма-спектрометрическом режиме с достаточной точностью характерную для ^{65}Zn энергетическую линию при активности образца в несколько Бк, т.е. значительно ниже естественного фона. В этой связи появляется возможность использовать уровни активности ниже минимально значимой активности (МЗА), в соответствии с НРБ-99/2009.

После теоретической проработки вопроса было выбрано оптимальное время экспозиции суспензии наночастиц в канале исследовательского ядерного реактора ИР-8 потоком тепловых нейтронов на 48 часов. Суспензия в объеме 6,2 мл была запаяна в ампулу из кварца сверхвысокой чистоты (99,99 %) и в контейнере из чистого алюминия опущена в вертикальный нейтронный канал исследовательского реактора ИР-8 (конструкция реактора позволяет вставлять и вынимать образцы в вертикальных каналах «на ходу», без его остановки).

Облученные таким образом наночастицы имели обогащение радиоактивными изотопами (активность по ^{65}Zn в 48,8 кБк/мг в пересчете на цинк или 97,6 кБк/мл суспензии) и могли использоваться в стандартной технологии изучения биокинетики радиоактивных продуктов в организме лабораторных животных.

В качестве лабораторных животных были взяты 12 белых крыс-самцов линии Вистар со средней массой тела ~170 г. Перед затравкой животных ампула с суспензией была вскрыта, суспензия профильтрована с отсечением микронных фракций и обработана ультразвуком для уменьшения конгломерации наночастиц. Индивидуальная доза составляла 0,5 мл суспензии, содержащей наночастицы оксида цинка в количестве 1,24 мг, что соответствует массе цинка в 1 мг и активности 48,8 кБк. Суспензия вводилась однократно в желудочно-кишечный тракт крыс через специальный зонд (рис. 2).



Рис. 2. Процесс пероральной затравки крыс через зонд суспензией наночастиц оксида цинка, активированного тепловыми нейтронами ядерного реактора

Таблица 1

Массовая доля ^{65}Zn , 10^{-7} , в органах и тканях крыс-самцов линии Вистар при однократном пероральном введении водной суспензии наночастиц оксида цинка

№ п/п	Орган	Масса органа (средняя по группам), г	Часы после введения			
			4	24	72	120
1	Мозг	1,66	1,26±0,27	2,16±0,49	3,85±0,89	3,19±0,66
2	Сердце	0,87	7,76±1,83	12,9±3,8	19,1±5,09	5,84±1,60
3	Селезенка	1,27	15,6±0,85	20,16±3,48	27,9±6,48	8,26±1,43
4	Поджелудочная железа	0,39	45,38±7,43	54,6±15,87	58,34±9,88	7,50±2,09
5	Почки	1,54	24,42±5,58	27,75±5,89	34,81±4,1	7,55±0,56
6	Печень	8,36	30,1±5,92	46,5±5,96	47,70±6,79	15,38±1,40
7	Легкие	1,66	4,64±0,96	8,83±1,12	11,93±2,2	4,28±0,95
8	Семенники	2,40	3,24±0,56	7,53±0,93	8,24±1,23	2,93±0,52
9	Кровь	10,78	1,42±0,35	3,27±0,67	5,23±0,92	1,64±0,26
10	Бедренная кость	1,77	1,57	2,85	3,22	1,78

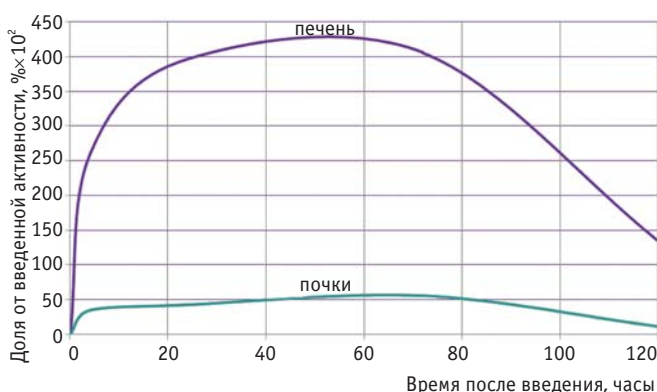


Рис. 3. Динамика накопления и выведения радионуклида ^{65}Zn (в долях от введенной активности) в печени и почках подопытных крыс после однократного введения в желудочно-кишечный тракт водной суспензии наночастиц оксида цинка

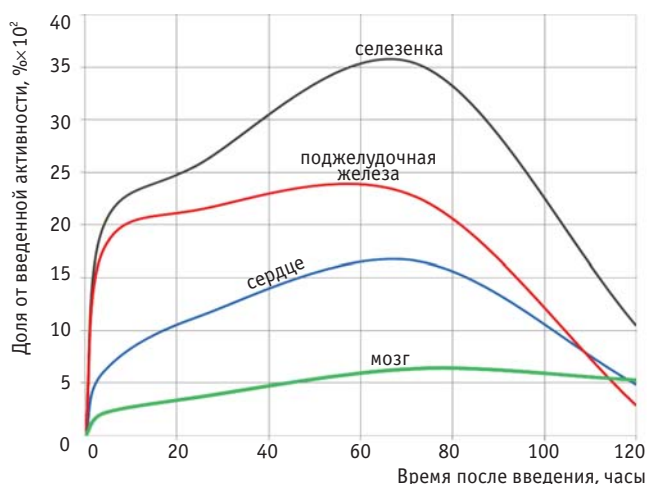


Рис. 4. Динамика накопления и выведения радионуклида ^{65}Zn (в долях от введенной активности) в различных органах (кроме печени и почек) подопытных крыс после однократного введения в желудочно-кишечный тракт водной суспензии наночастиц оксида цинка

Забой животных (по три крысы в каждой группе) производился через 4, 24, 72 и 120 ч после введения суспензии наночастиц с последующим взятием для исследования органов: головного мозга, сердца, легкого, печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, семенников и бедренной кости. Также собиралась кровь и препарировалась остаточная тушка. Кроме этого осуществлялся сбор и контроль активности экскрементов через 24 и 72 ч после затравки. Все органы животных тщательно взвешивались, затем производилась радиометрия на низкофоновой спектрометрической установке. Для повышения точности измерения активности биопроб проводились несколько раз с последовательным разворотом измеряемого образца и последующим усреднением.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки массовой доли цинка в органах забитых животных по данным измерения активности радиоактивного изотопа ^{65}Zn с поправкой на его период полураспада приведены в табл. 1. Значения этой величины получены делением содержания цинка по массе в органе животного на величину массы этого органа с последующим усреднением по группе.

На рис. 3 и 4 приведены динамические характеристики изменения активности наночастиц оксида цинка в органах крыс [7]. Распределения имеют колоколообразный вид, и их форма в значительной степени соответствует известным многокамерным моделям биокинетики. Максимальное содержание по массе наночастиц в органах крыс наблюдается в интервал времени 24–72 часа после перорального

Таблица 2

Вещества и нуклиды, для которых практически возможно использование технологии меченых атомов, получаемых в реакции захвата тепловых нейтронов

Наночастицы	Изотоп мишени			Радиоактивный изотоп			
	Стабильный нуклид	Содержание в природной смеси, %	σ_n , барн	Радионуклид (метка)	$T_{1/2}$, сут	Вид излучения	E_γ , МэВ
Оксид цинка	^{64}Zn	48,6	0,76	^{65}Zn	243,8	γ	1,1
Оксид железа	^{58}Fe	0,28	1,3	^{59}Fe	44,5	β^- , γ	1,1; 1,3
Серебро	^{109}Ag	48,2	87	$^{110\text{m}}\text{Ag}$	249,8	β^- , γ	0,66; 0,88
Золото	^{197}Au	100	98,7	^{198}Au	2,70	β^- , γ	0,41

Примечания :

σ_n — сечение захвата тепловых нейтронов, $T_{1/2}$ — период полураспада ядра радионуклида, E_γ — энергия гамма-излучения изотопа

введения. В точке максимума распределение содержания ^{65}Zn по массе в органах уменьшается в соответствии со следующей последовательностью: печень → почки → селезенка → поджелудочная железа → сердце → кровь → головной мозг.

Анализируя содержание ^{65}Zn в головном мозге, можно предположить, что наночастицы или продукты их метаболизма преодолевают гематоэнцефалический барьер. Максимальная доля содержания в головном мозге крыс ^{65}Zn относительно введенной перорально активности составляет около 0,06 %. Это соответствует примерно 1 % активности ^{65}Zn , содержащейся в организме животного в этот момент времени.

При обработке результатов измерений на 24 и 72 ч была просуммирована активность ^{65}Zn в тушке, всех органах и выделениях крыс, которая с погрешностью до 10 % совпала с введенной перорально активностью [7].

Рассматривая перспективы использования данной технологии для оценки биокинетики наночастиц других металлов, обратимся к табл. 2. Анализ таблицы показывает, что биокинетика в организме лабораторных животных, по крайней мере, четырех видов металлосодержащих наночастиц может быть исследована с использованием предложенного метода. Этот список, строго говоря, может быть увеличен. С другой стороны, подобные результаты можно получить и несколько иным способом: с использованием нейтронно-активационного анализа. При этом животным вводятся неактивированные наночастицы с последующим взятием для исследования биологических образцов (например, по той же схеме, что описана в эксперименте), а радионуклидная метка активируется при облучении этих образцов нейтронами. Такая схема проведения эксперимента имеет ряд преимуществ, особенно в случае короткоживущего радионуклида-метки (например, ^{198}Au). Если

элемент в веществе наночастицы, выбранный в качестве радионуклидной метки, является биогенным и содержится в нормальной биологической ткани, существует (пока не отработанная) возможность получить результат разностным методом с использованием контрольной группы лабораторных животных.

Рассматривая перспективу предложенного метода, в дальнейших исследованиях предполагается получить ответы на следующие вопросы:

- какое влияние оказывают различные пути поступления наночастиц (внутривенный, пероральный, ингаляционный, перкутальный) на их токсичность и биокинетику в организме лабораторных животных?
- каково влияние дисперсности наночастиц (характеризующейся медианным диаметром) на биокинетические характеристики?
- насколько отличаются биокинетические характеристики различных по химическому составу наночастиц?
- влияет ли форма наночастиц на их биокинетические характеристики (это особенно актуально для наночастиц оксида цинка, которые могут в различных условиях приобретать весьма разнообразные формы) [8]?
- можно ли использовать биокинетическую модель с параметрами, полученными при однократной заправке животных, для прогноза биокинетики наночастиц при хроническом поступлении?
- накапливаются ли наночастицы в органах лабораторных животных (и человека) при длительном поступлении?
- каковы физико-химические характеристики и микрораспределения нанопродуктов в органах животных, в частности, в головном мозге?

Как следствие успешно выполненного эксперимента также возникает необходимость математического моделирования, связанного с рассматриваемой проблемой:

- разработка математического описания многокамерной модели для анализа и прогноза биокинетики нанопродуктов (или их производных) в организме лабораторных животных при различных путях поступления;
- идентификация параметров модели по результатам радиометрии;
- адаптация разработанной модели для человека и оценка ее биокинетических параметров с целью адекватного переноса результатов биологических экспериментов с животных на человека.

Кроме того, необходимо решить ряд методических вопросов, в частности, вопрос о стандартизации подобной процедуры в целях сопоставимости результатов исследований, выполняемых в разных лабораториях.

В связи с тем, что наночастицы золота (или, в определенной степени, серебра) не будут претерпевать значительных химических изменений в процессе биокинетики внутри организма лабораторных животных (а также человека), исследование биокинетических свойств именно этих частиц предпочтительнее для получения ответов на ряд поставленных вопросов.

Заключение

1. Отработана технология исследования биокинетики отдельных металлосодержащих наночастиц в организме лабораторных животных с помощью меченных атомов (или радиоактивных индикаторов), в связи с чем актуальным становится вопрос о ее стандартизации.
2. В эксперименте на крысах-самцах линии Вистар показано, что если наночастицы оксида цинка, меченные радионуклидом ^{65}Zn , после перорального введения, попадая в кровь, не претерпевают существенных химических превращений, то можно предположить, что они преодолевают гематоэнцефалический барьер (доля по массе относительно введенного объема — около 0,06 %, что соответствует около 1 % активности ^{65}Zn , содержащейся в данный момент в организме животного).
3. Максимальное содержание по массе ^{65}Zn в органах крыс наблюдается в интервал времени 24–72 ч после перорального введения в форме наночастиц.

4. В точке максимума распределение содержания ^{65}Zn по массе в органах уменьшается в соответствии со следующей последовательностью: печень → почки → селезенка → поджелудочная железа → сердце → кровь → головной мозг.
5. Рассмотренную технологию можно также использовать для производства нового вида нанотехнологической продукции — меченых наночастиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьев В.Ю. Проблемы обеспечения безопасности нанотехнологий и производимой с их помощью продукции для здоровья человека и среды обитания. // Международный форум по нанотехнологиям 3–5 декабря 2008. Сб. тезисов докладов. М., 2008, том 2, С. 286–288.
2. Hagens W.I., Oomen A.G., de Jong W.H. et al. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? // Regul. Toxicol. Pharmacol., 2007, **49**, No. 3, P. 217–229.
3. Li S.D., Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. // Mol. Pharm., 2008, **5**, No. 4, P. 496–504.
4. Tang J., Xiong L., Wang S. et al. Distribution, translocation and accumulation of silver nanoparticles in rats. // J. Nanosci. Nanotechnol., 2009, **9**, No. 8, P. 4924–4932.
5. De Jong W.H., Hagens W.I., Krystek P. et al. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. // Biomaterials, 2008, **29**, No. 12, P. 1912–1919.
6. Zhu M.-T., Feng W.-Y., Wang Y. et al. Particokinetics and extrapulmonary translocation of intratracheally instilled ferric oxide nanoparticles in rats and the potential health risk assessment. // Toxicol. Sci., 2009, **107**, No. 2, P. 342–351.
7. Распопов Р.В., Бузулуков Ю.П., Марченков Н.С. и соавт. Изучение биодоступности наночастиц оксида цинка методом радиоактивных индикаторов. // Вопросы питания, 2010, **79**, №6. С. 14–18.
8. Богатство наномира. Фоторепортаж из глубин вещества. Под ред. Ю.Д. Третьякова. — М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2010, 171 с.

Поступила 14.12.2010

**В.Ф. Степаненко, Е.К. Яськова, А.Ю. Кадиев, И.Г. Крюкова,
Л.И. Московко, Д.В. Дубов**

**ЗАГРЯЗНЕНИЕ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ
ДАГЕСТАН ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ И ОЦЕНКА
ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ**

**V.F. Stepanenko, E.K. Yaskova, A.Yu. Kadiev, I.G. Kryukova, L.I. Moskovko,
D.V. Dubov**

**Radioactive Contamination of Territory of Dagestan Republic Following
Chernobyl Accident and Estimation of Population Doses**

РЕФЕРАТ

Цель: Научное сообщество располагает весьма скудной информацией об исследованиях постчернобыльских ситуаций на удаленных от реактора территориях, в частности, на Северном Кавказе. Это делает возможным возникновение различного рода спекуляций в ряде научных публикаций и в средствах массовой информации по вопросу о влиянии Чернобыльской аварии (ЧА) на население этого региона. Тем более, что радиационная обстановка в регионе вызывает некоторую озабоченность, т.к. здесь имеются значительные выходы естественных радионуклидов на предприятиях по добыче и транспортировке нефти, расположены предприятия ядерного топливного цикла и закрытые захоронения радиоактивных отходов. Цель данной работы – объективно оценить радиационное воздействие ЧА на население, проживающее в различных районах Дагестана.

Материал и методы: Для оценки доз облучения населения были использованы данные измерений мощности дозы в воздухе в послеаварийные годы (1986–1993 гг.) и результаты измерений активности ^{137}Cs в пробах почв. При этом учитывались показания доаварийных измерений мощности дозы и проб почв (1985 г.). Сотни тысяч результатов измерений были собраны по 15 метеостанциям, расположенным в регионах Дагестана, имеющих различные геоморфологические особенности. Для расчета доз была применена стандартная методика, официально утвержденная МЗ РФ. Дополнительно использовалась информация, полученная из опросов населения, о рационах питания и типах почв. Оценки погрешностей осуществлены методом Монте-Карло (стохастическое варьирование параметров модели).

Результаты: Была создана радиологическая база данных (БД), содержащая значения плотности загрязнения почвы ^{137}Cs в различных зонах республики, величины мощности доз внешнего гамма-излучения и параметры их динамики. В БД были внесены также отношения активности выпадений радионуклидов к активности выпадений ^{137}Cs в различные периоды после аварии, даты прихода радиоактивного облака в Дагестан, коэффициенты перехода радионуклидов из почвы в продукты питания в различных природных зонах Дагестана. Эффективные годовые и накопленные дозы внешнего и внутреннего облучения населения были рассчитаны по данным БД с учетом различных источников продуктов питания; были произведены оценки соответствующих погрешностей.

Выводы: Дозы облучения жителей гор превышают дозы облучения жителей равнин. Однако максимальная эффективная доза внутреннего и внешнего облучения населения республики, накопленная с 1986 г. по 1993 г., не превышает 3 мЗв, что не является предметом беспокойства в отношении радиологических последствий. Динамика накопления дозы к 1993 г. существенно замедляется.

Ключевые слова: Республика Дагестан, Чернобыльская авария, радиоактивное загрязнение, эффективные дозы облучения

ABSTRACT

Purpose: There are few data among scientific community, which are related to the post-Chernobyl situation on the territories located far from the reactor (especially for North Caucasus). This fact is the possible reason of speculations in some publications including mass media, which are relevant to the questions about influence of the Chernobyl accident to the population of this region. Moreover, the radiological situation in the North Caucasus is the subject of some disturbance, as far there are: several locations with high content of uranium, high output of natural radionuclides near the facilities of the oil pumping and transportation. The purpose of this work is to estimate the real radiological situation in different regions of Dagestan, which is caused only by the accident on Chernobyl atomic power station.

Material and methods: The results of dose rate measurements in air (1986–1993) as well as the results of dose rate measurements and ^{137}Cs soil contamination concentration (including data related to 1985, in order to take into account baseline level) were used for dose calculations. Hundreds of thousands of records of these measurements were collected among 15 weather stations located in different geographical regions of Dagestan (plain, foothills, mountains). The official method (radioecological model) approved by the Ministry of Health of Russian Federation was applied for dose calculations. The information on local “food baskets” obtained by special questioning of inhabitants and information about types of soil in different regions of Dagestan was applied as well. The estimations of dose uncertainties were performed by the method of stochastic variation of parameters of the model (method Monte-Carlo).

Results: The annual and cumulated effective doses among population of Republic of Dagestan were estimated on the basis of data on soil contamination by radionuclides, dose rates in the air, information regarding types of soil and food baskets for different regions of Republic (time period 1986–1993). It was found that whole body effective doses among population living in the mountains are higher than doses among population of low lands. The possible explanation of this difference is the following: there are different levels of radioactive contamination and different values of transfer coefficients of radionuclides from soil to foods, which is caused by different types of soils in these regions.

Conclusions: The maximal effective dose of internal and external irradiation accumulated till the 1993 is not higher than 3 mSv, which is not a subject for radiological concern. The dynamic of dose accumulation in 1993 is essentially slower if compared to that in 1986–1987.

Key words: Dagestan Republic, Chernobyl accident, radioactive contamination, effective doses in population

Введение

Сейчас, в период бурного развития атомной энергетики, вопросы, связанные с объективной оценкой последствий аварии на ЧАЭС, в частности, с уровнями соответствующего радиоактивного загрязнения и доз облучения населения, чрезвычайно актуальны.

Возможные источники радиоактивного загрязнения северокавказского региона, включающего в себя республику Дагестан, весьма разнообразны как по своей природе, так и по локализации. Это и повышенный радиационный фон в местах нефтедобычи, и районы, содержащие урановые руды, и ныне закрытые пункты захоронения радиоактивных отходов. К этому следует отнести также радиоактивные выпадения вследствие аварии на ЧАЭС. Как известно, радиационная авария на Чернобыльской атомной электростанции 26 апреля 1986 г. привела к интенсивному загрязнению обширных территорий России, однако данные о радиоактивном загрязнении Республики Дагестан в литературе практически отсутствуют. Исключением является аэрогамма-спектрометрические измерения, однократно проведенные после 2000 г. (проект МАГАТЭ IAEA TCP RER/2/003, IAEA, Vienna, 2002 [1]), результаты которых для территории Дагестана весьма фрагментарны. Поэтому необходимы уточнение, детализация и анализ реальной картины радиоактивных выпадений в Республике Дагестан с использованием результатов ежегодных инструментальных измерений после аварии на ЧАЭС (равно как и в доаварийный период), а также основанные на этом оценки доз облучения населения. Результаты измерений плотности радиоактивного загрязнения почвы и мощности дозы в воздухе позволяют рассчитать годовые и накопленные дозы облучения населения и, тем самым, обеспечить базис для оценки реальной радиологической ситуации в регионе, что имеет большую социальную значимость, поскольку не только средства массовой информации, но и ряд научных изданий связывают радиационную обстановку в Республике Дагестан только с аварией на ЧАЭС.

Республика Дагестан характеризуется большим разнообразием географических условий, которые могут влиять на условия осаждения радиоактивных веществ из атмосферы — равнинные территории соседствуют с предгорными и горными зонами. Наряду с этим, имеется значительное разнообразие типов почв, влияющих на уровни перехода радиоактивных веществ в пищевые цепочки человека. Сравнительный анализ условий дозообразования для разных географических зон (равнина, предгорья, горы) может дать ценный материал для понимания особенностей дозообразования в случаях потенциальных ава-

рий на радиационно-опасных объектах, расположенных в регионах России, различающихся по своим географическим условиям.

Материал и методы

Расчет средних эффективных годовых и накопленных доз внутреннего и внешнего облучения населения в различных географических зонах был проведен с учетом местных рационов питания и типов почв (по данным агрохимических лабораторий), результатов систематических измерений содержания радионуклидов в почве, мощности дозы в воздухе в 15 контрольных точках (за период 1983–1993 гг.), расположенных в разных географических зонах Республики Дагестан (равнина, предгорья, горы). Всего обследовано 15 районов, из них: четыре (26,5 %) находятся на равнине, семь (47 %) — в предгорьях и четыре (26,5 %) — в горах. Созданная база радиэкологических данных содержит 285638 единиц измерений плотности загрязнения почвы ^{137}Cs и измерений мощности дозы за период 1983–1993 гг. Кроме того, проведены опросы населения о рационах питания — опрошено 1234 человека. Все эти данные использованы для расчетов доз облучения населения.

Измерение мощности дозы в воздухе в полевых условиях проводили с использованием прибора ДРГ1-Т01. Отбор проб почвы проводился по стандартной методике НПО “Тайфун” [2] на глубине до 25 см на участках невозмущенной почвы. Для измерений активности ^{137}Cs в пробах почвы использовали гамма-спектрометр SNIP 204 G/F с полупроводниковым детектором RGS-P 1519 на основе сверхчистого германия (эффективность регистрации гамма-излучения — 15 %) и свинцовой защитой толщиной 10 см. Для обработки спектров гамма-излучения применялась программа GAMMAPLUS (SILENA, Италия).

Для оценок эффективных доз внешнего и внутреннего облучения в качестве основы использована официальная методика, утвержденная МЗ РФ (МУ 2.6.1.579–96 [3]), модифицированная с учетом типов почв Республики Дагестан, а также данных о содержании активности в почве и результатов измерений мощности дозы в воздухе. Коэффициенты перехода активности из почвы в продукты питания животного и растительного происхождения (молочный и картофельный эквиваленты) и их зависимость от времени оценивали в зависимости от типов местных почв так, как это рекомендуется в [3]. Оценки погрешностей осуществлены методом стохастического моделирования параметров расчетной модели, при этом была использована программа CRYSTAL BALL [4].

Результаты и обсуждение

На рис. 1 приведена карта Республики Дагестан с указанием результатов измерений плотности загрязнения почвы ^{137}Cs в различных природных зонах республики — за годы, предшествующие аварии на ЧАЭС, и после аварии на ЧАЭС. Эти данные необходимы для оценки доз внешнего и внутреннего облучения населения.

Расчеты эффективных накопленных доз внешнего и внутреннего облучения проводились согласно методическим указаниям МЗ РФ [3] с учетом полученных данных о плотности загрязнения почвы ^{137}Cs , данных о динамике изменения мощности дозы после

аварии (см. рис. 2), а также типов почв в различных географических зонах Республики Дагестан и рационов питания местного населения.

Для условий Дагестана дозы внутреннего облучения всего тела на 98 % определяются поступлением активности ^{137}Cs и ^{134}Cs . В табл. 1 приведены величины отношений активности ^{134}Cs к активности ^{137}Cs в организме человека в различные сроки после аварии. Эти отношения были использованы при расчетах доз внутреннего облучения.

В табл. 2 представлены использованные при расчетах доз обобщенные данные о рационе питания местного населения продуктами животного и расти-

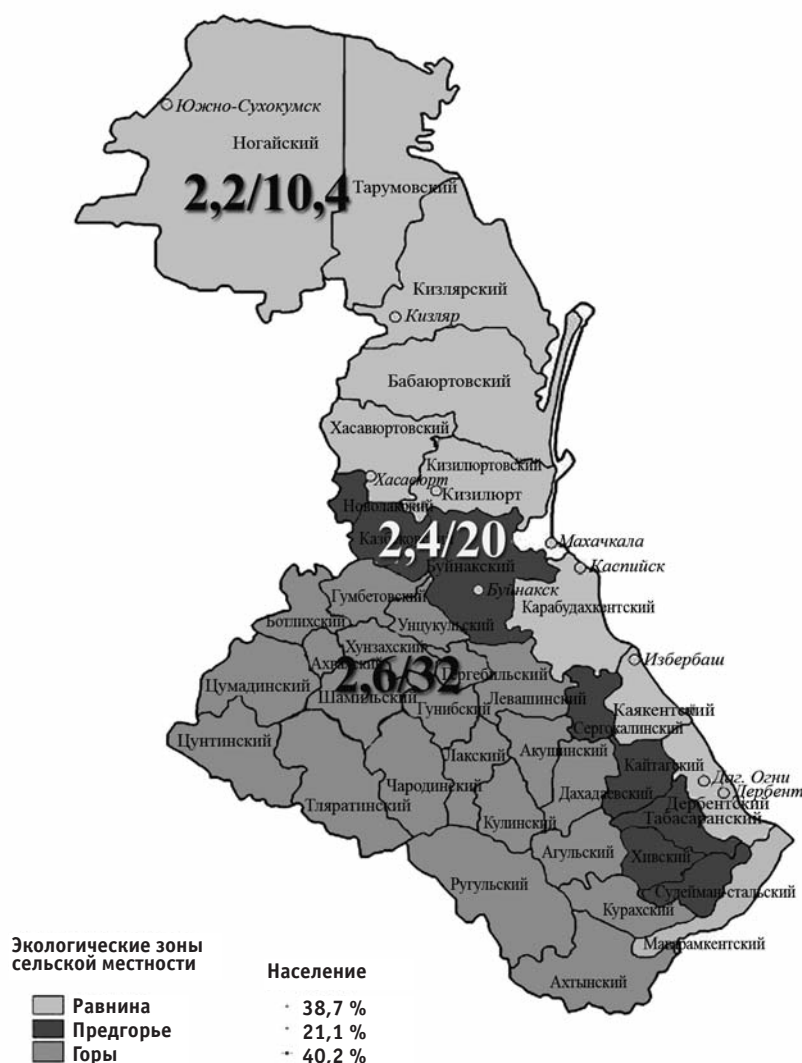


Рис. 1. Средние плотности загрязнения почвы ^{137}Cs , $\text{кБк}/\text{м}^2$, в различных природных зонах республики — за годы, предшествующие аварии на ЧАЭС (1983—1985 гг.— числитель), и после аварии на ЧАЭС (1986 г. — знаменатель). Максимальная погрешность оценки средних величин 23 %. Данные для послеаварийного периода (1986 г.) приведены с вычетом фоновой (доаварийной) уровня активности почвы за счет глобальных выпадений ^{137}Cs (1983—1985 гг.)

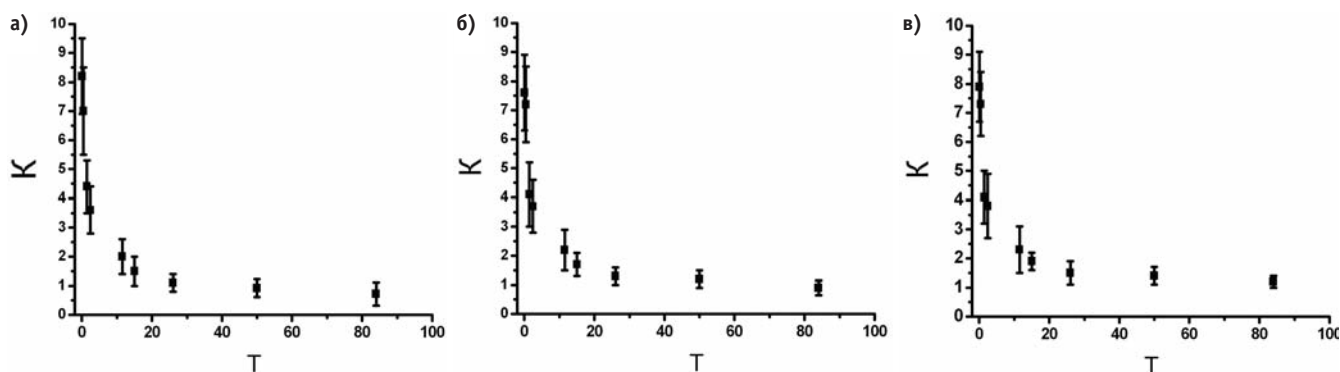


Рис. 2. Изменения мощности дозы в воздухе территории Республики Дагестан, нормированные на единицу плотности загрязнения почвы ^{137}Cs в зависимости от времени после аварии; (K, мкГр/мес/(кБк/кв.м) — ось ординат; T, месяцы — ось абсцисс. Фоновые уровни вычтены. Начало выпадений — 02.05.86; а — равнина, б — предгорье, в — горы

Таблица 1

Среднее отношение (N) содержания в организме человека ^{134}Cs и ^{137}Cs в разные годы

Календарный год	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
N, отн. ед.	0,50	0,36	0,26	0,18	0,13	0,093	0,066	0,047	0,034

тельного происхождения в пересчете на молочный и картофельный эквиваленты, как это рекомендуется в методических указаниях МЗ РФ [3].

В табл. 3 приведены обобщенные величины коэффициентов перехода активности ^{137}Cs и ^{134}Cs из почвы в молоко для различных природных зон Республики Дагестан в 1986–1987 гг. Эти коэффициенты определены по данным измерений активности почвы и различных продуктов питания животного происхождения. Аналогичным образом определяли коэффициенты перехода активности из почвы в продукты питания растительного происхождения (в пересчете на картофель). Эти данные необходимы для расчетов доз внутреннего облучения.

На основании полученных данных проведен расчет накопленных эффективных к 1993 г. доз облучения населения различных географических зон республики: равнин, предгорий и гор — и для разных источников питания (с вычетом доаварийных доз). При расчетах доз динамику коэффициентов перехода активности из почвы в продукты питания принимали в соответствии с [3].

Для автоматизированного расчета доз была создана радиологическая база данных (БД) в среде EXCEL, содержащая значения плотности загрязнения почвы ^{137}Cs в различных зонах республики, величины мощности доз внешнего гамма-излучения (включая данные, полученные до аварии) и параметры их динамики. В БД была включена также дополнительная информация: отношения активности выпадений “постчернобыльских” радионуклидов к активности выпадений ^{137}Cs и их динамика. Были внесены в БД даты прихода радиоактивного облака в Дагестан [3] и коэффициенты перехода радионуклидов из почвы в продукты питания в различных природных зонах. Оценки эффективных годовых и накопленных доз внешнего и внутреннего облучения были произведены с учетом различных источников продуктов питания и с указанием соответствующих погрешностей.

В табл. 4 представлены результаты оценок накопленных эффективных доз облучения у взрослого населения Республики Дагестан в зависимости от времени, прошедшего после аварии на ЧАЭС, географи-

Таблица 2

Потребление продуктов животного и растительного происхождения населением Республики Дагестан

Категории населения	Потребление продуктов животного происхождения в пересчете на молочный эквивалент, л/сутки*	Потребление продуктов растительного происхождения в пересчете на молочный эквивалент, кг/сутки*
Дети и подростки	1,27	1,12
Взрослые	1,04	0,99

Примечание:

* — согласно МУ МЗ РФ 2.6.1.579–96 [3]

Таблица 3

**Обобщенные величины коэффициентов
перехода активности ^{137}Cs и ^{134}Cs из почвы в
молоко для различных природных зон
Республики Дагестан в 1986–1987 гг.,
(Бк/л)/(кБк/м²)**

Годы измерений	Равнина	Предгорья	Горы
1986–1987	0,3	0,25	0,2

ческих зон и источников потребляемых продуктов питания. Даны величины средней накопленной дозы (с вычетом “фоновых” доз) и стандартного геометрического отклонения.

На рис. 3 и 4 приведены примеры динамики накопления суммарных эффективных доз облучения (внешнего и внутреннего) взрослых лиц в зависимости от времени после аварии для равнины (А) и гор (Б) при потреблении продуктов частного производства (рис. 3) и продуктов из торговой сети, находящихся под постоянным контролем органов санэпиднадзора (рис. 4)

Как следует из табл. 4 и из рис. 4 и 5, максимальная величина накопленной эффективной дозы облучения не превышает 3 мЗв (взрослое население гор, продукты частного производства), что не представляет какой-либо радиологической опасности для населения, согласно требованиям НРБ-99/2009. Дозы

облучения населения гор и предгорий превышают дозы облучения населения равнины, что связано, с одной стороны, с различиями в уровнях радиоактивного загрязнения этих зон (обусловленных, по-видимому, различиями в условиях атмосферного переноса радиоактивных веществ), а с другой стороны – с различиями в типах почв, определяющих величины коэффициентов перехода радиоактивных веществ из почвы в продукты питания. Динамика накопления дозы к 1993 г. существенно замедляется.

Несмотря на то, что уровни радиоактивного загрязнения территории Республики Дагестан значительно меньше, чем в наиболее загрязненных регионах России, данная работа позволяет объективно оценить радиационную обстановку в этом регионе.

Во-первых, объективные данные, основанные на результатах прямых измерений, позволяют оценить реальную радиологическую ситуацию в регионе, дать оценки годовых и накопленных доз облучения населения и, тем самым, обеспечить базис для оценки реальных (а не спекулятивных) радиологических рисков.

Во-вторых, сравнительный анализ условий дозообразования для различных зон (равнина, предгорья, горы) может дать ценный материал для понимания особенностей дозообразования в случаях возможных аварий на радиационно-опасных объектах, расположенных в различных регионах России.

Таблица 4

**Величины накопленных эффективных доз внешнего и внутреннего облучения взрослого населения
Республики Дагестан, мЗв (с вычетом “фоновых” доз доаварийного облучения)**

Год	Продукты из торговой сети			Продукты частного производства			Продукты из смешанных источников		
	А	Б	С	А	Б	С	А	Б	С
1986	0,30	0,52	0,74	0,50	0,63	0,91	0,4	0,56	0,83
	2,14	1,95	2,00	2,31	1,92	1,96	2,22	1,94	1,98
1987	0,46	0,84	1,18	0,65	1,15	1,63	0,56	0,76	1,41
	2,38	2,14	2,16	2,05	1,87	1,79	2,21	2,18	1,98
1988	0,59	1,07	1,44	0,86	1,50	2,05	0,65	1,09	1,56
	2,28	2,12	2,02	1,85	1,80	1,74	2,34	2,17	2,08
1989	0,65	1,19	1,60	0,98	1,65	2,41	0,69	1,20	1,75
	2,29	2,23	2,10	1,91	1,84	1,81	2,37	2,27	2,23
1990	0,70	1,22	1,75	1,05	1,77	2,52	0,74	1,39	1,87
	2,49	2,32	2,34	1,94	1,88	1,84	2,45	2,29	2,21
1991	0,73	1,29	1,82	1,13	1,91	2,66	0,79	1,43	1,94
	2,45	2,17	2,14	1,84	1,77	1,73	2,52	2,48	2,15
1992	0,77	1,37	1,83	1,15	1,94	2,83	0,85	1,46	2,15
	2,45	2,35	2,24	1,89	1,86	1,71	1,97	2,31	2,28
1993	0,79	1,39	1,86	1,17	2,27	2,91	0,91	1,51	2,36
	2,34	2,30	2,19	1,97	1,92	1,72	2,41	2,18	2,14

Примечание:

А – равнина, Б – предгорья, С – горы

В строке для каждого года верхнее число – средняя геометрическая доза, мЗв, а нижнее число – стандартное геометрическое отклонение, мЗв

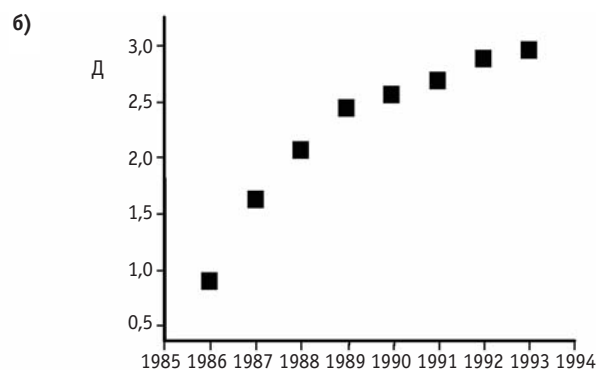
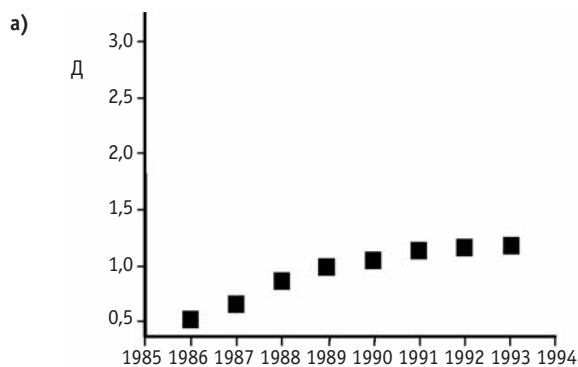


Рис. 3. Примеры динамики накопления суммарных эффективных доз внешнего и внутреннего облучения взрослых лиц (Д, мЗв — ось ординат) в зависимости от времени после аварии (годы — ось абсцисс) при потреблении продуктов частного производства; а — равнина, б — горы

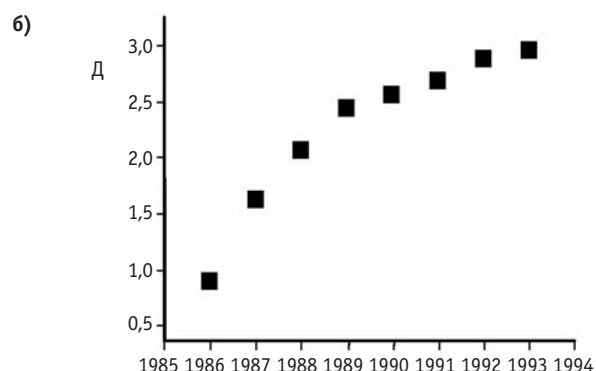
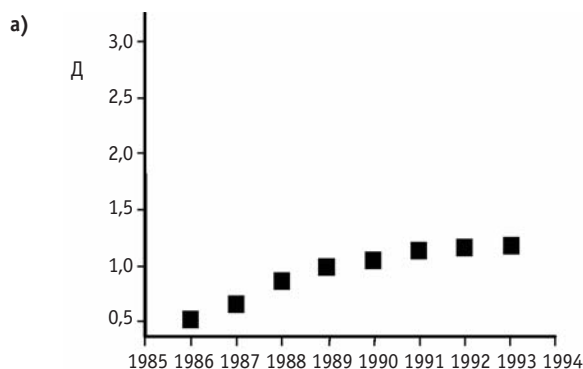


Рис. 4. Примеры динамики накопления суммарных эффективных доз внешнего и внутреннего облучения взрослых лиц (Д, мЗв — ось ординат) в зависимости от времени после аварии (годы — ось абсцисс) при потреблении продуктов питания из торговой сети; а — равнина, б — горы

Выводы

1. Получены оценки эффективных годовых и накопленных доз внешнего и внутреннего облучения для населения разных географических зон Республики Дагестан, в зависимости от различных источников продуктов питания. Максимальная эффективная доза внутреннего и внешнего облучения населения Республики Дагестан, накопленная за семь лет, с 1986 по 1993 гг., с вычетом доз естественного фона, не превышает 3 мЗв, что не представляет какой-либо радиологической опасности для населения, согласно требованиям НРБ. Динамика накопления дозы к 1993 г. существенно замедляется.

2. Дозы облучения населения гор превышают таковые для населения равнин, что связано, с одной стороны, с различиями в уровнях радиоактивного загрязнения этих зон (обусловленных, по-видимому, различиями в условиях атмосферного переноса радиоактивных веществ), а с другой стороны — с разными типами почв, определяющих величины коэффициентов перехода радиоактивных веществ из почв в продукты питания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IAEA TCP RER/2/003 — Vienna: IAEA, 2002, 162 pp.
2. Данные по радиоактивному загрязнению населенных пунктов РСФСР ^{37}Cs и ^{90}Sr (на март 1990 г.). — Обнинск: Госкомгидромет СССР, 1990, 230 с.
3. Реконструкция средней накопленной в 1986–1995 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Методические указания. МУ 2.6.1.579–96. Составители: Балонов М.И., Брук Г.Я., Голиков В.Ю., Шутков В.Н., Савкин М.Н., Питкевич В.А., Степаненко В.Ф., Вакуловский С.М., Перминова Г.С. — М.: МЗ РФ, 1996, 38 с.
4. Crystal Ball 2000 Decisioneering, Inc. USA CO, Denver 80202.

Поступила 30.11.2010

**В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, М.А. Максюттов, К.А. Туманов, С.Ю. Чекин,
В.В. Кашеев, А.М. Корело, О.К. Власов, Н.В. Щукина**

**МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
ЧЕРНОБЫЛЯ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ: ПРОБЛЕМА РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**V.K. Ivanov, A.F. Tsyb, M.A. Maksoutov, K.A. Tumanov, S.Y. Chekin,
V.V. Kashcheev, A.M. Korelo, O.K. Vlasov, N.V. Shchukina**

**Medical and Radiological Consequences of the Chernobyl Accident for the
Population of Russia: Problem of Thyroid Cancer Incidence**

РЕФЕРАТ

Проведен совместный анализ заболеваемости раком щитовидной железы населения Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей за период 1981–2008 гг. Средняя численность населения указанных областей за рассматриваемый период – 5,1 млн человек. За рассматриваемый период, по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра, было выявлено 9120 случаев рака щитовидной железы (РЩЖ). В работе использованы величины среднерайонных доз облучения щитовидной железы. Районы указанных областей сгруппированы в четыре зоны по величине дозы облучения: менее 10 мГр, [10, 20) мГр, [20, 50) мГр, 50 мГр и более. В качестве инструментов анализа использованы грубый и по возрастной показатель заболеваемости. Показано, что число ежегодно выявляемых случаев РЩЖ среди населения указанных областей за период наблюдения возросло почти в шесть раз на фоне продолжающегося сокращения численности их населения. Динамика грубого показателя заболеваемости в рассматриваемых областях за интервал времени 1981–2008 гг. характеризуется линейным трендом. Практически во всех возрастных группах наблюдается рост грубого показателя на протяжении периода наблюдения. При этом в большинстве возрастных групп значение грубого показателя для лиц, проживающих на территории со среднерайонной дозой облучения щитовидной железы 50 мГр и более, превышает его значение для прочих территорий. По индивидуальным данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра установлена статистически значимая дозовая зависимость частоты заболеваемости РЩЖ для детей и подростков (0–17 лет) на момент аварии на Чернобыльской АЭС – $ERR/Gy=3,22$; 95 % ДИ (1,56; 5,81).

Ключевые слова: чернобыльская авария, загрязненная радионуклидами территория, население, рак щитовидной железы, заболеваемость, грубый показатель, стандартизованное отношение заболеваемости, избыточный относительный риск

ABSTRACT

The joint analysis of thyroid cancer incidence in Bryansk, Kaluga, Oryol and Tula regions from 1981 through 2008 was made. The average size of population of the region in those years was 5.1 millions of people. According to data of the National Radiation and Epidemiological Registry, 9,120 thyroid cancer cases were detected for that period. Thyroid doses used for the analysis were averaged for counties of correspondent region. Affected counties of Bryansk, Kaluga, Oryol and Tula regions were arranged into 4 groups in accordance with radiation dose: <10 mGy; [10, 20) mGy, [20, 50) mGy; 50 mGy and >50 mGy. Crude and age-adjusted incidence rates were used for the analysis. For the follow-up period, the number of annually detected new thyroid cancer cases in the affected regions has increased by about 6 times, despite the reduction of the size of population. Dynamic of changes in the crude incidence rate within the follow-up period has shown the linear character. Increase in the crude incidence rate for the whole follow-up period was shown in nearly all age groups. In most age groups resided in territories with mean county thyroid doses of 50 mGy, the crude incidence rate was higher than that in age groups in other territories. Applying individual data of Russian National Medical and Dosimetric Registry, the statistically significant relationship between dose and thyroid cancer incidence in those exposed as children and adolescents (0–17 years of age) was demonstrated as follows: $ERR/Gy=3.22$; 95 % CI (1.56; 5.81).

Key words: Chernobyl accident, radionuclide contaminated territory, population, thyroid cancer, incidence of disease, crude incidence rate, standardized incidence ratio, excess relative risk

Введение

Приближается 25-я годовщина крупнейшей в истории человечества техногенной радиационной аварии на четвертом энергоблоке Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Вопросы ее медицинских радиологических последствий занимают значимое место в ведущих отечественных и международных научных изданиях.

Особое место в оценке радиологических последствий аварии отводится изучению динамики заболе-

ваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) населения наиболее загрязненных радионуклидами территорий России.

Через пять лет после аварии рост заболеваемости РЩЖ среди лиц из населения загрязненных территорий, бывших детьми на момент облучения, был отмечен в Белоруссии, России и Украине [1–3]. Наибольший рост заболеваемости РЩЖ наблюдался в первые пять лет после условно принятого латентного периода. Принято полагать, что дети (на момент

облучения) могут быть отнесены к группе повышенного радиационного риска по РЩЖ. Для лиц, бывших на момент облучения взрослыми, к настоящему времени радиационный риск по РЩЖ не показан.

В настоящей работе выполнен совместный анализ данных о заболеваемости РЩЖ населения Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей — наиболее загрязненных после аварии на ЧАЭС. Суммарная численность населения указанных областей — более пяти миллионов человек. Анализируемые данные о заболеваемости РЩЖ условно сгруппированы по трем интервалам наблюдения примерно равной продолжительности: 1981–1990 гг., 1991–2000 гг. и 2001–2008 гг. В качестве инструментов анализа использованы грубый и по возрастной показателю заболеваемости, стандартизованное отношение заболеваемости (SIR; контроль — Россия) и избыточный относительный риск (ERR).

Радиоэкологическая ситуация

Загрязнение радионуклидами территории России в результате аварии на ЧАЭС происходило 28–29 апреля 1986 г. вследствие переноса радиоактивного облака и выпадения осадков. Сформировались два пятна радиоактивного загрязнения: первое — на границе Брянской области с Могилевской и Гомельской областями Белоруссии, второе — на территории ряда районов Калужской, Тульской и Орловской областей (рис. 1).

Данные о загрязнении территории России опубликованы [5]. При этом некоторые из них географически неполны или представлены изолиниями вместо точечных значений для конкретных населенных пунктов. Плотность загрязнения ^{137}Cs населенных пунктов рассматриваемых областей была реконструирована на основе опубликованных данных (рис. 2).

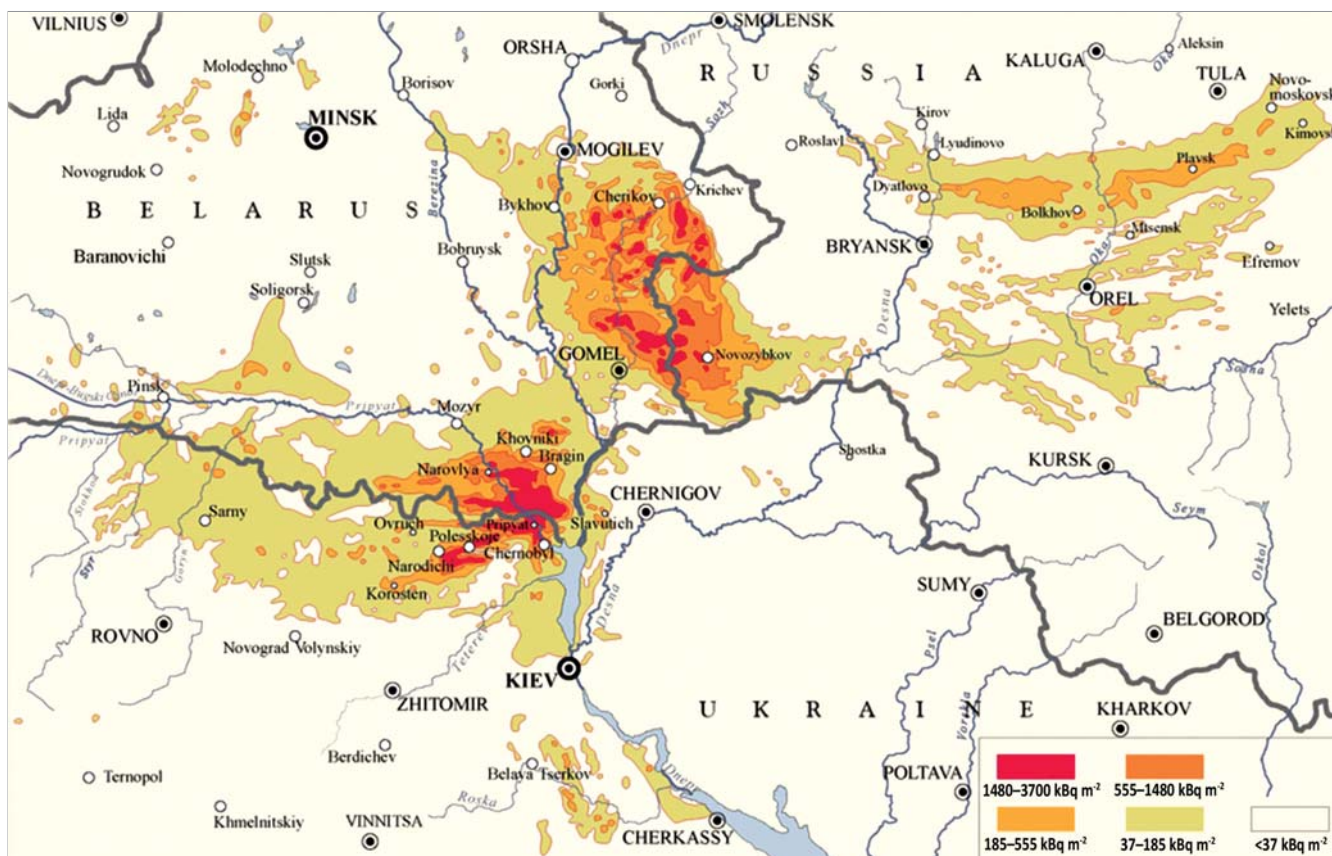


Рис. 1. Карта плотности загрязнения ^{137}Cs территории СССР [4]

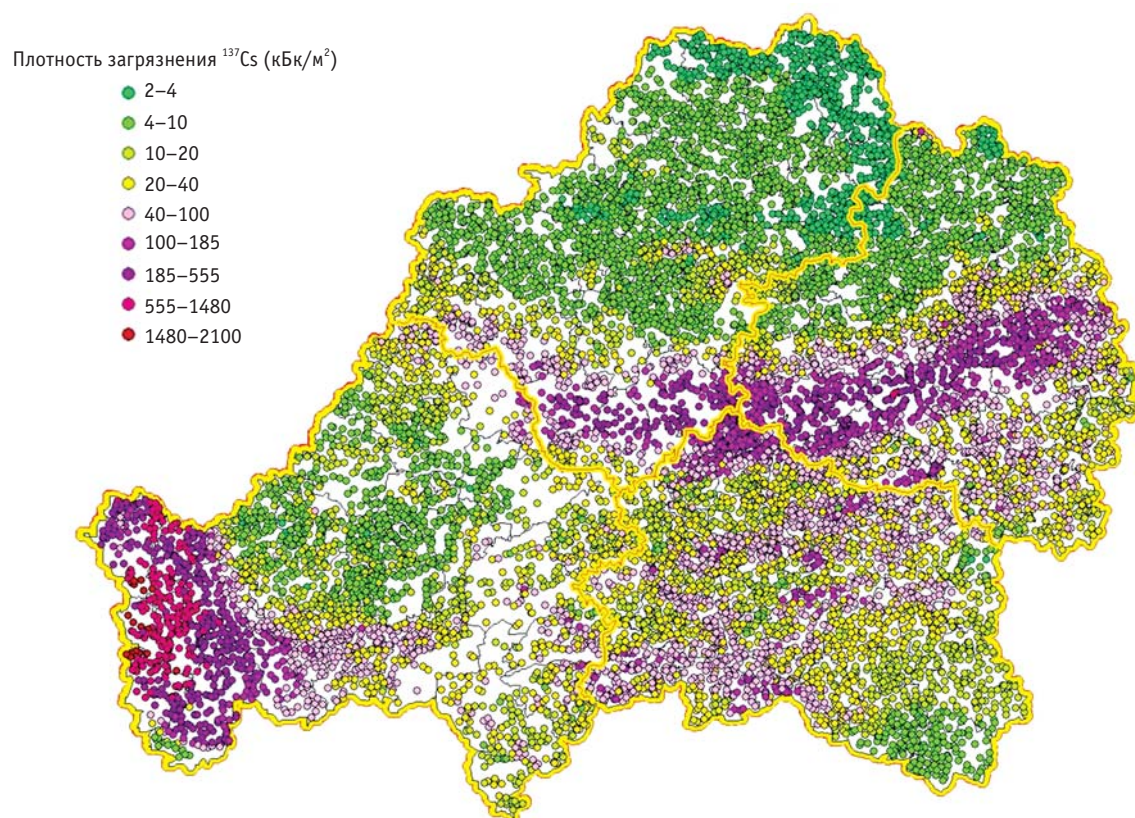


Рис. 2. Карта реконструированной плотности загрязнения ^{137}Cs населенных пунктов рассматриваемых областей

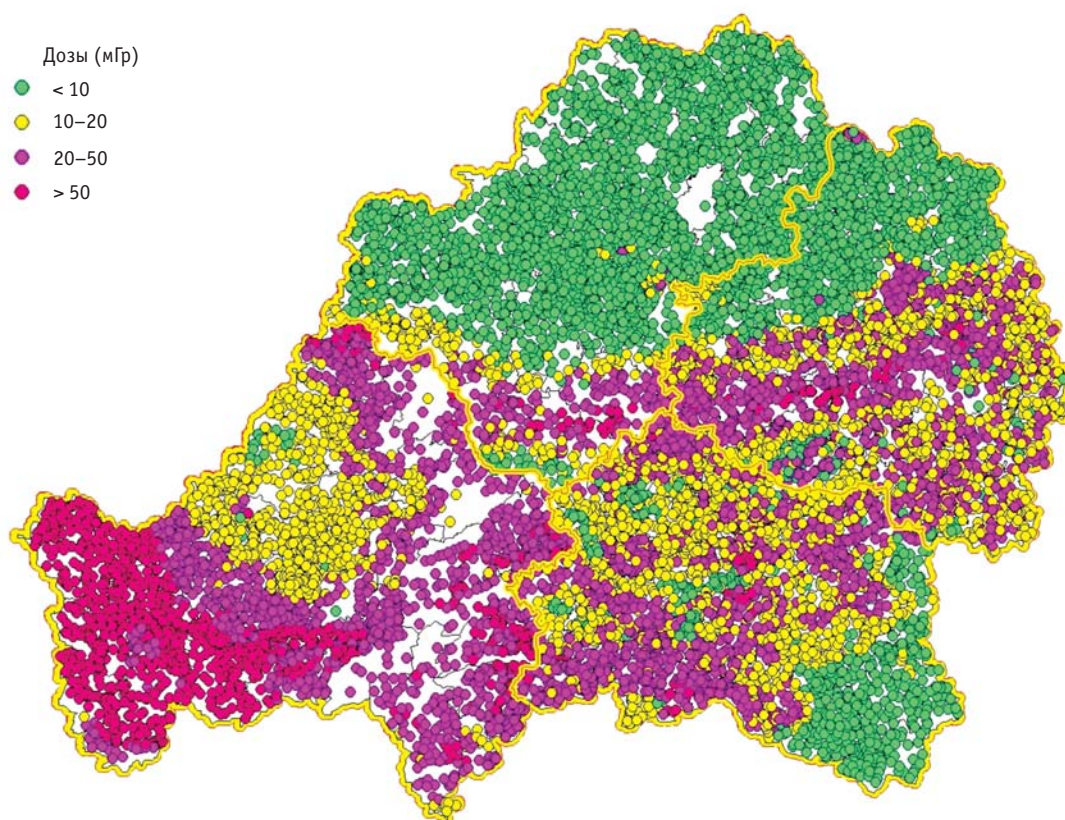


Рис. 3. Карта распределения средних доз облучения щитовидной железы в населенных пунктах рассматриваемых областей

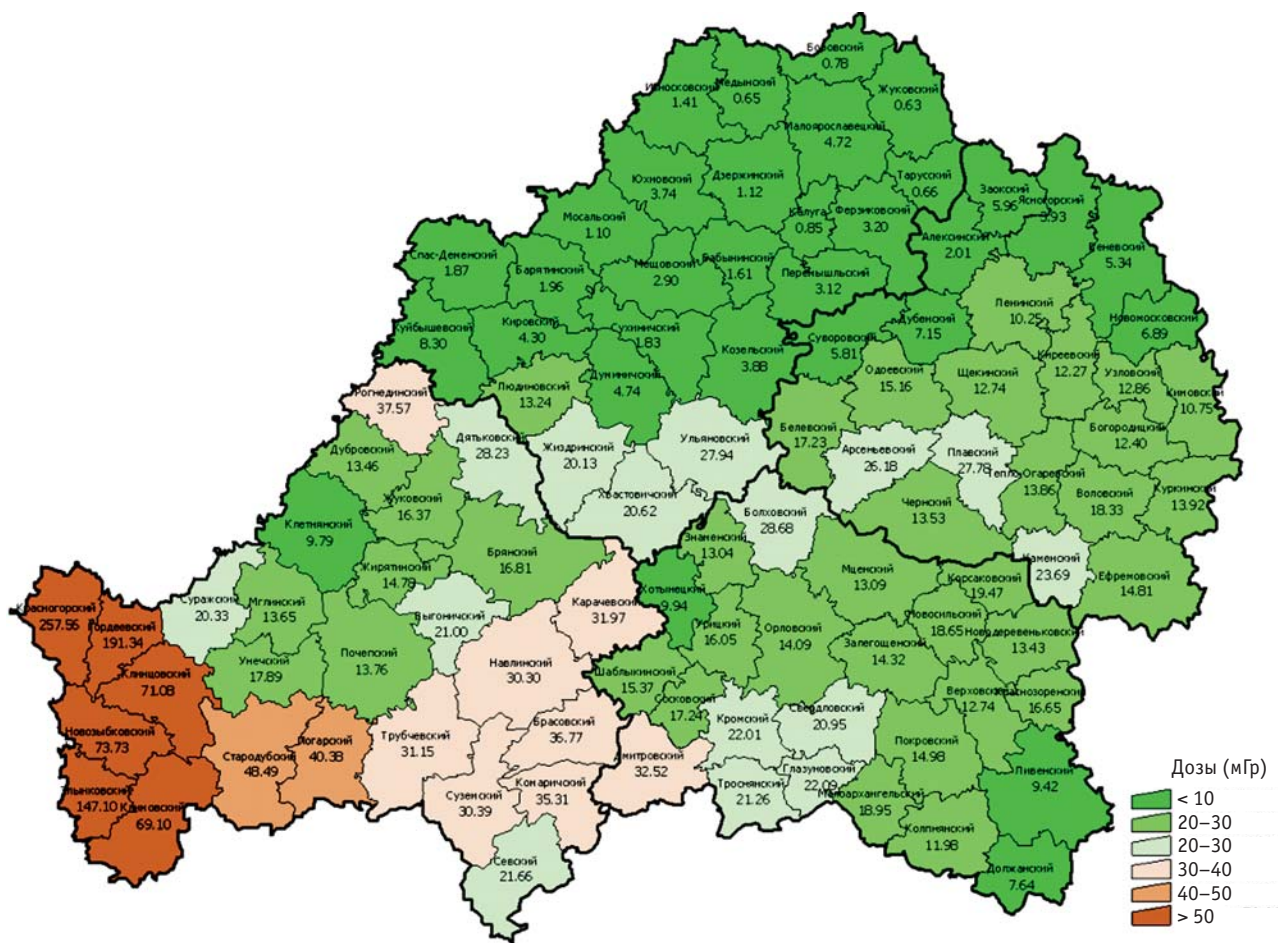


Рис. 4. Карта распределения среднерайонных доз облучения щитовидной железы в районах рассматриваемых областей

Дозы облучения щитовидной железы радиоизотопами йода населения загрязненных территорий получены на основе данных о плотности загрязнения ^{137}Cs (вычисления с использованием официальной методики [6]) и каталога среднерайонных доз [7], реконструированных с использованием прямых измерений дозы облучения щитовидной железы населения и радиометрии молока (рис. 3).

В силу неопределенности в оценках доз, а также некоторой неполноты и противоречивости экспериментальных и реконструированных данных мы сочли целесообразным использовать в радиационно-эпидемиологических исследованиях величины среднерайонных доз облучения щитовидной железы (рис. 4). Наибольшие значения среднерайонных доз облучения щитовидной железы характерны для юго-западных районов Брянской области: Красногорского, Гордеевского и Злынковского. Высокие значения доз характерны также для Жиздринского, Ульяновского и Хвастовичского районов Калужской области, Болховского, Дмитровского и Троснянского районов Орловской области, а также Арсеньевского, Плавского и Каменского районов Тульской области.

Используемый интервал времени наблюдения с 1981 по 2008 гг. позволяет сравнить заболеваемость РЩЖ до аварии и в длительный период после нее.

Демографическая ситуация в рассматриваемых областях в целом близка к таковой в России и характеризуется сокращением численности населения, особенно значительным в последние 10–15 лет. За рассматриваемый период суммарная численность населения рассматриваемых областей сократилась с 5,3 до 4,8 миллионов человек. Средняя численность населения четырех областей за рассматриваемый период – 5,1 млн чел. 33,2 % из них проживает в областных центрах. С 1985 по 1989 гг. в Брянской, Калужской и Орловской областях были образованы девять новых районов. К настоящему времени административное деление рассматриваемых областей представлено 103 муниципальными районами и городскими округами, в том числе четырьмя областными центрами.

Данные о численности населения районов (по половозрастным группам) базируются на информации областных комитетов статистики за 1982–2000 гг. и результатах переписи населения России 2002 г. Данные о состоянии на 2003–2008 гг. были получены

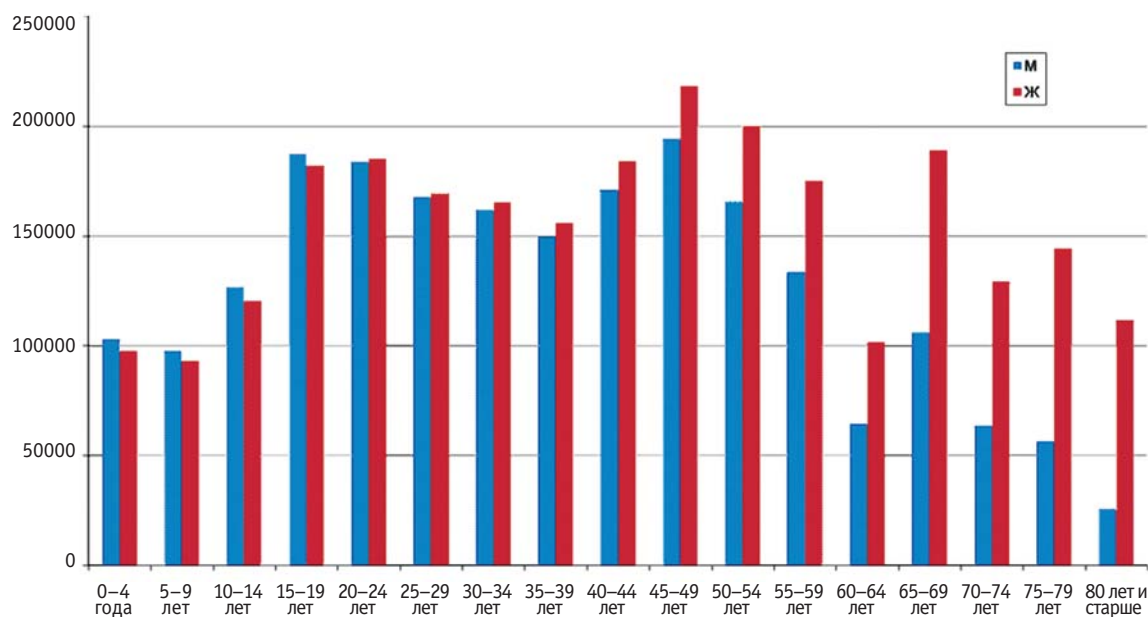


Рис. 5. Половозрастная структура населения рассматриваемых областей на 1 января 2006 г.

путем экстраполяции порайонных данных за предыдущий период с учетом тенденций в аналогичных половозрастных группах соответствующих областей в целом (по официальным данным формы 2РН Ростата; рис. 5).

Мужчины составляют 46 % от полной численности населения, женщины — 54 %. В возрасте до 20 лет численность мужчин несколько превышает численность женщин: 51 % и 49 % соответственно. В возрастных группах 20–24 года и 25–29 лет соотношение мужчин и женщин примерно 1:1. Начиная с возраста 30–34 года, доля женщин возрастает (51 %) и к возрасту 75–79 лет достигает 72 %. В возрастной группе 80 лет и старше доля женщин превышает 81 %.

Дети (возраст менее 15 лет) составляют 13 % от полной численности населения, лица так называемого трудоспособного возраста (менее 60 лет для мужчин и менее 55 лет для женщин) — 62 %, а лица старше трудоспособного возраста — 24 %. Возрастная группа 60–64 года мала, она включает так называемых детей войны — лиц, рожденных во время или вскоре после Второй мировой войны.

После аварии на ЧАЭС регистрации, диагностики и лечению онкологических заболеваний среди населения описываемых областей уделяется особое внимание, что может приводить к эффекту скрининга при рассмотрении абсолютных значений этой заболеваемости у наблюдаемого населения. В настоящей работе используются данные о случаях заболеваний РЩЖ, собираемые на регулярной основе в рамках ведения подрегистра РЩЖ Национального ра-

диационно-эпидемиологического регистра. Источником данных о случаях заболеваний РЩЖ выступают областные онкологические диспансеры.

В качестве контрольных при вычислении SIR использовали показатели заболеваемости РЩЖ населения России в соответствующих половозрастных группах в соответствующие годы наблюдения.

Дескриптивная эпидемиология

За период 1981–2008 гг. среди населения рассматриваемых областей было выявлено 9120 случаев РЩЖ (рис. 6, 7).

За 1981–1986 гг. в среднем выявлялось по 102 случая РЩЖ в год. Минимальное число случаев за этот период было выявлено в 1984 г. — 78 случаев. В 1987 г. их число значительно возросло — до 169. Далее частота заболеваний практически не изменялась, составляя в период 1987–1990 гг. в среднем 165 случаев в год. В 1991–1995 гг. наблюдался значительный рост заболеваемости: 197 случаев в 1991 г., 396 — в 1995 г. В 1995–2001 гг. наблюдался очередной, но не столь значительный рост случаев РЩЖ с максимумом 437 случаев в 1999 г. В 2002–2008 гг. наблюдался очередной рост заболеваемости, и в 2008 г. выявлено максимальное число заболеваний за весь период наблюдения — 592.

Таким образом, число ежегодно выявляемых случаев РЩЖ за период наблюдения возросло почти в шесть раз. За 1981–1990 гг. выявлено 1272 случая, за 1991–2000 гг. — 3585, а за 2001–2008 гг. — 4263 случая.

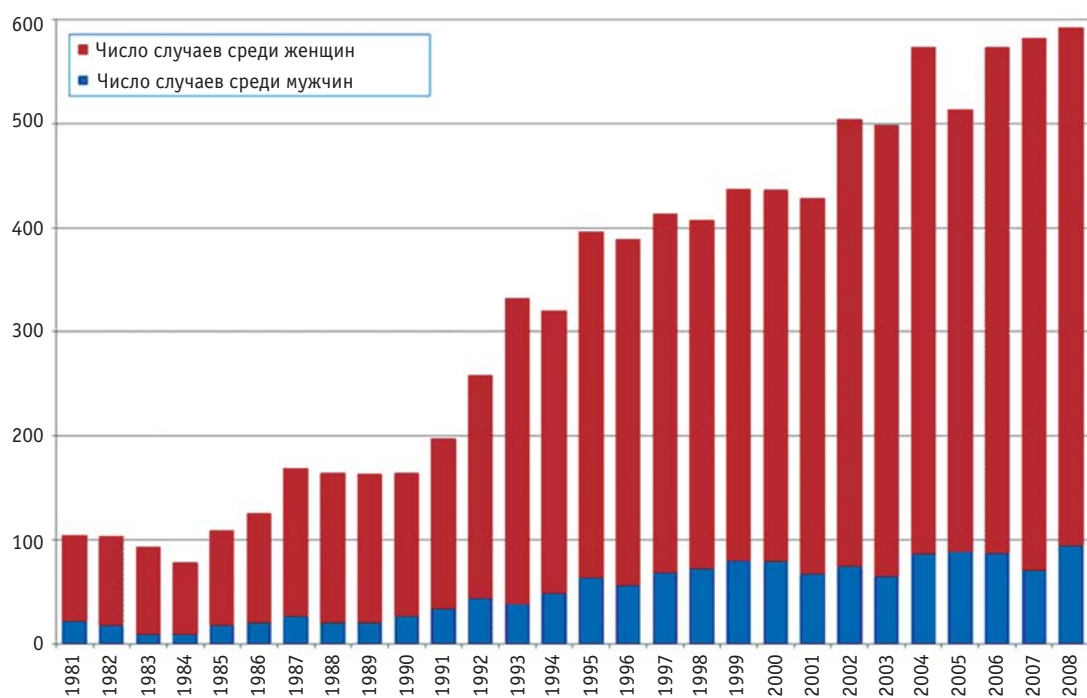


Рис. 6. Распределение числа случаев РЦЖ среди населения рассматриваемых областей по годам

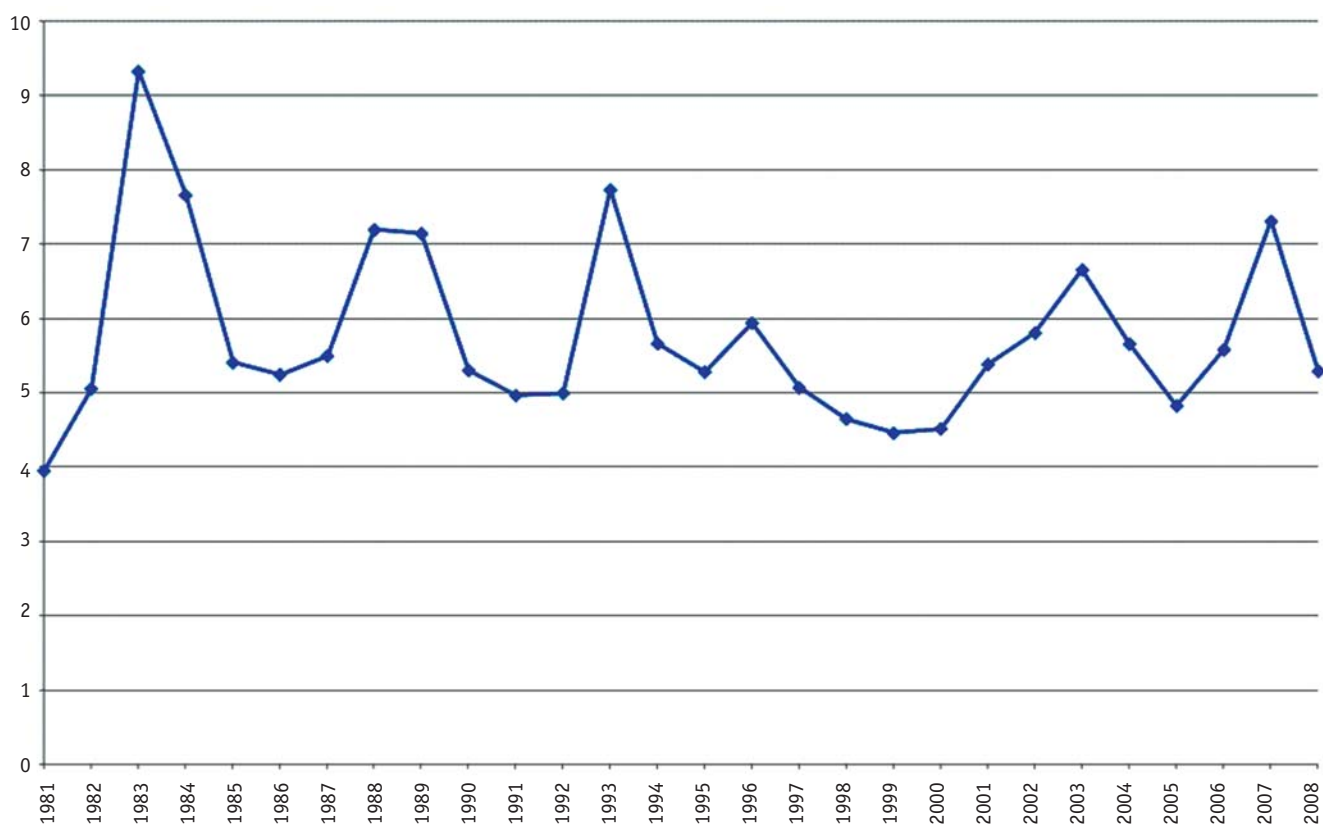


Рис. 7. Распределение отношения числа случаев РЦЖ среди женщин к числу случаев среди мужчин для населения рассматриваемых областей по годам

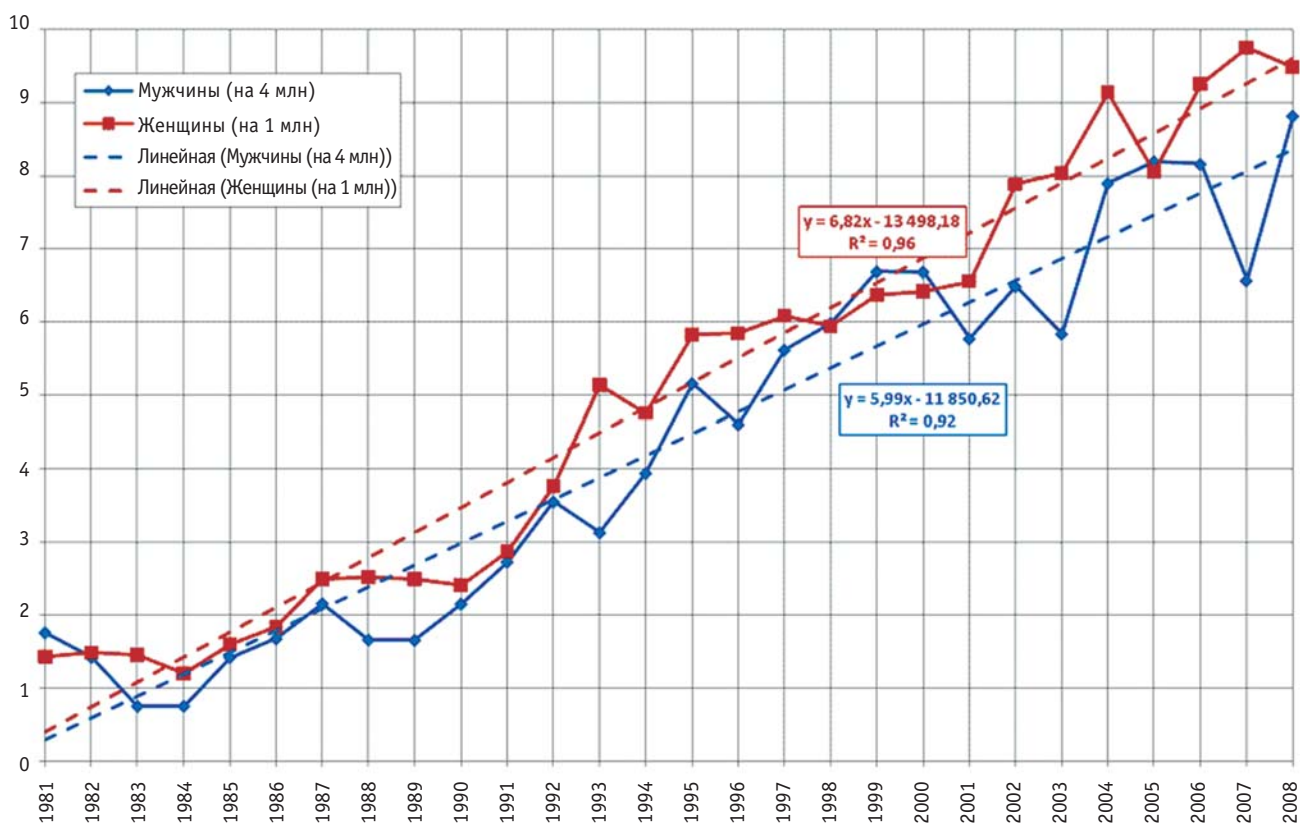


Рис. 8. Распределение грубого показателя заболеваемости РЩЖ населения рассматриваемых областей по годам

Среди мужчин выявлено 1396 случаев, среди женщин – 7724 случая, что составляет 15 % и 85 % соответственно. Годовое соотношение числа заболеваний у мужчин и у женщин варьировало за время наблюдения от 1:4 до 1:10. В 1981–1990 гг. это соотношение составляет примерно 1:6, в 1991–2000 гг. – 1:5, в 2001–2008 гг. – 1:6.

Динамика грубого показателя заболеваемости РЩЖ на рассматриваемой территории в целом (рис. 8: на 1 млн жителей для женщин, на 4 млн – для мужчин) характеризуется линейным трендом как для мужчин, так и для женщин (коэффициенты аппроксимации линейной модели – 0,92 и 0,96 соответ-

ственно, т.е. 92 % и 96 % изменений показателя в динамике соответственно описываются линейной моделью). Ежегодный прирост грубого показателя заболеваемости среди женщин в 4,6 раза выше, чем среди мужчин. В 1981–1990 гг. грубый показатель заболеваемости РЩЖ (на 1 млн жителей) составляет 7,7 для мужчин и 37,8 для женщин, в 1991–2000 гг. – 24,1 и 105,9 соответственно, в 2001–2008 гг. – 36,1 и 170,4 соответственно.

Районы рассматриваемых областей по величине среднерайонной дозы облучения щитовидной железы были сгруппированы в четыре зоны (рис. 4, табл. 1).

Таблица 1

Зонирование рассматриваемой территории по дозе облучения щитовидной железы

№	Доза ЩЖ, мГр	Население, тыс. чел. (в среднем за 1981–2008 гг.)	Число случаев	Грубый показатель на 1 млн. человек в среднем за 1981–2008 гг.
1	менее 10	1515	1821	42,9
2	[10, 20)	2742	5040	65,6
3	[20, 50)	645	1451	80,3
4	50 и более	248	808	116,5
Всего		5149	9120	63,2

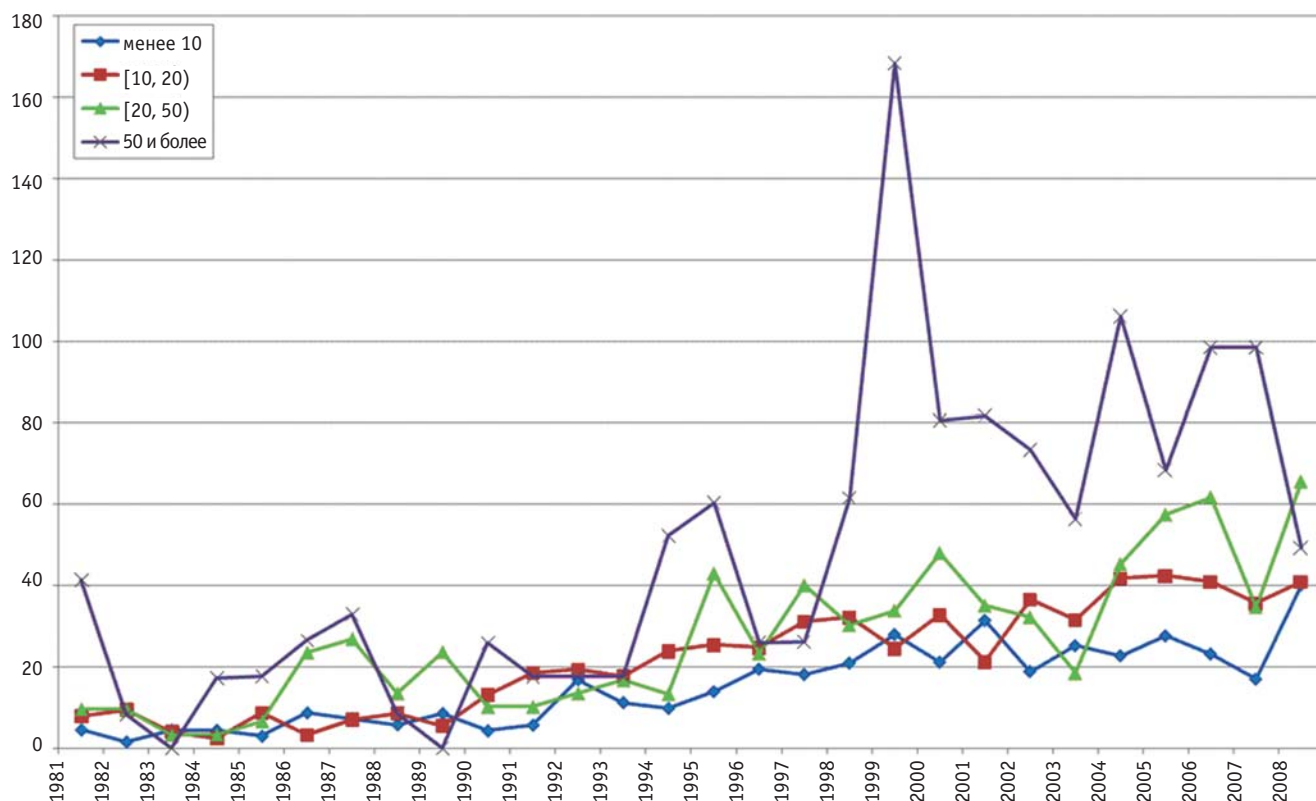


Рис. 9. Распределение грубого показателя заболеваемости РЩЖ мужского населения рассматриваемых областей по среднерайонной дозе на ЩЖ (мГр) и по годам

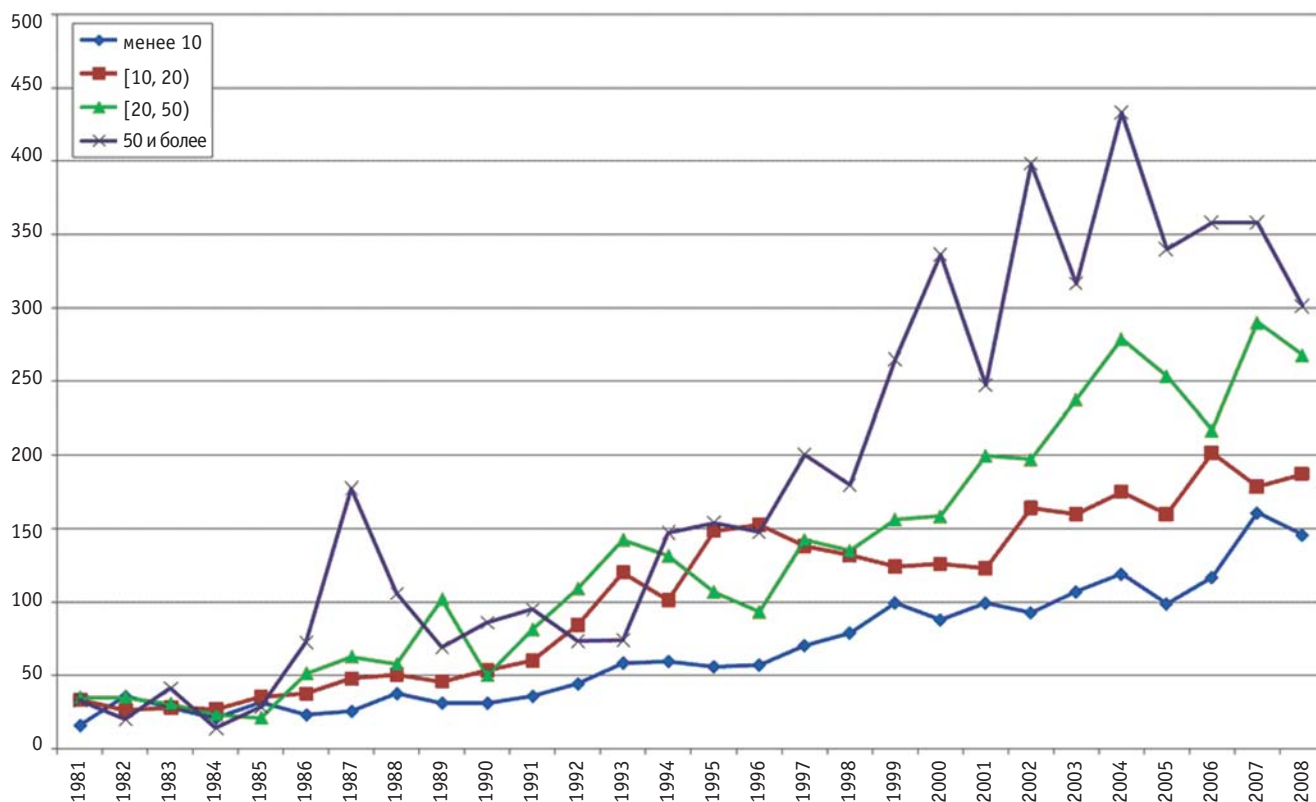


Рис. 9. Распределение грубого показателя заболеваемости РЩЖ мужского населения рассматриваемых областей по среднерайонной дозе на ЩЖ (мГр) и по годам

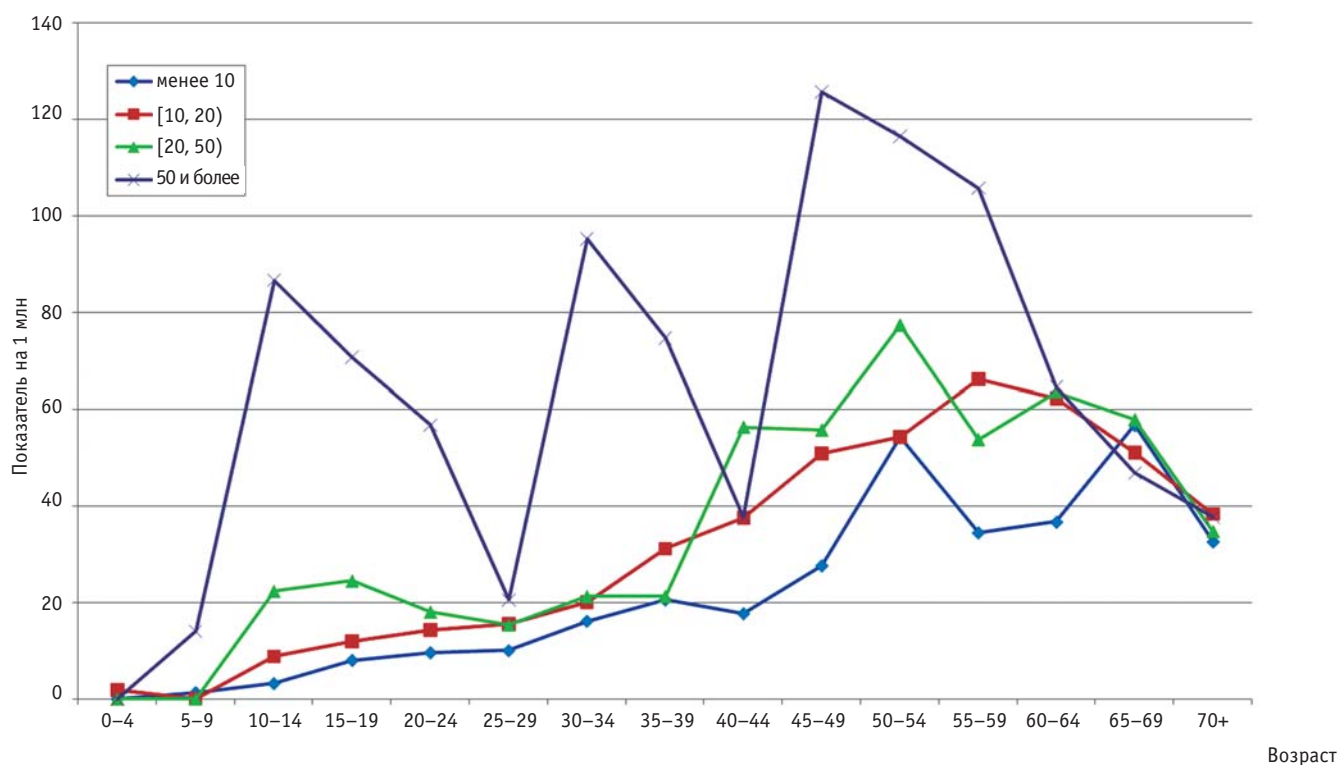


Рис. 11. Значения повозрастных показателей заболеваемости РЩЖ мужского населения рассматриваемых областей за 1991–2008 гг. для четырех зон по величине среднерайонной дозы на ЩЖ (мГр)

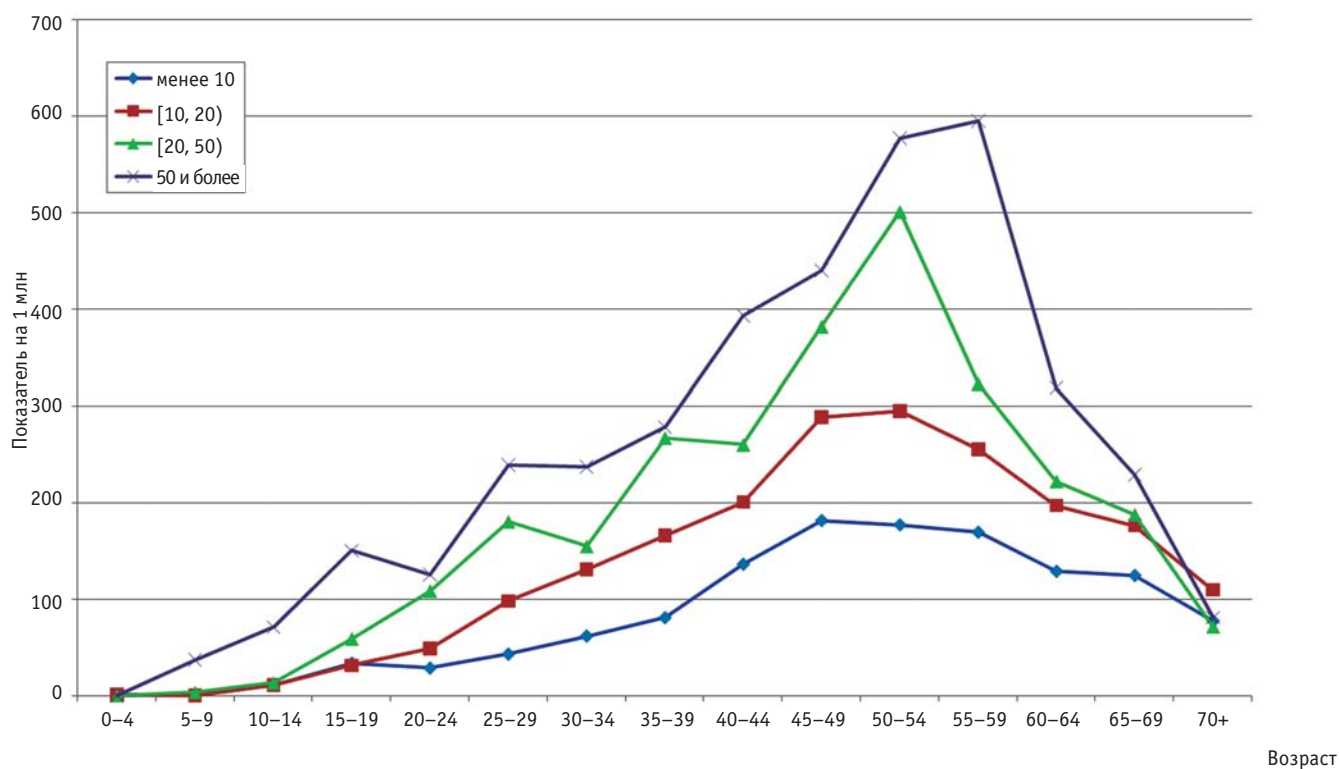


Рис. 12. Значения повозрастных показателей заболеваемости РЩЖ женского населения рассматриваемых областей за 1991–2008 гг. для четырех зон по величине среднерайонной дозы на ЩЖ (мГр)

Первые три зоны приблизительно равной площади. При этом отличия в численности населения между ними объясняются прежде всего тем, что первая зона включает один областной центр, а вторая — три. Во вторую и третью зоны входят районы из всех четырех областей. Районы Брянской области не входят в первую зону. А четвертая зона состоит из семи юго-западных районов Брянской области.

Грубый показатель возрастает с ростом номера зоны. Отличия в величине показателей для мужчин и женщин, вычисленных для разных зон, становятся все более заметны в последние годы (рис. 9 и 10).

Практически во всех возрастных группах наблюдается рост грубого показателя заболеваемости РЩЖ на протяжении периода наблюдения. Наивысшее значение показателя наблюдается в возрастных группах 50–54 года и 55–59 лет как для мужчин, так и для женщин.

На протяжении 1991–2008 гг. в большинстве возрастных групп значение грубого показателя для мужчин, проживающих на территории четвертой зоны, превышает его значение для прочих зон (рис. 11). Для женщин показатель в четвертой зоне максимален во всех возрастных группах, кроме двух крайних групп: 0–4 года, 70 и более лет. Показатели для женщин в остальных зонах тем выше, чем выше номер зоны, в диапазоне возрастов 20–69 лет (рис. 12).

Оценка радиационных рисков

Оценка радиационных рисков индукции РЩЖ проведена с использованием индивидуальных данных Российского государственного медико-дозимет-

рического регистра (РГМДР) за интервал времени с 01.01.1991 по 31.12.2008 гг. База данных РГМДР содержит информацию на 309130 человек, являющихся жителями Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей. Поскольку для этой когорты в Регистре имеется индивидуальная информация о месте жительства в 1986 г. и возрасте, получены индивидуальные оценки доз облучения щитовидной железы от инкорпорированных радионуклидов ^{131}I .

За период наблюдения с 1991 по 2008 гг. в рассмотренной когорте было выявлено 993 случая РЩЖ (из них 247 случаев среди детей и подростков в возрасте 0–17 лет на момент аварии и 746 случаев среди взрослых 18 лет и старше на момент аварии). Гистологическое подтверждение получили 98,5 % всех диагнозов.

На рис. 13, 14 показаны функции распределения случаев заболевания и здоровых членов когорты в зависимости от дозы облучения щитовидной железы. Как видно из рис. 13, средняя доза для заболевших в группе 0–17 лет больше средней дозы для здоровых лиц, что может быть определенным индикатором существования радиационного риска.

Для исследования зависимости заболеваемости РЩЖ от дозы облучения был использован когортный метод. При этом использовали индивидуальные данные о населении представленной когорты, которые были стратифицированы по полу, достигнутому возрасту (пятилетние интервалы) и календарному времени (годовые интервалы). Стратификацию по полу, возрасту и календарному времени проводили для описания фоновой (не связанной с облучением) заболеваемости РЩЖ в когорте при помощи внеш-

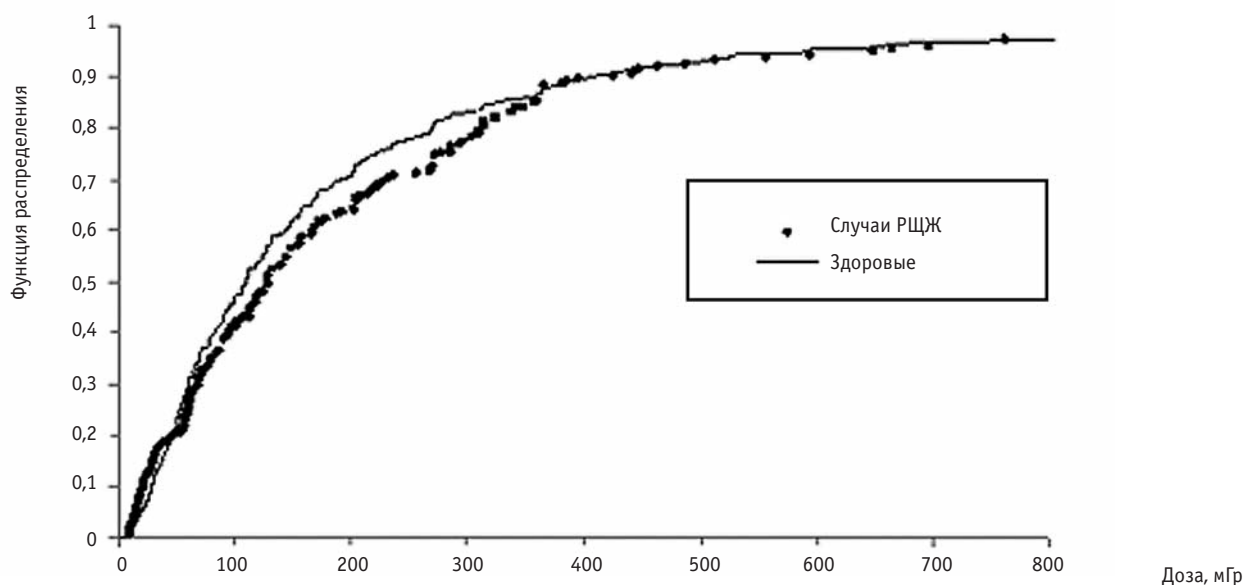


Рис. 13. Функция распределения случаев заболеваний и здоровых членов когорты в зависимости от дозы облучения для детей и подростков в возрасте 0–17 лет

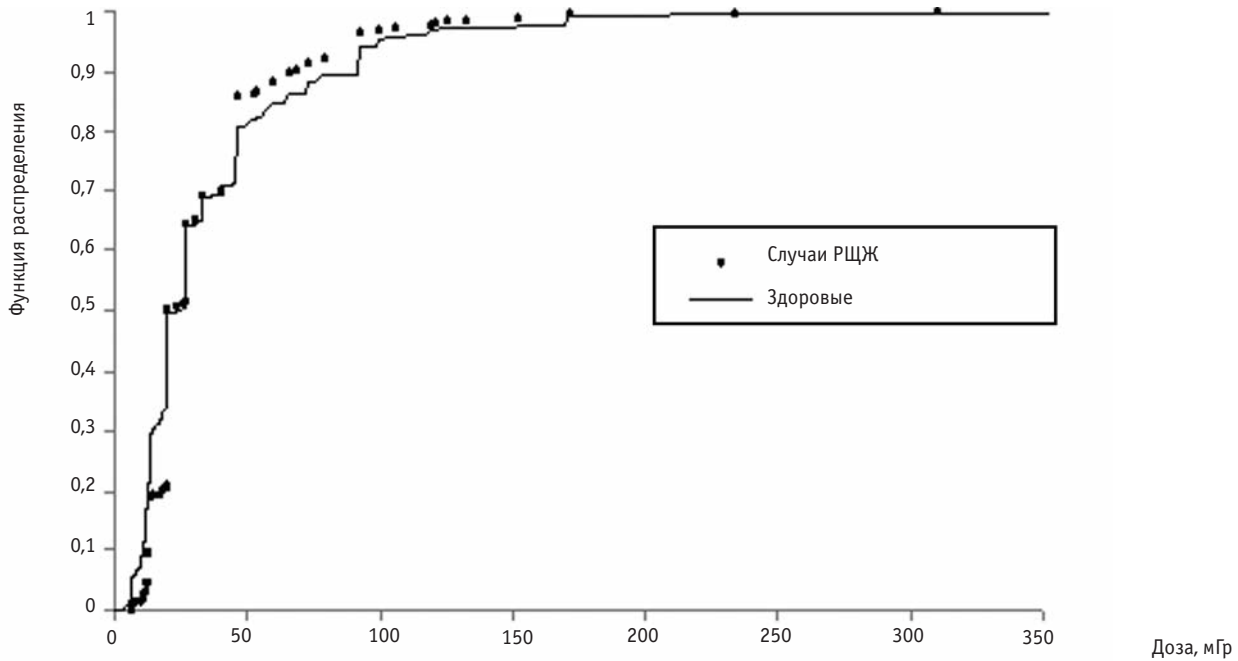


Рис. 14. Функция распределения случаев заболеваний и здоровых членов когорты в зависимости от дозы облучения для взрослых в возрасте 18 лет и старше

ней контрольной группы. В качестве внешнего контроля использовали спонтанную заболеваемость РЩЖ населения России в целом. Время нахождения каждого человека под риском заболеть РЩЖ вычисляется как разница дат T_1 и T_0 , где T_0 — время облучения и T_1 — дата последнего медицинского осмотра, дата соответствующего исследуемого заболевания или дата смерти.

Оценку зависимости заболеваемости РЩЖ от дозы внутреннего облучения щитовидной железы инкорпорированными радионуклидами ^{131}I проводили с использованием пуассоновской регрессии. Использовали модель избыточного относительного риска (Excess Relative Risk — ERR) следующего вида:

$$\lambda = \lambda_{sp} \cdot [1 + \rho_n(d)], \quad (1)$$

где λ_{sp} — фоновая заболеваемость РЩЖ в когорте, не зависящая от облучения; $\rho(d)$ — функция, характеризующая зависимость заболеваемости от дозы внутреннего облучения щитовидной железы.

Фоновую заболеваемость определяли с использованием внешней контрольной группы:

$$\lambda_{sp} = SIR \lambda_{rus}(s, a, t), \quad (2)$$

где $\lambda_{rus}(s, a, t)$ — годовые половозрастные показатели заболеваемости РЩЖ населения России; $SIR = \exp(\beta_0)$ — стандартизованное отношение заболеваемости (коэффициент, учитывающий различие спонтанных заболеваемости в изучаемой и российской популяции в рассматриваемый период времени), β_0 — неизвестная константа.

Рассматривали линейную модель зависимости заболеваемости РЩЖ от дозы внутреннего облучения щитовидной железы:

$$p(d) = ERR_{1\text{Гр}} d, \quad (3)$$

где $ERR_{1\text{Гр}}$ — избыточный относительный риск на единицу дозы 1 Гр; d — индивидуализированная доза внутреннего облучения щитовидной железы инкорпорированными радионуклидами ^{131}I в Гр.

Подбор неизвестных констант $ERR_{1\text{Гр}}$, β осуществляли с помощью максимизации функции правдоподобия. Так же оценивали статистическую значимость (p -value) исследуемых параметров. Статистическим тестом для этих целей служит тест отношения правдоподобий. Подбор неизвестных констант $ERR_{1\text{Гр}}$, β оценки значимости и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ) проводили с помощью программного пакета EpiCure [8].

Для оценки отличий в интенсивности заболеваемости РЩЖ в различных дозовых группах использовали модель относительного риска (Relative Risk — RR). В качестве контрольной группы (внутренний контроль) в исследовании относительного риска использовались лица с дозой внутреннего облучения щитовидной железы в диапазоне от 0 до 50 мГр.

Модель относительного риска имеет следующий вид:

$$\lambda = \lambda_0 \exp(\mu_n DGR), \quad (4)$$

где DGR — дозовые группы, $PR = \exp(\mu_n DGR)$ — относительный риск для n -ой облученной дозовой груп-

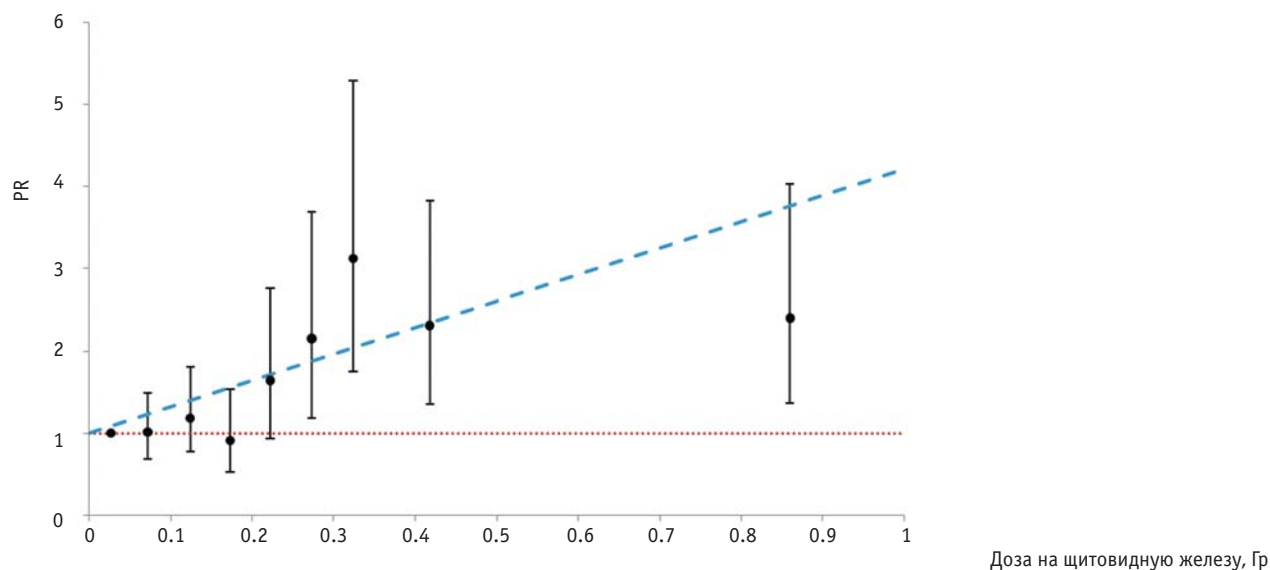


Рис. 15. Относительный риск заболеваемости РЩЖ детей и подростков в возрасте 0–17 лет в различных дозовых группах. Пунктирной линией нанесена величина $RR=1+ERR$, где значение ERR определено по формуле (1)

Таблица 2

Значения ERR и SIR для заболеваний РЩЖ в когорте лиц из Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей, зарегистрированных в РГМДР, с 1991 по 2008 гг.

	0–17 лет	18 лет и старше
Всего человек	97191	211939
Число случаев	247	746
Средняя доза для когорты, мГр	188	37
Средняя доза среди случаев, мГр	225	32
SIR (95 % ДИ)	8,13 (6,31; 10,23)	3,71 (3,43; 4,01)
$ERR/Гр$ (95 % ДИ)	3,22 (1,56; 5,81)	–1,47 (–1,64; 0,10)

Таблица 3

Значения RR для заболеваний РЩЖ в когорте лиц из Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей, зарегистрированных в РГМДР, с 1991 по 2008 гг.

Дозовая группа	Средняя доза, мГр	Число случаев	PYR	RR (95 % ДИ)
0–50	26,9	49	288218	1
50–100	71,5	53	318536	1,01 (0,68; 1,49)
100–150	123,6	37	212491	1,18 (0,77; 1,81)
150–200	172,9	18	131218	0,91 (0,52; 1,53)
200–250	222,2	18	97500	1,64 (0,93; 2,76)
250–300	273,3	16	75420	2,15 (1,18; 3,69)
300–350	324,1	17	44432	3,12 (1,75; 5,30)
350–500	418,0	20	94791	2,31 (1,35; 3,83)
> 500	859,5	18	107150	2,40 (1,36; 4,03)

пы. Здесь $n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$ для дозовых групп 50–100, 100–150, 200–250, 300–350, 350–500 и больше 500 мГр соответственно, $n = 0$ и $RR_0 = 1$ для дозовой группы 0–50 мГр – контрольная группа.

Максимизацию функции правдоподобия для RR и вычисление 95 %-го доверительного интервала в модели (4) проводили также с помощью программного пакета EpiSure.

Результаты оценки радиационных рисков представлены в табл. 2, 3 и на рис. 15. Как видно из таблицы 2, значимый радиационный риск индукции РЩЖ установлен только для детей и подростков (0–17 лет) на момент аварии. Высокое значение величины SIR (8,13 для группы 0–17 лет, 3,7 для группы 18 лет и старше) подтверждает выраженный скрининговый эффект в процессе регистрации заболеваний РЩЖ.

Закключение

Таким образом, можно сделать два основных вывода проведенных крупномасштабных эпидемиологических исследований:

1. На территориях Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей, в наибольшей степени подвергшихся радиационному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, выявлено значительное (шестикратное) увеличение частоты заболеваемости РЩЖ среди населения, подтверждающее выраженный скрининговый эффект в процессе регистрации заболеваний РЩЖ.

2. По данным РГМДР, к группе риска заболеваемости РЩЖ следует отнести только детей и подро-

стков (0–17 лет на момент аварии). До 40 % выявленных РЩЖ в этой группе следует отнести к радиационно-обусловленным.

Полученные заключения хорошо согласуются с основными выводами проведенных ранее радиационно-эпидемиологических исследований по проблеме РЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N.* Thyroid cancer after Chernobyl. //Nature, 1992, **359**, P. 21.
2. *Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al.* A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. //J. Natl. Cancer. Inst., 2006, **98**, No.13, P. 897–903.
3. *Ivanov V.K., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Pokrovsky V.I.* Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks. — St. Petersburg: Nauka, 2004, 388 pp.
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, Vol. II: Effects. New York: United Nations, 2000.
5. Атлас радиоактивного загрязнения европейской части России, Белоруссии и Украины. — М.: Федеральная служба геодезии и картографии России, 1998.
6. *Рамзаев П.В., Балонов М.И., Звонова И.А. и соавт.* Реконструкция доз облучения радиоизотопов йода в щитовидной железе жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: Методические указания МУ 2.6.1.1000-00, Минздрав России. — М., 2001.
7. *Балонов М.И., Звонова И.Ф., Братилова А.А. и соавт.* Средние дозы облучения щитовидной железы жителей разного возраста, проживавших в 1986 г. в населенных пунктах Брянской, Тульской, Орловской и Калужской областей, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. //Радиация и риск, 2002, Спецвыпуск.
8. *Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.* EPICURE User's Guide. — Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.

Поступила 17.08.2010.

И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, Н.А. Клеева

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОЦЕНКА
РИСКОВ ЕГО РАЗВИТИЯ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

I.L. Shafransky, A.R. Tukov, N.A. Kleeва

**Cancer Thyroid Incidence and Radiogenic Risk in Nuclear Power Workers
Participated in the Recovery of Chernobyl NPP accident**

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) и оценка риска его развития у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности России.

Материал и методы: Использована информационная база отраслевого регистра лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников предприятий Минатома России, в том числе 10444 мужчин, для которых имеются данные о дозах внешнего облучения, полученных при работе в 30-километровой зоне. Изучена динамика заболеваемости РЩЖ у данного контингента лиц за период 1989–2006 гг., проведен сравнительный анализ этого показателя у ликвидаторов последствий аварии и населения России, работавших в «йодном» и последующем периодах. Оценка условного отношения рисков заболевания РЩЖ от внешнего облучения получена методом «случай–контроль» при статистической обработке материала с использованием процедуры логистической регрессии.

Результаты: Заболеваемость РЩЖ у ликвидаторов, работников атомной промышленности России в «йодном» периоде ниже, чем в последующем периоде работы в 30-километровой зоне. При оценке методом «случай–контроль» условное отношение рисков заболевания исследуемой группы по отношению к контролю меньше единицы.

Ключевые слова: *заболеваемость раком щитовидной железы, ликвидаторы, радиационный риск, Чернобыльская АЭС*

ABSTRACT

Purpose: Estimation of thyroid cancer incidence and radiogenic risk in recovery workers.

Material and methods: Data of the Chernobyl Register of atomic industry workers employed for the Chernobyl accident (10444 records) were used. The dynamics of thyroid cancer incidence is presented for 1989–2006 follow-up period. The thyroid cancer conditional risk ratio in case of the external irradiation and the logistic procedure were used for case-control analysis.

Results: The thyroid cancer incidence in recovery workers of “iodine” period is lower than that for later period. The conditional risk ratio for study group is below 1.

Conclusion: Low radiation doses do not increase the probability of thyroid cancer incidence in atomic industry recovery workers.

Key words: *cancer thyroid incidence, liquidators, radiation risk, Chernobyl NPP*

Введение

Наблюдение за динамикой заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является актуальным, поскольку ее повышенный уровень может указывать на радиогенную природу данного вида рака. Это обусловлено наличием в радиоактивных выбросах радиоактивного йода, избирательно накапливающегося в ЩЖ. По мнению большинства специалистов, именно этот факт является причиной избыточного риска РЩЖ. Йод-131 мог поступать в организм ликвидаторов в течение апреля–июня 1986 г. Для радиогенного рака характерно наличие латентного периода. По данным литературы, минимальный латентный

период радиогенного РЩЖ составляет три-пять лет, хотя заболевание может появиться и через 25 и более лет после облучения. Наблюдения за здоровьем населения, проживающего на загрязненных территориях, показывают наличие минимального пятилетнего латентного периода РЩЖ у детей и взрослых [1].

Было предложено считать группой повышенного радиационного риска также женщин до 50 лет. Выявленный повышенный риск заболевания РЩЖ у женщин, проживающих на загрязненных территориях, тому основание. Однако дозовой зависимости в этом случае получить не удалось [2].

Анализ данных Российского государственного медико-дозиметрического регистра о заболеваемости РЩЖ у ликвидаторов за 1987–1998 гг. выявил

значительно более высокую заболеваемость женщин и мужчин по сравнению с населением России. Авторы не склонны объяснять причину возникновения данного заболевания у этого контингента только эффектом скрининга [3, 4].

Работ по оценке риска возникновения РЩЖ у лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, к настоящему времени известно уже достаточно много. Зафиксирован значительно повышенный риск РЩЖ у населения, особенно подвергшегося облучению в детские годы [5]. В то же время данные о риске возникновения РЩЖ у детей, проживающих на территориях, прилегающих к атомным объектам, не дают убедительных доказательств его заметного увеличения [6, 7].

Данные о риске возникновения РЩЖ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС противоречивы. В ранних исследованиях, выполненных на основе Российского медико-дозиметрического регистра, сообщалось о наличии повышенного риска возникновения РЩЖ у ликвидаторов, принимавших участие в начальном периоде работ в 30-километровой зоне [8]. Однако в более позднем исследовании [9] не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между дозой внешнего облучения и риском заболевания РЩЖ.

В Федеральном медико-биологическом агентстве с 1988 г. начал функционировать Отраслевой регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В настоящее время в нем находится информация о более чем 24 тысячах человек (ликвидаторы, эвакуированные и дети, родившиеся от ликвидаторов). Из этого числа ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг. было 12 331 человек, в 1988–1990 гг. — 2 285 человек.

Обеспеченность информацией о дозах внешнего облучения ликвидаторов составила 64,9 %. Средняя поглощенная доза внешнего облучения ликвидаторов 1986 г. — 6,85, 1987 г. — 2,9, 1988 г. — 2,37, 1989 — 1,44, 1990 г. — 1,25 сГр. Все дозы у ликвидаторов, работников предприятий атомной промышленности России, измерены с помощью индивидуальных дозиметров.

Существующие регистры ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС позволяют проводить различные виды эпидемиологических исследований (когортные, «случай—контроль», территориальные и динамические сравнения), каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки.

В связи с тем, что для корректных когортных исследований необходимо достаточно большое число больных и человеко-лет наблюдений, в данной работе был использован метод «случай—контроль» для выявления возможной связи заболевания РЩЖ у

мужчин-ликвидаторов, заболевших в 1987–2004 гг., и дозами внешнего облучения, полученными ими в период работы в 30-километровой зоне в 1986–1987 гг.

Материал и методы

В работе использована информационная база Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Исследование охватывает период 1989–2006 гг. В 1989 г. в регистре было учтено 17 579 человек (мужчин — 14 892, женщин — 2 687). В 2003 г. число их уменьшилось до 11 944 человек (10 029 мужчин и 1 915 женщин), остальные выбыли из-под наблюдения. Соотношение мужчин и женщин за это время практически не изменилось. Большую часть регистра составляют мужчины — в 1989 г. они составляли 84,7 % взрослого контингента, женщины — 15,3 %, в 2003 г. мужчины — 84,0 %, женщины — 16,0 %. Средний возраст мужчин-ликвидаторов на момент пребывания в 30-километровой зоне составлял 36,1 года, женщин — 38,8 года.

В исследовании использованы человеко-годы наблюдения, распределенные по половозрастным группам. Половозрастная характеристика контингента ликвидаторов, работников атомной промышленности в 1989–2006 гг., представлена в табл. 1. Она демонстрирует уменьшение с каждым последующим циклом исследования числа человеко-лет наблюдения у мужчин в возрасте 18–29, 30–39, 40–49 лет, у женщин — 18–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет. Число человеко-лет наблюдений в более старших возрастных группах увеличивается (у мужчин это 50–59 лет и старше, у женщин 60–69 лет, 70 лет и старше). К концу исследуемого периода в когорте стали преобладать ликвидаторы старшего возраста.

Распределение числа человеко-лет наблюдения у ликвидаторов в 1989–2006 гг. по дозовым группам внешнего облучения представлено в табл. 2. Почти половина человеко-лет наблюдения сосредоточено в дозовой группе 0,1–9,9 сГр. Наибольшее количество человеко-лет наблюдения — у женщин-ликвидаторов с неизвестной дозой облучения. Значительно меньше — у женщин-ликвидаторов с дозой облучения 10–19,9 сГр, и совсем малая часть — с дозой 20,0 сГр и более. Около 20 % ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС имели до работы в 30-километровой зоне профессиональный контакт с радиоактивными веществами и источниками ионизирующего излучения, однако данные об этих дозах отсутствуют в регистре. Мы исходили из предположения, что профессиональные дозы распределяются равномерно в дозовых группах внешнего облучения, полученного за время участия их в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Таблица 1

Распределение человеко-лет наблюдения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности, по полу, возрастным группам и циклам исследования в 1989–2006 гг.

Возраст, лет	Пол	Все	В т.ч. по циклам исследования, годы					
		1989–2006	1989–1991	1992–1994	1995–1997	1998–2000	2001–2003	2004–2006
18–29	М	10426	7283	2638	475	29	1	0
	Ж	2066	1183	649	209	24	1	
	оба пола	12492	8466	3287	684	53	2	0
30–39	М	63553	21916	18378	12551	6982	2978	748
	Ж	8053	2480	2000	1524	1081	660	308
	оба пола	71606	24396	20378	14075	8063	3638	1056
40–49	М	92676	13944	16424	17843	17398	15393	11674
	Ж	13216	2740	2688	2561	2119	1751	1357
	оба пола	105892	16684	19112	20404	19517	17144	13031
50–59	М	60971	7855	8664	8875	9970	11737	13870
	Ж	14180	2363	2690	2573	2241	2116	2197
	оба пола	75151	10218	11354	11448	12211	13853	16067
60–69	М	24362	1353	2297	3390	5055	6119	6148
	Ж	7451	328	570	974	1573	1991	2015
	оба пола	31813	1681	2867	4364	6628	8110	8163
70 и старше	М	4439	62	131	306	705	1295	1940
	Ж	1136	25	57	113	159	277	505
	оба пола	5575	87	188	419	864	1572	2445
Все	М	256427	52413	48532	43440	40139	37523	34380
	Ж	46102	9119	8654	7954	7197	6796	6382
	оба пола	302529	61532	57186	51394	47336	44319	40762

Таблица 2

Распределение человеко-лет наблюдения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности, по полу, дозовым группам и циклам исследования в 1989–2006 гг.

Дозовая группа, сГр	Пол	Все	В т.ч. по циклам исследования					
		1989–2006	1989–1991	1992–1994	1995–1997	1998–2000	2001–2003	2004–2006
0,1–9,9	м	111156	22938	21358	18981	17075	16052	14752
	ж	13332	2585	2470	2294	2096	2006	1881
	оба пола	124488	25523	23828	21275	19171	18058	16633
10–19,9	м	28457	5921	5501	4924	4367	4046	3698
	ж	239	48	48	44	36	33	30
	оба пола	28696	5969	5549	4968	4403	4079	3728
20,0 и более	м	2983	600	564	520	473	434	392
	ж	29	6	6	6	5	3	3
	оба пола	3012	606	570	526	478	437	395
Доза неизвестна	м	77490	15406	14484	13249	12260	11503	10588
	ж	27752	5482	5285	4906	4322	3994	3763
	оба пола	105242	20888	19769	18155	16582	15497	14351
Всего	м	220086	44865	41907	37674	34175	32035	29430
	ж	41352	8121	7809	7250	6459	6036	5677
	оба пола	261438	52986	49716	44924	40634	38071	35107

Динамика заболеваемости изучена за период 1989–2006 гг. Для уменьшения погрешностей показателей заболеваемость рассчитывалась по трехлетним циклам исследования.

Проследить повозрастную динамику заболеваемости РЩЖ у мужчин и женщин-ликвидаторов достаточно сложно вследствие недостаточной численности возрастных групп. В работе мы изучили среднюю заболеваемость у ликвидаторов последствий аварии, мужчин и женщин, рассчитанную за период 1989–2006 гг. по десятилетним возрастным периодам. Для оценки влияния пола на заболеваемость РЩЖ мы сравнили данные регистра с аналогичными показателями населения России. Средняя повозрастная заболеваемость населения России была рассчитана по двум годам – 1993 и 2006. Особенность расчета состояла в том, что статистические данные об онкозаболеваемости населения России представлены по пятилетним возрастным периодам [10, 11], поэтому необходимо было пересчитать их по десятилетиям.

За период 1989–2006 гг. РЩЖ впервые выявлен у 34 ликвидаторов, в том числе у 20 мужчин и 14 женщин. Восемь заболевших мужчин имели дозу до 10,0 сГр, один – дозу от 10,0 до 25,0 сГр, у 11 мужчин доза облучения неизвестна. У заболевших женщин четверо имели дозу облучения до 10,0 сГр, у остальных десяти доза облучения неизвестна. Среди заболевших мужчин 12 были ликвидаторами 1986–1987 гг., а среди заболевших женщин 13 являются ликвидаторами этого же периода, и только одна – ликвидатор 1990 года. Максимальное количество заболевших женщин (семь человек) выявлено в 1992–1994 гг., у шести из них доза облучения неизвестна. Число заболевших РЩЖ мужчин распределено примерно равномерно по циклам исследования – по три-пять человек, за исключением 2004–2006 гг., когда был выявлен один заболевший.

Повозрастное распределение ликвидаторов, заболевших РЩЖ в 1989–2006 гг., представлено в табл. 3. Максимальное число заболеваний у мужчин-ликвидаторов зафиксировано в возрасте 30–39 лет и 40–49 лет. У женщин, участниц ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, наибольшее число заболеваний (57 %) наблюдалось в 60–69 лет.

Большое значение для установления радиогенной природы РЩЖ у ликвидаторов последствий ава-

Таблица 3

Повозрастное распределение числа ликвидаторов, работников атомной промышленности, заболевших РЩЖ в 1989–2006 гг.

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
Всего в т.ч.	20	14
18–29	1	0
30–39	4	2
40–49	9	2
50–59	2	1
60–69	3	8
70 и старше	1	1

рии на ЧАЭС имеет год возникновения данного заболевания. У мужчин-ликвидаторов число вновь выявленных случаев РЩЖ в течение исследуемого периода до 2004 г. распределено примерно равномерно по годам установления заболевания (табл. 4). В 1991 г. у них наблюдалось небольшое превышение числа случаев выявления данного заболевания, в 2005–2006 гг. не было зафиксировано ни одного случая, что предполагает тенденцию к снижению заболеваемости. У женщин-ликвидаторов первое заболевание зафиксировано через шесть лет после аварии. У них наибольшее число заболеваний установлено в 1994 г. (четыре случая) и в 1999 г. (три случая), а к концу исследуемого периода также можно предполагать тенденцию к снижению.

В Отраслевом регистре имеется верифицированная информация о дозах внешнего облучения 10 444 мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии 1986–1987 гг. В этой группе за весь период наблюдения выявлено 12 человек (мужчин), больных РЩЖ. Диагноз РЩЖ в учреждениях здравоохранения Федерального медико-биологического агентства отрасли устанавливают только специализированные учреждения с обязательным направлением в регистр данных гистологических заключений.

В исследованиях «случай–контроль» используются различные методы отбора контрольных лиц. В нашей работе на каждого ликвидатора, больного РЩЖ, в качестве контрольного подобраны четыре ликвидатора с отсутствием этого заболевания и обязательно с данными о дозе внешнего облучения.

Таблица 4

Распределение выявленных случаев РЩЖ у ликвидаторов, работников атомной промышленности, по полу и дате установления диагноза

Пол	Годы исследования																	
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Оба пола	1	0	3	2	3	5	2	0	2	1	5	1	1	3	3	1	0	1
М	1	0	3	1	1	1	1	0	2	1	2	1	1	2	2	1	0	0
Ж	0	0	0	1	2	4	1	0	0	0	3	0	0	1	1	0	0	1

Таблица 5

Характеристика ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных РЩЖ (код болезни С73 по МКБ-10), и лиц контрольной группы

Номер больного и контроля	Год рождения	Месяц первого въезда в 30-км зону	Год первого въезда в 30-км зону	Доза внешнего облучения, сГр	Год заболевания	Код болезни по МКБ-10
1	1941	9	1987	2	1993	С73
1.1	1941	10	1987	4		
1.2	1941	10	1987	0,9		
1.3	1941	10	1987	1,2		
1.4	1941	9	1987	1,2		
2	1934	9	1986	0,3	2003	С73
2.1	1934	9	1986	19		
2.2	1934	9	1986	4,4		
2.3	1934	9	1986	0,1		
2.4	1934	9	1986	15,3		
3	1954	8	1986	2,2	2001	С73
3.1	1954	8	1986	20,8		
3.2	1954	8	1986	1,7		
3.3	1954	8	1986	0,1		
3.4	1954	8	1986	12,4		
4	1955	9	1986	3,1	2003	С73
4.1	1955	9	1986	0,6		
4.2	1955	9	1986	11,3		
4.3	1955	9	1986	0,4		
4.4	1955	9	1986	1,3		
5	1965	5	1987	0,3	2001	С73
5.1	1965	5	1987	0,4		
5.2	1965	5	1987	0,4		
5.3	1965	5	1987	0,4		
5.4	1965	5	1987	9,5		
6	1952	8	1986	1,8	1999	С73
6.1	1952	8	1986	14,4		
6.2	1952	8	1986	0,4		
6.3	1952	8	1986	0,4		
6.4	1952	8	1986	6,9		
7	1951	8	1986	0,4	1988	С73
7.1	1951	8	1986	2,5		
7.2	1951	8	1986	0,1		
7.3	1951	8	1986	7,3		
7.4	1951	8	1986	0,3		
8	1946	8	1986	24,7	1992	С73
8.1	1946	8	1986	19,6		
8.2	1946	8	1986	19,9		
8.3	1946	8	1986	8		
8.4	1946	8	1986	24		
9	1927	8	1986	0,4	1997	С73
9.1	1927	8	1986	1,5		
9.2	1927	8	1986	6,7		
9.3	1927	8	1986	1,4		
9.4	1927	8	1986	1,2		
10	1927	7	1986	9,8	1989	С73
10.1	1927	7	1986	0,4		
10.2	1927	7	1986	1,5		
10.3	1927	7	1986	3,5		
10.4	1927	7	1986	13,3		
11	1954	9	1987	1,8	2002	С73
11.1	1954	9	1987	1		
11.2	1954	9	1987	0,9		
11.3	1954	9	1987	8,1		
11.4	1954	9	1987	2,1		
12	1950	7	1986	8,4	1991	С73
12.1	1950	7	1986	11,2		
12.2	1950	7	1986	2,9		
12.3	1950	7	1986	1		
12.4	1950	7	1986	4		

Таблица 6

**Заболеваемость РЩЖ ликвидаторов (мужчин и женщин),
работников атомной промышленности, в 1989–2006 гг. (на 100 тыс. человеко-лет)**

Пол	Заболеваемость по циклам исследования, годы						
	1989–1991	1992–1994	1995–1997	1998–2000	2001–2003	2004–2006	1989–2006
Все в т.ч.	6,5±3,3	17,5±5,5	7,8±3,9	14,8±5,6	15,8±6,0	4,9±3,5	11,2±1,9
М	7,6±3,8	6,2±3,6	6,9±4,0	10,0±5,0	13,3±6,0	2,9±2,9	7,8±1,7
Ж	–	80,9±30,6	12,6±12,6	41,7±24,1	29,4±20,8	15,7±15,7	30,4±8,1
К	–	13,0	1,8	4,2	2,2	5,4	3,9

Примечание:

К – отношение заболеваемости ликвидаторов-женщин к заболеваемости ликвидаторов-мужчин

Лица, включенные в контроль, должны быть живы на момент установления диагноза у лица из основной группы. Для контроля отбирались лица того же года рождения, а также года и месяца въезда в 30-километровую зону. Это связано с тем, что при въезде в зону до июня 1986 г. у больных и лиц контрольной группы могло быть поступление радиоактивного йода внутрь [12]. Самый ранний въезд в зону у больного С. – 25 июня 1986 г.

В работе использованы поглощенные дозы внешнего облучения, тогда как дозы внутреннего облучения за счет радиоактивного йода, в связи с поздним въездом в зону исследуемых лиц, быть не должно.

На каждого ликвидатора, больного РЩЖ, в регистре находилось до 100 человек, соответствующих требованиям отбора в контрольную группу. Из составленного в алфавитном порядке списка всех этих ликвидаторов в контроль брались четыре ближайших к больному РЩЖ человека, таким образом обеспечивалась случайность подборки. В исследование вошло 12 больных РЩЖ и 48 лиц контроля.

Характеристика ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных РЩЖ, и лиц контрольной группы представлена в табл. 5.

Оценка условного отношения рисков получена при статистической обработке материала с использованием алгоритма условной логистической регрессии процедуры PHREG пакета прикладных программ SAS [13]. Дискретная логистическая модель построена для варианта один случай с РЩЖ на четыре контрольных.

$$L(\beta) = \prod_i \frac{\exp(s_i \beta)}{[\sum_{l \in R_i} \exp(z_l \beta)]^{d_i}}, \quad (1)$$

$$s_i = \sum_{l \in D_i} z_l$$

где z_i – вектор переменных факторов риска,
 β – коэффициенты регрессии,
 D_i – множество случаев (контрольных),
 R_i – множество случаев,
 d_i – размер множества D_i .

Для оценки коэффициентов условной логистической регрессии использовано значение функции правдоподобия, предложенной Breslow N.E., Day N.E. [14].

По модели (1) проведен сравнительный анализ заболеваемости РЩЖ у ликвидаторов последствий аварии, работавших в 30-километровой зоне в «йодный» и последующий периоды. При сравнении показателей использовался t -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В динамике заболеваемости РЩЖ ликвидаторов, работников атомной промышленности, обнаружен максимум в 1992–1994 гг., т.е. через шесть лет после аварии (табл. 6). Он возник за счет высокого уровня данной заболеваемости у женщин, которая составила 80,9 на 100 000 человеко-лет (шесть случаев – 43 % всех случаев за исследуемый период). Практически только в эти годы была зафиксирована заболеваемость у женщин-ликвидаторов во всех возрастах, кроме 18–29 лет и 70 лет и выше (в 30–39 лет – два, в 40–49 лет – два, в 50–59 и 60–69 лет – по одному).

Второй подъем, но на более низком уровне заболеваемости РЩЖ был зафиксирован в 2001–2003 гг. и определялся заболеваемостью как мужчин, так и женщин. К последнему циклу исследования вышеуказанная заболеваемость у ликвидаторов снизилась.

У женщин-ликвидаторов заболеваемость РЩЖ значительно выше, чем у мужчин – в среднем в 4,2 раза, а в течение периода исследования – в 1,8–13 раз. Если сравнить эти результаты с данными по России, то это соотношение составляет 5,8.

Отношение заболеваемости РЩЖ женщин и мужчин (коэффициент К) представляет интерес с точки зрения вклада в показатель заболеваемости. Сравнение данного коэффициента у ликвидаторов и населения России в соответствующих возрастных группах демонстрирует в основном (кроме возраста 60–69 лет) более низкое его значение у ликвидаторов, т.е. заболеваемость РЩЖ женщин России по сравнению с мужчинами значительно выше. С старением когорт коэффициент снижается как среди

ликвидаторов, так и среди населения России (кроме возраста 60–69 лет у ликвидаторов), т.е. заболеваемость мужчин и женщин сближается (табл. 7).

Таблица 7

Заболеваемость раком щитовидной железы (С73) населения России и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности, по возрастнo-половым группам (на 100 тысяч человеко-лет)

Возрастные группы	Пол	Группы	
		Население России	ликвидаторы
30–39 лет	оба пола	3,9±0,3	8,4 ± 3,4
	м	0,9±0,2	6,3 ± 3,1
	ж	6,3±0,6	24,8 ± 17,6
	К	7	3,9
40–49 лет	оба пола	7,0±0,4	10,4 ± 3,1
	м	1,9±0,3	9,7 ± 3,2*
	ж	11,8±0,7	15,1 ± 10,7
	К	6,2	1,6
50–59 лет	оба пола	9,8±0,6	4,0 ± 2,3*
	м	3,2±0,5	3,3 ± 2,3
	ж	15,1±1,0	7,1 ± 7,1
	К	4,7	2,15
60–69 лет	оба пола	9,2±0,6	34,6 ± 10,4*
	м	3,7±0,6	12,3 ± 7,1
	ж	12,8±0,9	107,4 ± 37,9*
	К	3,5	8,7
30–69 лет	оба пола	7,6±0,2	11,6 ± 1,9*
	м	2,2±0,2	7,9±1,8*
	ж	12,8±0,4	32,6±8,8*
	К	5,8	4,2

Примечание:

К — отношение заболеваемости женщин РЩЖ к заболеваемости мужчин;

* — различие заболеваемости населения России и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС статистически достоверно ($p < 0,05$)

Из числа ликвидаторов, заболевших РЩЖ, 75,0 % работали в 30-километровой зоне в 1986 г., 25,0 % — в 1987 г., 58,3 % заболевших РЩЖ были выявлены в 1988–2000 гг., 41,7 % — в 2001–2003 гг.

Результаты расчетов по методу логистической регрессии приведены в табл. 8.

Таблица 8

Относительный риск (ОР) β , стандартная погрешность (95 %), значение χ^2 тестовой статистики по случаям заболевания РЩЖ в зависимости от дозы внешнего облучения

Наименование заболевания	β	Стандартная погрешность	ОР $\exp(\beta)$	χ^2	$p \chi^2$
РЩЖ	– 0,04	0,06	0,96	0,34	0,56

Исследование с использованием метода «случай — контроль» показало, что при выбранной методике отбора лиц в контрольную группу для каждого ликвидатора, заболевшего РЩЖ, условное отношение рисков не превышает единицы.

Результаты исследования методом «случай — контроль» во многом зависят от правильности подбора контрольной группы, поэтому для подтверждения наличия или отсутствия дозовой зависимости заболевания РЩЖ ликвидаторов, необходимо развивать популяционные (когортные) исследования оценки риска при условии набора достаточных человеко-лет наблюдений в ведомственном регистре и хорошо верифицированной в нем информации.

Результаты сравнительного анализа заболеваемости раком щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии, работавших в 30-километровой зоне в «йодный» и последующий периоды, показали, что заболеваемость как мужчин, так и женщин ниже у лиц, работавших в зоне в «йодный» период ($p > 0,05$) — табл. 9.

Таблица 9

Заболеваемость злокачественными новообразованиями щитовидной железы ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности (мужчины, женщины), работавших в 30-километровой зоне в «йодный» и последующий периоды

Дата посещения 30-км зоны	Пол	Число ликвидаторов	Число чел.-лет	Число РЩЖ (МКБ-10, С73)	Заболеваемость на 100000±m
До 10.06.1986 г.	М	2496	136163	3	2,2±1,27
	Ж	699	39327	3	7,6±4,40
	все	3195	175490	6	3,4±1,40
После 11.06.1986 г.	М	13414	692885	21	3,0±0,66
	Ж	1938	108333	12	11,1±3,20
	все	15352	801218	33	4,1±0,72

Выводы

1. Результаты исследования показали отсутствие достоверного различия заболеваемости раком щитовидной железы работников предприятий и организаций атомной промышленности России — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работавших в 30-километровой зоне в «йодном» и в последующем периоде работ.
2. Различие между заболеваемостью РЩЖ мужчин и женщин — ликвидаторов последствий аварии — на ЧАЭС ниже, чем у населения России (4,2; 5,8 соответственно).
3. Результаты исследования методом «случай — контроль» показали, что условное отношение рисков не превышает единицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Паришков Е.М., Соколов В.А., Прошин А.Д.* Радиогенный рак щитовидной железы. // В кн.: «Наследие Чернобыля». Материалы научно-практ. конф. Под ред. *В.А. Игнатова*. — Калуга: Облиздат, 2001, С. 175–180.
2. *Ivanov V., Tsyb A., Ivanov S., Pokrovsky V.* Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risk. — St. Petersburg: Nauka, 2004, 388 pp.
3. *Бирюков А.П., Кочергина Е.В.* Заболеваемость раком щитовидной железы женщин-участниц поставарийных работ на ЧАЭС. // В кн.: «Наследие Чернобыля». Материалы научно-практ. конф. Под ред. *В.А. Игнатова*. — Калуга: Облиздат, 2001, С. 224–226.
4. *Бирюков А.П., Кочергина Е.В.* Рак щитовидной железы у мужчин-ликвидаторов. // В кн.: «Наследие Чернобыля». Материалы научно-практ. конф. Под ред. *В.А. Игнатова*. — Калуга: Облиздат, 2001, С. 230–233.
5. United Nations. Sources and Effects of Ionizing Radiation. V. I: Sources; V. II: Effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000. Report to the General Assembly, with scientific annexes. New York, 2000.
6. *Kiruma E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al.* High prevalence of BRAF mutation in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. // *Cancer Res.*, 2003, **63**, No. **27**, P. 1454–1457.
7. Centers for Disease Control and Prevotion (CDC) Summary of the Hanford Thyroid Disease Stady. Final Report. The Fred Hutchinson Cancer Res. Center, Seattle, WA, 2002, **94**, No. 14, P. 1046–1048.
8. *Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I. et al.* Thyroid cancer among «liquidators» of the Chernobyl accident. // *Brit. J. Radiol.*, 1997, **70**, No. 837, P. 937–941.
9. *Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V. et al.* Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. Abcence of dependence of radiation risks on external radiation dose. // *Radiat. Environ. Biophis.*, 2002, **41**, No. 3, P. 195–198.
10. Злокачественные новообразования в Российской Федерации в 1993 г. Сборник статистических материалов. Часть 1. Под ред. *В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник*. — М: РАНКО-Пресс, 1995, 136 с.
11. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. *В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой*. — М: АНТИФ, 2008, 246 с.
12. *Герасимов Г.А., Фице Д.* // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2006, № 2, С. 5–14.
13. SAS Technical Report P-217. The PHREG procedure. Version 6, SAS Institute Inc., 1991, 59 pp.
14. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 1. The Analysis of Case–Control Studies (IARC Scientific Publications No. 32), 1980, Lyon, IARC, 350 pp.

Поступила 25.03.2010

**В.И. Чернов^{1,2}, Р.В. Зельчан¹, А.А. Тицкая¹, И.Г. Синилкин¹,
С.Ю. Чижевская¹, П.В. Суркова¹, Е.Л. Чойнзон¹**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГАММА-СЦИНТИГРАФИИ С ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ В
КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ**

**V.I. Chernov^{1,2}, R.V. Zelchan¹, A.A. Titskaya¹, I.G. Sinilkin¹,
S.Yu. Chijevskaya¹, P.V. Surkova¹, E.L. Choyznzonov¹**

**Gamma Scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in the Complex Diagnostics and
Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy in Laryngeal and
Laryngopharyngeal Cancers**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности применения гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом (метоксиизобутилизонитрилом) в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки.

Материал и методы: В исследование включены 26 больных раком гортани или гортаноглотки, которым проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-МИБИ на этапе первичной диагностики и после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.

Результаты: Очаги асимметричной гиперфиксации индикатора в проекции гортани визуализировались у 25 (96 %) из 26 пациентов. Чувствительность метода составила 96 %. Показано, что средние значения индекса опухоль/подчелюстная слюнная железа (оп/подчел.жел.) = $0,71 \pm 0,35$, индекса опухоль/околоушная слюнная железа (оп/околоушн.жел.) = $0,76 \pm 0,49$, индекса опухоль/скальп (оп/скальп) = $5,74 \pm 2,98$. Однако какой-либо связи вычисленных показателей с гистологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки или стадией процесса мы не обнаружили. Ни у одного пациента не было выявлено накопления индикатора в метастатически пораженных лимфатических узлах. В группе пациентов, которые обследовались повторно после проведения химиотерапии в неoadъювантном режиме, у восьми человек визуально отмечалось выраженное снижение накопления индикатора в опухолевой ткани. Этот факт был расценен как положительный эффект проведенного лечения, что подтверждалось данными КТ и фиброларингоскопии, при выполнении которых визуально отмечалось уменьшение размеров опухоли. При этом индекс оп/подчел.жел. уменьшился с $0,71 \pm 0,35$ до $0,41 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), оп/околоушн.жел. — с $0,76 \pm 0,49$ до $0,46 \pm 0,16$ ($p = 0,06$), а оп/скальп — с $5,74 \pm 2,98$ до $4,38 \pm 1,22$ ($p > 0,08$), что свидетельствует о возможности использования индекса оп/подчел.жел. для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Выводы: Данное исследование показало, что ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом в будущем может стать не только одним из дополняющих методов диагностики рака гортани и гортаноглотки, но и объективным методом оценки эффекта неoadъювантной химиотерапии. При этом наиболее информативным показателем результатов лечения является динамика индекса оп/подчел.жел.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ^{99m}Tc-технетрил

ABSTRACT

Purpose: To study feasibility of using gamma scintigraphy with ^{99m}Tc-methoxyisobutylisocyanide (MIBI) in the complex diagnostics and assessment of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancers.

Material and methods: The study has included 26 patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancers who underwent single photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc-MIBI at primary diagnosis and after two courses of neoadjuvant chemotherapy.

Results: Asymmetrically increased ^{99m}Tc-MIBI uptake to larynx was visualized in 25 (96 %) of 26 patients. Sensitivity of scintigraphy was 96 %. The mean values of tumor/mandibular gland ratio was 0.71 ± 0.35 , tumor/parotid gland ratio was 0.76 ± 0.49 and tumor/scalp ratio was 5.74 ± 2.98 . However, no relationship between these values and histological type of the tumor, differentiation grade or tumor stage was found. None of the patients showed indicator uptake in metastatic lymph nodes. In the group of patients re-examined after neoadjuvant chemotherapy, significant decrease in ^{99m}Tc-MIBI tumor uptake was observed in 8 patients. This fact was considered as a positive treatment effect confirmed by CT and fibrolaryngoscopy findings. The tumor/mandibular gland ratio was reduced from 0.71 ± 0.35 to 0.41 ± 0.09 ($p < 0.05$), tumor/parotid gland ratio from 0.76 ± 0.49 to 0.46 ± 0.16 ($p = 0.06$) and tumor/scalp ratio from 5.74 ± 2.98 to 4.38 ± 1.22 ($p > 0.08$), thus indicating that the tumor/mandibular gland ratio is feasible for using in the assessment of neoadjuvant chemotherapy efficacy.

Conclusion: The present study has shown that ^{99m}Tc-MIBI SPECT can be not only one of the supplementing methods in detection of laryngeal and laryngopharyngeal cancers but also the objective method in assessment of adjuvant chemotherapy effect. Changes in tumor/parotid gland ratio are the most informative values in evaluating the treatment results.

Key words: laryngeal and laryngopharyngeal cancer, single photon emission computed tomography, ^{99m}Tc-MIBI

¹ НИИ онкологии СО РАМН, Томск. E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

² НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

¹ Cancer Research Institute of RAMS, Tomsk, Russia.

E-mail: chernov@cardio.tsu.ru

² Cardiology Research Institute of RAMS, Tomsk, Russia.

Введение

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется свыше 8 млн вновь выявленных онкологических больных. Смертность от рака стоит на третьем месте после смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и травм. Кроме того, онкологические заболевания занимают второе место среди причин инвалидизации населения, почти треть которого трудоспособного возраста [1]. В структуре общей онкозаболеваемости рак гортани занимает девятое место и составляет 2–4 %, а в структуре заболеваемости мужского населения – четвертое место [1–3]. По данным МНИИО им. П.А. Герцена, в 2004 г. в России диагностировано 6827 новых случаев заболевания раком гортани, что составило 1,5 % от общего числа впервые выявленных злокачественных новообразований. В 2004 г. под наблюдением находилось 40078 больных раком гортани, что соответствует показателю распространенности 27,9 на 100 тыс. населения. При анализе темпов прироста заболеваемости раком гортани отмечается тенденция к ее увеличению.

По данным разных авторов, среди впервые выявленных больных раком гортани частота I стадии достигает 23,9 %, а рак *in situ* гортани [2, 3] – 6 %. В подавляющем же большинстве случаев (60–70 %) диагностируется III–IV стадия заболевания [4].

На современном этапе развития онкологии диагностика рака гортани является комплексной и включает в себя ларингоскопию, фиброларингоскопию, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ), радиоуклидные методы исследования.

Оправданность применения методов ядерной медицины в диагностике рака гортани несомненна. Несмотря на достижения современной эндоскопической техники, фиброларингоскопия является инвазивным методом, проводится под местной анестезией, и нередко адекватный осмотр зоны интереса является весьма непростой задачей. При обследовании пациентов с раком гортани методами КТ и МРТ возникают сложности дифференциальной диагностики фиброзных изменений и рецидива опухоли. Немаловажным является и тот факт, что КТ и МРТ зачастую не несут дополнительной информации о состоянии зон регионарного лимфооттока и характере изменений в лимфатических узлах. Это обстоятельство, в свою очередь, требует проведения тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ, которая является инвазивным методом, может иметь осложнения и требует временных затрат на проведение цитологического исследования. Кроме того, ни один из вышеперечисленных методов диагностики рака гортани не позволяет предсказать и адекватно оценить эффект проводимого химиотерапевтического лечения. Повысить

качество диагностики рака гортани, а также привнести дополнительную информацию о состоянии первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфооттока могут методы ядерной медицины, поскольку они являются функциональными и отражают метаболические процессы, происходящие в опухолевой ткани. Наиболее изученным и получившим широкое распространение радиофармпрепаратом для визуализации опухолевой ткани с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) является ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил (^{99m}Tc -технетрил, зарубежный аналог ^{99m}Tc -MIBI). В эксперименте было показано, что наиболее интенсивно ^{99m}Tc -технетрил накапливается в митохондриях жизнеспособных атипичных клеток, отражая интенсивность обменных процессов в опухолевой ткани и уровень кровотока в ней [7]. При раке гортани информативность скинтиграфической диагностики с ^{99m}Tc -технетрилом не оценивалась.

Целью настоящей работы явилось исследование возможностей применения ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки.

Материал и методы

В исследование включены 26 больных раком гортани или гортаноглотки $\text{T}_{2-4}\text{N}_{0-1}\text{M}_0$, находившиеся на лечении в Научно-исследовательском институте онкологии СО РАМН (Томск). Наибольшую по численности группу составили пациенты с опухолями T_3 – 18 человек (70 %), у шести пациентов (23 %) были опухоли T_2 , у двух (7 %) – T_4 . У семи (26 %) больных были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы N_1 , у 19 (74 %) пациентов метастатического поражения лимфоузлов выявлено не было. На момент обследования ни у одного из обследованных не было обнаружено признаков отдаленного метастазирования. Кроме того, в исследование была включена группа условно здоровых лиц, которую составили 20 женщин, проходивших обследование в НИИ онкологии СО РАМН по поводу рака молочной железы. Двенадцать пациентов из числа основной группы были обследованы повторно, после проведения двух курсов неоадьювантной химиотерапии.

Всем больным были выполнены: ларингоскопия, ультразвуковое исследование шеи, фиброларингоскопия с отбором биопсийного материала для морфологического исследования, компьютерная томография органов шеи и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом. Комбинированное лечение предполагало обязательное выполнение хирургического вмешательства в объеме ларингэктомии и при необходимости – фут-

лярно-фасциального иссечения клетчатки шеи с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием операционного материала.

ОФЭКТ гортани проводилась на двухдетекторной гамма-камере E.cam 180 (Siemens, Германия) с использованием высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 кэВ. Радиофармпрепарат ^{99m}Tc -технетрил (МИБИ, “Диамед”, Москва) активностью 550 МБк вводился в кубитальную вену. Исследование проводилось через 20 минут и два часа после введения РФП. Во время исследования пациенты находились в положении лежа на спине. В поле зрения детектора входили область шеи, область черепа, трахея до бифуркации. Проводилась запись 16 проекций (каждая по 30 с) в матрицу 64×64 пикселей без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной системы E.Soft и получением сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Оценка томосцинтиграмм проводилась визуально, определялось накопление препарата по изображениям гортани и зон регионарного лимфооттока. Сравнивались контралатеральные области, при этом патологическими считались асимметричные участки гиперфиксации индикатора. Кроме того проводилось вычисление индексов оп/подчел.жел., оп/околоушн.жел. и оп/скальп в раннюю фазу исследования. В 12 случаях проводилось совмещение ОФЭКТ- и КТ-изображений. Статистическая обработка проводилась методом Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

В группе условно здоровых лиц визуализировалось физиологическое накопление препарата в щитовидной железе, мышцах шеи, слизистой носовой полости и различных группах слюнных желез. В гортани участков гиперфиксации индикатора не определялось (рис. 1).

При проведении фиброларингоскопии и КТ первичный очаг был выявлен в 100 % случаев. Состояние зон регионарного лимфооттока оценивалось с помощью ультразвукового исследования, при этом в 26 % случаев было высказано подозрение на метастатическое поражение лимфоузлов шеи, подтвержденное морфологическим исследованием.

При исследовании с ^{99m}Tc -технетрилом очаги асимметричной гиперфиксации индикатора в гортани визуализировались у 25 (96 %) из 26 пациентов.

Чувствительность метода составила 96 %. В единственном случае мы получили ложноотрицательный результат, хотя по данным КТ имела место больших размеров опухоль с обширным местным распространением. Отсутствие накопления препарата в опухоли в данном случае, вероятнее всего, объяснялось нарушением кровоснабжения опухолевой ткани — как известно, выраженность кровотока играет ключевую роль в интенсивности включения индикатора в опухоль. В таких ситуациях повысить информативность исследования помогает примененная нами методика совмещения ОФЭКТ- и КТ-изображений (рис. 2). По данным Leitha, при совмещении ОФЭКТ- и КТ-изображений чувствительность и специфичность ме-

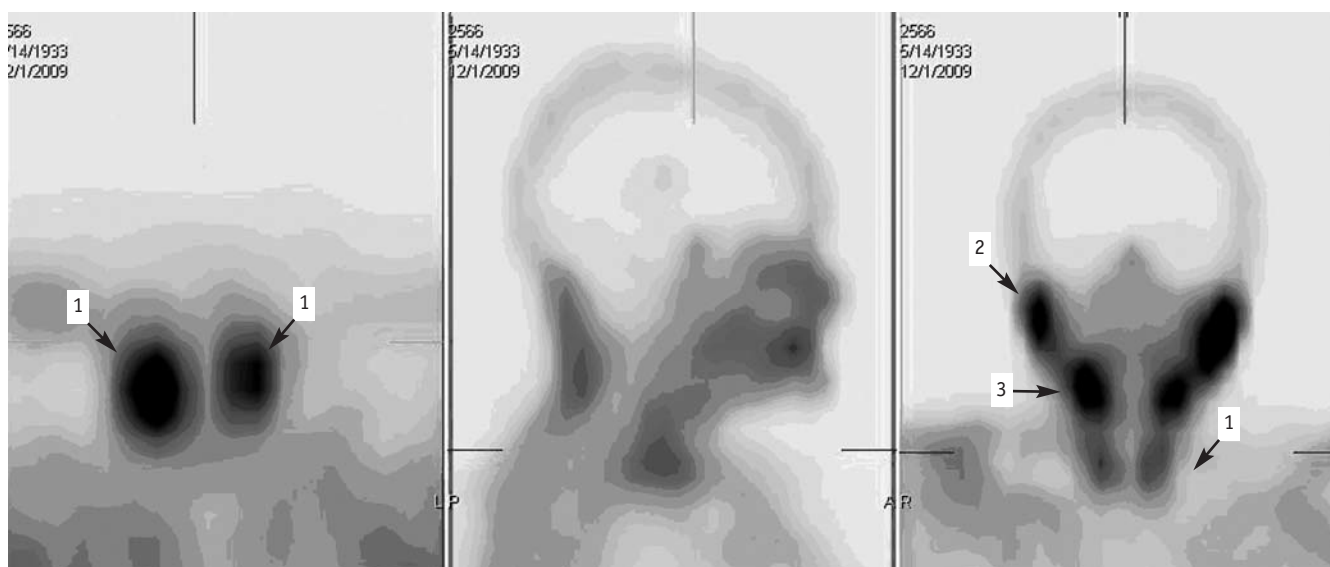


Рис. 1. Физиологическое распределение ^{99m}Tc -технетрила
1 — щитовидная железа, 2 — околоушная слюнная железа, 3 — подчелюстная слюнная железа

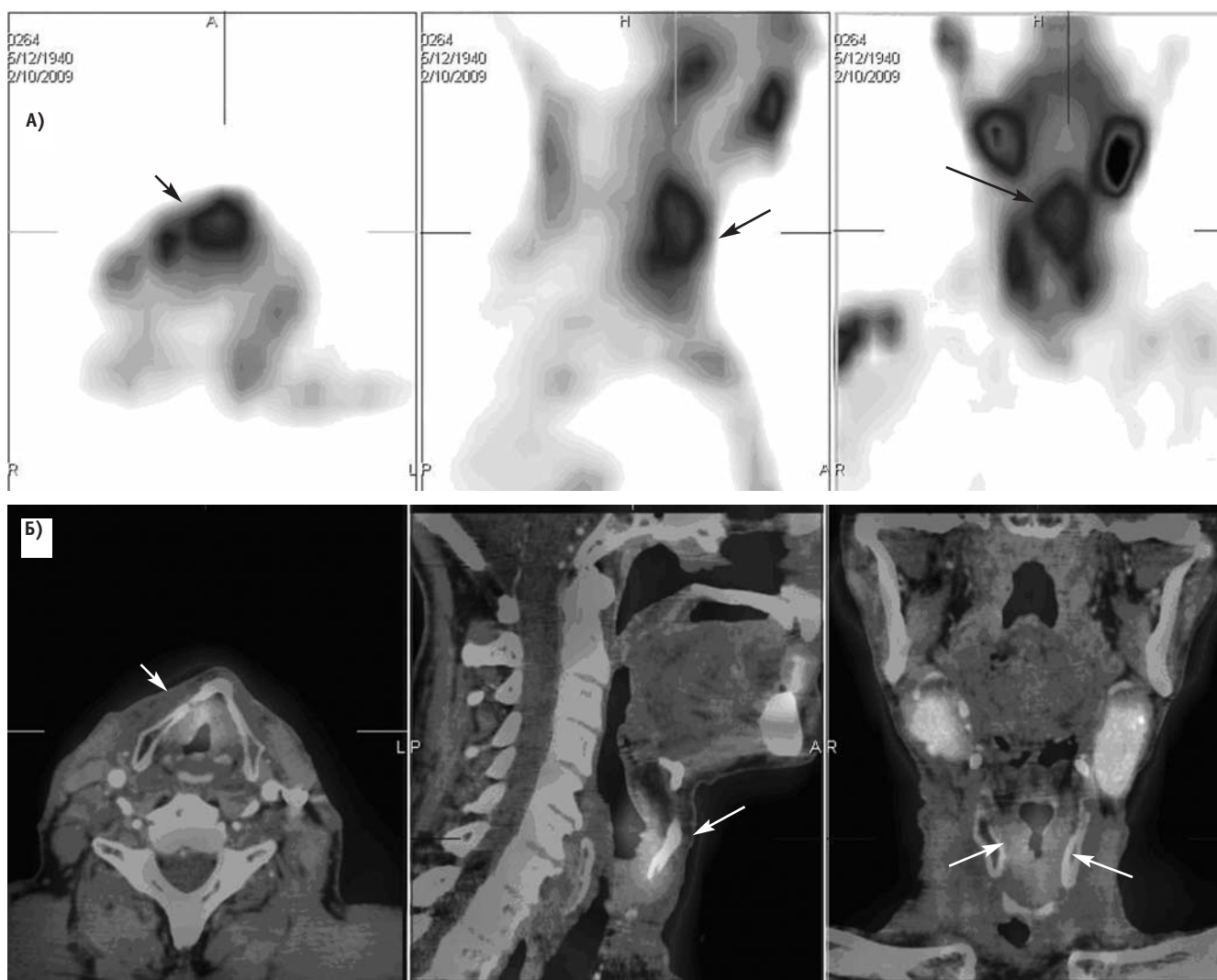


Рис. 2. Сцинтиграмма пациента с диагнозом рак гортани $T_3N_0M_0$. Отмечается гиперфиксация индикатора в гортани (А). Тот же пациент, представлено совмещенное ОФЭКТ- и КТ-изображение (Б)

тодик приближается к 100 % как в диагностике первичной опухоли, так и в диагностике рецидивов [8].

При вычислении количественных показателей мы получили следующие результаты: средние значения индекса оп/подчел.жел. = $0,71 \pm 0,35$, оп/околоушн.жел. = $0,76 \pm 0,49$ и оп/скальп = $5,74 \pm 2,98$. Однако какой-либо связи вычисленных показателей с гистологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки или стадией процесса мы не обнаружили.

Ни у одного пациента не было выявлено накопления РФП в метастатически пораженных лимфатических узлах.

В группе пациентов, которые обследовались повторно после проведения химиотерапии в неoadъювантном режиме, у восьми человек визуально отмечалось выраженное снижение накопления инди-

катора в опухолевой ткани (рис. 3). Этот факт был расценен как положительный эффект проведенного лечения, что подтверждалось данными КТ и фиброларингоскопии, при выполнении которых визуально отмечалось уменьшение размеров опухоли. При этом индекс оп/подчел.жел. уменьшался с $0,71 \pm 0,35$ до $0,41 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), оп/околоушн.жел. — с $0,76 \pm 0,49$ до $0,46 \pm 0,16$ ($p = 0,06$), оп/скальп — с $5,74 \pm 2,98$ до $4,38 \pm 1,22$ ($p > 0,08$), что свидетельствует о возможности использования индекса оп/подчел.жел. для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.

В трех случаях интенсивность накопления препарата в опухоли оставалась на уровне исходного значения или отмечалось некоторое усиление гиперфиксации индикатора, что можно расценить как стабилизацию процесса или его прогрессирование. Этот

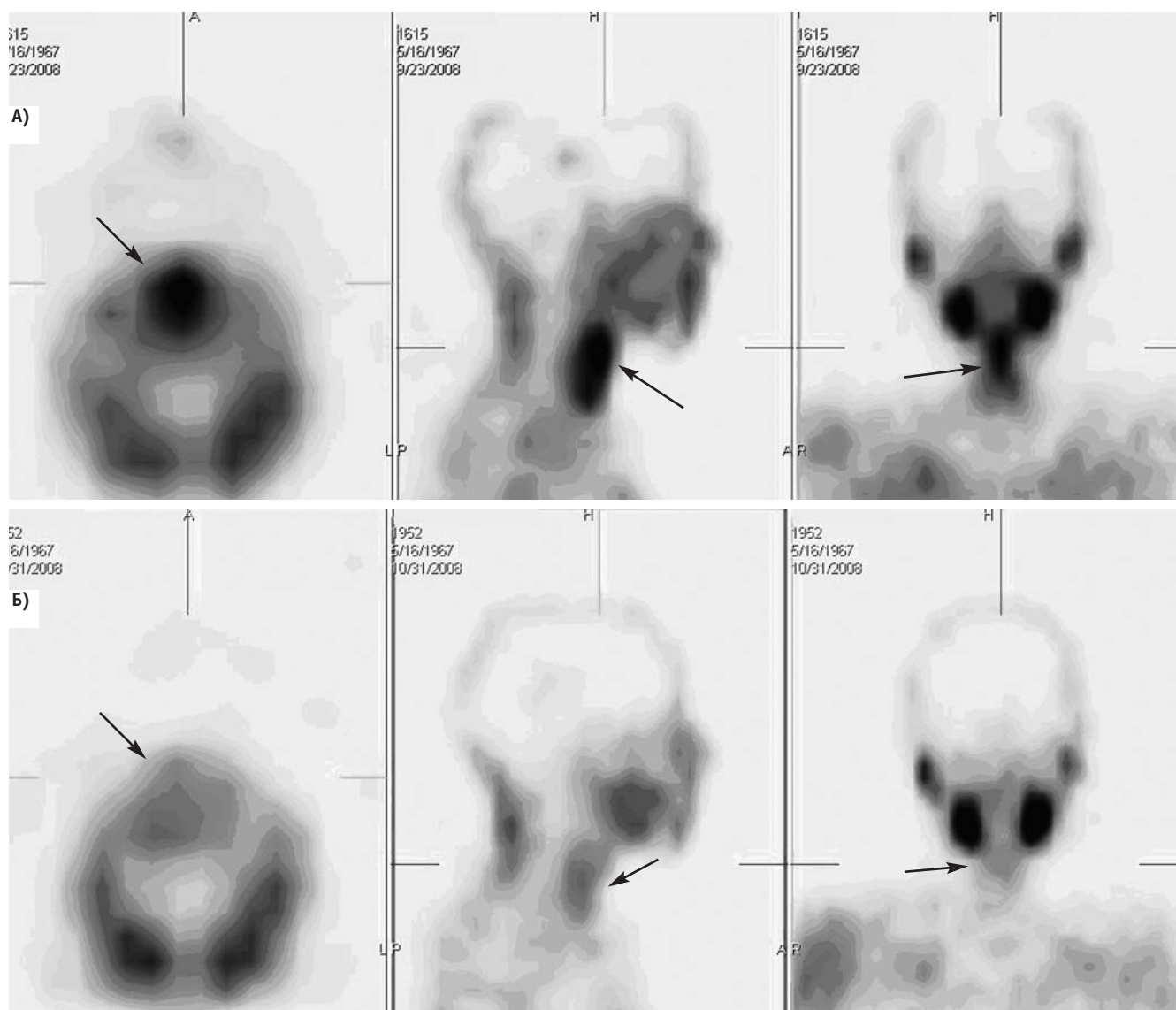


Рис. 3. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом пациента с диагнозом рак гортани $\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$
 А. До химиотерапевтического лечения. Индексы оп/подчел.жел. = 1,41, оп/околоушн.жел. = 1,77, оп/скальп = 5,64
 Б. После двух курсов неoadъювантной химиотерапии. Индексы оп/подчел.жел. = 0,47, оп/околоушн.жел. = 0,61, оп/скальп = 4,93

факт также подтверждался при проведении контрольной фиброларингоскопии и КТ.

Данное исследование показало, что ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом может применяться в диагностике злокачественных опухолей гортани. Однако необходимо определить место этого метода в диагностическом алгоритме и четко сформулировать показания и противопоказания к его проведению. У подавляющего большинства обследованных пациентов нам удалось обнаружить накопление индикатора в новообразовании, что свидетельствует о высокой чувствительности данного метода.

Хотя группа пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, немногочисленна, в ней четко прослеживается снижение накопления индикатора в опухоли после химиотерапии. У 66 % пациентов накопление ^{99m}Tc -технетрила в очаге поражения снизилось в среднем на 45 %.

Согласно результатам наших исследований, ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом не несет дополнительной информации о состоянии зон регионарного лимфооттока. В большой степени это связано с тем, что физиологическая гиперфиксация РП в проекции щитовидной железы экранирует область регионарного лимфатического коллектора.

Заключение

ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в будущем может стать не только одним из дополняющих методов диагностики рака гортани и гортаноглотки, но и объективным методом оценки эффекта неoadъювантной химиотерапии. При этом наиболее информативным показателем определения результатов лечения является динамика индекса оп/подчел.жел.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М.: Медицина, 2002.
2. Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Злокачественные новообразования в России в 1993—2002 гг. // Материалы VIII Росс. онкол. конгр. — М., 2004., С. 105.
3. Старинский В.В., Петрова Г.В., Чиссов В.И. и соавт. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. // Росс. онкол. журн., 2002, №3, С. 39—44.
4. Strome S.E., Weinman E.C. Advanced larynx cancer. // Curr. Treat. Options Oncol., 2002, 3, No. 1, P. 11—20.
5. Braams J.W., Pruim J., Freeling N.J.M. et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. //J. Nucl. Med., 1995, 36, P. 211—216.
6. Scopinaro F., Schillaci O., Ussov W. et al. A three center study on the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -MIBI scintimammography. //Anticancer Res., 1997, 17, No. 3B, P. 1631—1634.
7. Komori T., Narabayashi I., Tatsu Y. et al. Evolution of uptake and release of technecium-99m MIBI SPECT of pulmonary and mediastinal lesions // Ann. Nucl. Med., 1997., 11., P. 227—232.
8. Leitha T., Glaser C., Pruckmayer M. et al. Technetium-99m-MIBI in primary and recurrent head and neck tumors: contribution of bone SPECT image fusion. //J. Nucl. Med., 1999, 38, P. 1652—1657.

Поступила 12.10.2010

**И.П. Асланиди¹, О.В. Мухортова¹, И.В. Шурупова¹, Е.П. Деревянко¹,
И.В. Екаева¹, З.Н. Шавладзе², В.Н. Медведев², Г.А. Давыдов²**

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

**I.P. Aslanidis¹, O.V. Mukhortova¹, I.V. Shurupova¹, E.P. Derevyanko¹,
I.V. Ekaeva¹, Z.N. Shavladze², V.N. Medvedev², G.A. Davydov²**

Some Aspects of Positron Emission Tomography in Lung Cancer

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение по данным ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ метаболической активности первичной опухоли у больных раком легкого и оценка клинического значения полученных результатов.

Материал и методы: Ретроспективно проанализированы результаты ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ 70 больных с различными гистологическими типами рака легкого, обследованных на этапе первичной диагностики до начала лечения. ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ проводилась по стандартному протоколу в режиме исследования всего тела через 60–90 мин после введения ¹⁸F-ФДГ. Результаты оценивались визуально и по показателю SUV_{max} в первичной опухоли. Была проанализирована зависимость между уровнем накопления ¹⁸F-ФДГ (SUV_{max}) при ПЭТ в первичной опухоли и категорией Т (соответственно классификации TNM), наличием верифицированного метастатического поражения региональных лимфатических узлов и основными гистологическими типами рака легкого.

Результаты: Достоверно более высокие значения SUV_{max} в первичной опухоли выявлены при Т₂ и Т₃, по сравнению с Т₁, которые составили: 5,7 ± 2,2 при Т₁, 10,9 ± 3,3 при Т₂ и 10,2 ± 3,1 при Т₃. Выявлены достоверные различия средних значений SUV_{max} в опухоли легкого у больных с метастазами в лимфоузлы и без поражения региональных лимфоузлов, которые составили 9,8 ± 3,4 и 5,0 ± 2,5 соответственно. В зависимости от гистологического типа рака легкого наиболее высокая интенсивность накопления ¹⁸F-ФДГ определялась при плоскоклеточном раке (12,7 ± 2,0), высокие средние значения SUV_{max} были получены при крупноклеточном раке (7,4 ± 3,6) и аденокарциномах (7,4 ± 2,1), низкое среднее значение SUV_{max} было выявлено при карциноидах (3,5 ± 1,1).

Выводы: 1. Опухоль легкого наиболее часто встречаемых гистологических типов интенсивно накапливает ¹⁸F-ФДГ, что гарантирует высокую точность оценки при выполнении ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ. 2. Карциноиды характеризуются низким уровнем накопления ¹⁸F-ФДГ, поэтому следует ожидать низкую информативность ПЭТ. 3. Высокая интенсивность накопления ¹⁸F-ФДГ в первичной опухоли у больных раком легкого, выявленная при ПЭТ, ассоциируется с известными неблагоприятными прогностическими факторами: наличием опухоли большого размера, метастазами в региональные лимфоузлы, а также с агрессивными гистологическими типами рака легкого.

Ключевые слова: рак легких, различная метаболическая активность, позитронно-эмиссионная томография

ABSTRACT

Purpose: To study the metabolic activity of lung cancer primary tumors with ¹⁸F-FDG-positron-emission tomography (FDG-PET) and to assess the clinical importance of the results.

Materials and methods: 70 patients with lung cancer of different histological types were analyzed retrospectively at primary diagnostic stage before treatment. Whole-body PET was performed for all patients according to standard protocol in 60–90 min after ¹⁸F-FDG injection. Visual assessment and semi-quantitative analysis with SUV_{max} calculation for primary tumor were done.

Results: Significantly higher values of SUV_{max} in primary tumors were found for T₂ and T₃ in comparison with T₁ (5.7 ± 2.2; 10.9 ± 3.3; 10.2 ± 3.1 for T₁, T₂ and T₃ respectively). The average values of SUV_{max} in lung tumors proved to be significantly different for patients with metastases in regional lymph nodes (9.8 ± 3.4) and patients without regional nodal involvement (5.0 ± 2.5). Depending on cancer histological type, the highest uptake intensity was registered for squamous cell cancer – 12.7 ± 2.0; high average values for SUV_{max} were also found for large cell carcinoma (7.4 ± 3.6) and adenocarcinoma (7.4 ± 2.1). Carcinoid showed the low average value of SUV_{max} (3.5 ± 1.1).

Conclusions: 1. Most abundant histological types of lung cancer demonstrate intensive ¹⁸F-FDG uptake and could be assessed with high accuracy. 2. Carcinoids are characterized by low ¹⁸F-FDG uptake, so the use of FDG-PET in these patients could be low informative. 3. High ¹⁸F-FDG uptake in primary tumors revealed by PET in lung cancer patients associates with some negative prognostic factors like the big size of tumor, metastases in regional lymph nodes and aggressive histological types of lung cancer as well.

Key words: lung cancer, different rates of metabolic activity, positron emission tomography

Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из методов метаболической визуализации. В отличие от методов диагностики, позволяющих выявить структурные нарушения, в том числе изменения расположения, формы, размеров, плот-

ности тканей или органов, ПЭТ позволяет оценить интенсивность определенных физиологических или патофизиологических процессов, происходящих в этих тканях или органах. В зависимости от используемых радиофармпрепаратов при ПЭТ могут быть оценены различные стороны метаболизма синтеза

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва. E-mail: petom@mail.ru.

² Медицинский радиологический научный центр Росздрава. Калужская область, Обнинск. E-mail: medvedev@mrrc.obninsk.ru.

¹ Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery of RAMS. Moscow, Russia. E-mail: petom@mail.ru.

² Medical Radiological Research Center of RAMS. Obninsk, Russia. E-mail: medvedev@mrrc.obninsk.ru.

белков, жирных кислот, углеводов, состояние клеточных рецепторов, мембран, уровень гипоксии, перфузии клетки, изменения ее генотипа, а также многие другие процессы.

Для решения клинических задач в настоящее время при выполнении ПЭТ наиболее часто применяется ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Использование ^{18}F -ФДГ позволяет изучить интенсивность гликолиза в различных органах и тканях: уровень накопления препарата в клетках тканей пропорционален уровню происходящих в них гликолитических процессов [1].

Известно, что глюкоза является основным энергетическим субстратом для роста многих злокачественных опухолей. Скорость потребления глюкозы в клетках этих опухолей существенно возрастает. Быстрый рост опухоли сопровождается значительной интенсификацией процессов гликолиза. Известно также, что злокачественные опухоли различных гистологических типов характеризуются различной гликолитической активностью [2].

Литературные данные свидетельствуют, что уровень гликолитической активности опухоли является одним из основных факторов, определяющих точность ПЭТ-диагностики при использовании ^{18}F -ФДГ [1, 3]. Кроме того, по некоторым данным, у больных немелкоклеточным раком легкого интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ, выявленная в первичной опухоли до начала лечения, имеет важное прогностическое значение [4, 5]. Мы проанализировали собственные результаты по данному вопросу.

Цель исследования: изучение по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ метаболической активности первичной опухоли у больных раком легкого и оценка клинического значения полученных результатов.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные 70 больных с верифицированным диагнозом рака легкого, обследованных в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с 2002 г. по 2010 г., которым ПЭТ выполнялась на этапе первичной диагностики до начала лечения. В исследование были включены больные с различными гистологическими типами рака легкого. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проводился общепринятый при раке легкого комплекс клинко-лабораторных исследований. Для верификации диагноза в зависимости от локализации опухоли выполнялась трансбронхиальная или трансторакальная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием. Если биопсия проводилась из первичной опухоли, то для исключения влияния воспалительных

Таблица 1

Характеристика больных (n = 70)

Характеристика больных	Число больных
Возраст	от 41 до 82 лет (52 ± 19 лет)
Пол: муж. / жен.	54 (77 %) / 16 (23 %)
Гистологические типы рака легкого:	
аденокарциномы	23 (33 %)
плоскоклеточный рак	21 (30 %)
крупноклеточный	12 (17 %)
карциноид	9 (13 %)
прочие	5 (7 %)

изменений на результаты ПЭТ в исследование были включены только те больные, у которых ПЭТ-обследование проводилось не ранее, чем через десять дней (в среднем 13 ± 8) после выполнения биопсии. У 60 (86 %) из 70 больных при анализе учитывались данные последующих послеоперационных гистологических исследований.

Всем больным ПЭТ выполнялась по стандартному протоколу в режиме обследования всего тела (от мочки уха до верхней трети бедра). Исследование проводилось натощак или после шести- и более часового голодания при уровне глюкозы в крови, не превышающем 7,0 ммоль/л, после гидратации (1 л воды per os) и дегидратации (1,0–2,0 мл лазикса в/в), через 60–90 минут после внутривенного введения 350–400 МБк ^{18}F -ФДГ.

Для сбора данных использовался позитронно-эмиссионный томограф ECAT EXACT 47 фирмы Siemens с пространственным разрешением на фантоме 5 мм, полем чувствительности 16,2 см. Запись изображения выполнялась в режиме 2D, с продолжительностью эмиссионного скана 7 мин и трансмиссионного скана 3 мин. Реконструкция изображения проводилась по итерационному алгоритму с использованием гаусса фильтра. Обработку данных осуществляли с применением пакета программного обеспечения Siemens ECAT 7.2.1.

При первоначальной визуальной оценке данных по виртуальному трехмерному изображению, а также по срезам толщиной 5–7 мм во фронтальной, сагитальной и трансаксиальной плоскостях выявлялся патологический очаг гиперметаболической активности соответственно первичной опухоли. Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологических очагах оценивалась по показателю SUV (standardized uptake value — стандартизированный показатель накопления). Для подсчета SUV на трансаксиальном срезе толщиной 7 мм с хорошо видимым патологическим очагом очерчивалась область интереса, включающая

Таблица 2

Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли у больных раком легкого в зависимости от категории Т (n = 70)

Т	SUV _{max} в опухоли		p
	ср. значение $\pm$ станд. отклонение	диапазон значений	
T ₁ (n = 21)	5,7 $\pm$ 2,2	2,3–9,8	1–2* ($p < 0,001$), 1–3* ($p < 0,001$)
T ₂ (n = 31)	10,9 $\pm$ 3,3	4,7–15,0	2–3 ($p = 0,406$)
T ₃ (n = 18)	10,2 $\pm$ 3,1	5,2–14,2	
ИТОГО:	9,2 $\pm$ 3,7	2,3–15,0	

Примечание:

* – различия достоверны при $p < 0,05$

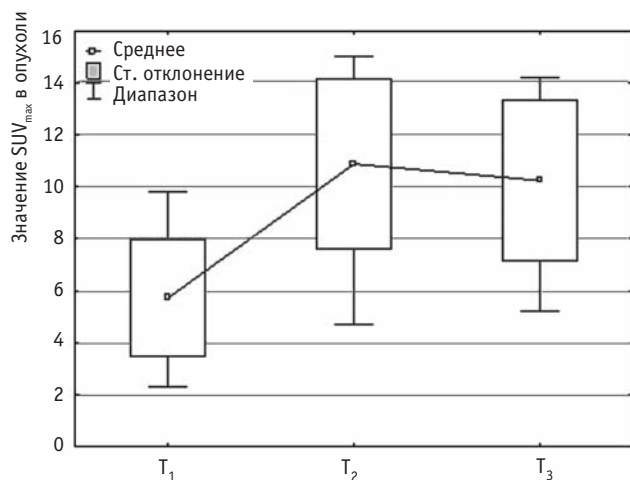


Рис. 1. Зависимость значения SUV_{max} в первичной опухоли легкого от ее размера соответственно классификации TNM

данный очаг. Очерчивание области интереса осуществлялось методом автоматического оконтуривания при визуальной оценке. Расчет значения SUV осуществлялся автоматически с учетом времени и величины введенной активности РФП с поправкой на радиоактивный распад, массу тела и рост пациента. Для минимизации влияния эффекта частичных объемов использовалось максимальное значение SUV (SUV_{max}).

Статистический анализ различий в величинах SUV_{max} между анализируемыми группами проводился с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ расценивалось как значимое и свидетельствовало о наличии статистически значимых различий между анализируемыми группами. Для изучения взаимосвязи между величинами SUV_{max} и другими анализируемыми параметрами использовали коэффициенты корреляции Спирмена и Кендалла. Для выполнения расчетов применяли программу Statistica 8.0 [6] и статистический пакет R [7].

Результаты и обсуждение

Соответственно результатам цитологических (14 %) и послеоперационных гистологических (86 %) исследований в анализируемой группе больных были выявлены следующие гистологические типы рака легкого: аденокарциномы различной степени дифференцировки – у 23 (33 %) больных, плоскоклеточный рак – у 21 (30 %), крупноклеточный рак – у 12 (17 %), карциноид – у девяти (13 %), прочие гистологические типы рака (диморфный, недифференцированный и мелкоклеточный) – у пяти (7 %) больных (табл. 1).

Была проанализирована зависимость между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ (SUV_{max}) при ПЭТ в первичной опухоли и категорией Т (соответственно классификации TNM), наличием верифицированного метастатического поражения региональных лимфатических узлов и основными гистологическими типами рака легкого.

В изучаемой группе больных I–IV стадиями рака легкого была выявлена различная интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли: значения SUV_{max} определялись в диапазоне от 2,3 до 15,0, среднее значение составило SUV_{max} = 9,2 $\pm$ 3,7 (табл. 2, рис. 1). Высокое среднее значение интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли у больных раком легкого свидетельствует о надежности использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики рака легкого.

Статистическая оценка выявила достоверные различия в уровнях накопления препарата в опухолях различного размера. Достоверные различия SUV_{max} определялись у больных с опухолями размером T₁ и T₂, а также размером T₁ и T₃. У больных с опухолями размерами T₂ и T₃ выявлены минимальные различия значений SUV_{max}.

Корреляционный анализ свидетельствовал о наличии прямой зависимости между анализируемой категорией Т, определяющей размер опухоли, и значением SUV_{max} в опухоли: коэффициент Спирмена $R = 0,47$, коэффициент Кендалла $K = 0,361$, в обоих случаях уровень значимости был достоверным ($p < 0,001$). Таким образом, интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли у больных раком легкого ассоциировалось с опухолью большого размера.

Для выявления зависимости между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли легкого и метастатическим поражением региональных лимфоузлов сопоставлены две подгруппы больных раком легкого – с верифицированным метастатическим поражением региональных лимфоузлов различных уровней (N₁, N₂ или N₃) и без выявленных метастазов в региональные лимфоузлы. Из анализа были исключены десять больных IV стадией рака легкого из-за отсутствия верификации региональных метастазов. Средние

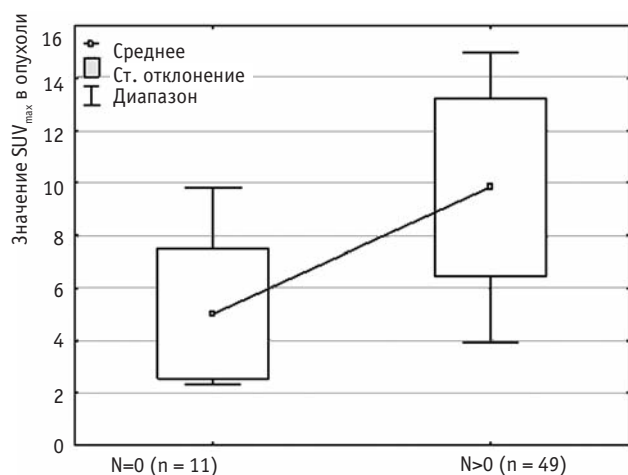


Рис. 2. Зависимость значения SUV_{max} в первичной опухоли легкого от наличия или отсутствия метастатического поражения региональных лимфоузлов

Таблица 3

Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли у больных раком легкого без поражения региональных лимфоузлов и с метастазами в лимфоузлы ($n = 60$)

Состояние региональных лимфоузлов (гистологические данные)	SUV_{max} в опухоли	
	среднее значение $\pm$ стандарт. отклонение	диапазон значений
Негативные л/узлы ($n = 11$): pN_0	$5,0 \pm 2,5^*$	2,3–9,8
Позитивные л/узлы ($n = 49$): pN_1 , pN_2 , pN_3	$7,8 \pm 3,1$	3,9–15,0
ИТОГО ($n = 60$):	$8,6 \pm 3,7$	2,3–15,0

Примечание:

* – различия достоверны при $p < 0,05$

значения SUV_{max} в опухоли легкого в подгруппе больных с метастатическим поражением лимфоузлов ($n = 49$) и в подгруппе больных без поражения лимфоузлов ($n = 11$) составили $9,8 \pm 3,4$ (от 3,9 до 15,0) и $5,0 \pm 2,5$ (от 2,3 до 9,8) соответственно (табл. 3, рис. 2). Полученное значение $p < 0,001$ свидетельствовало о статистически значимых различиях SUV_{max} в указанных подгруппах больных, то есть о достоверно более высоком накоплении ^{18}F -ФДГ в опухоли легкого у больных с наличием метастазов в региональные лимфоузлы.

Также был проанализирован уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли у больных с различными гистологическими типами рака легкого (табл. 4, рис. 3).

В пределах каждого гистологического типа рака легкого определялись различные уровни накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли. Статистический анализ свидетельствовал о достоверно более высоких значениях SUV_{max} , определяемых при плоскоклеточном раке

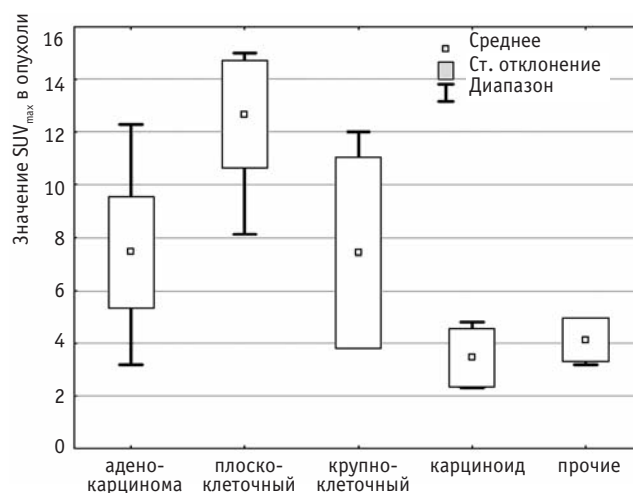


Рис. 3. Зависимость значения SUV_{max} в первичной опухоли легкого от ее гистологического типа

Таблица 4

Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли при различных гистологических типах рака легкого ($n = 70$)

Гистологический тип рака легкого	SUV_{max} в опухоли		p
	ср. значение $\pm$ станд. отклонение	диапазон значений	
аденокарциномы ($n = 23$)	$7,4 \pm 2,1$	3,2–12,3	1–2* ($p < 0,001$), 1–3 ($p = 0,856$), 1–4* ($p = 0,003$), 1–5* ($p = 0,014$)
Плоскоклеточный ($n = 21$)	$12,7 \pm 2,0$	8,1–15,0	2–3* ($p = 0,011$), 2–4* ($p = 0,002$), 2–5* ($p = 0,006$)
Крупноклеточный ($n = 12$)	$7,4 \pm 3,6$	4,2–12,0	3–4* ($p = 0,033$), *3–5 ($p = 0,029$)
карциноид ($n = 9$)	$3,5 \pm 1,1$	2,3–4,8	4–5 ($p = 0,629$)
прочие ($n = 5$)	$4,1 \pm 0,8$	3,2–4,7	
ИТОГО:	$9,2 \pm 3,7$	2,3–15,0	

Примечание:

* – различия достоверны при $p < 0,05$

легкого. Сопоставимо высокие значения SUV_{max} определялись при аденокарциномах и крупноклеточном раке легкого. При нейроэндокринных опухолях легкого были получены низкие уровни накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли, которые достоверно отличались от уровней других изученных гистологических типов рака легкого.

Рис. 4 демонстрирует различия в интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ у больных раком легкого при опухолях различных гистологических типов.

Таким образом, высокие уровни накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли у больных раком легкого ассоциировались с большим размером опухоли,

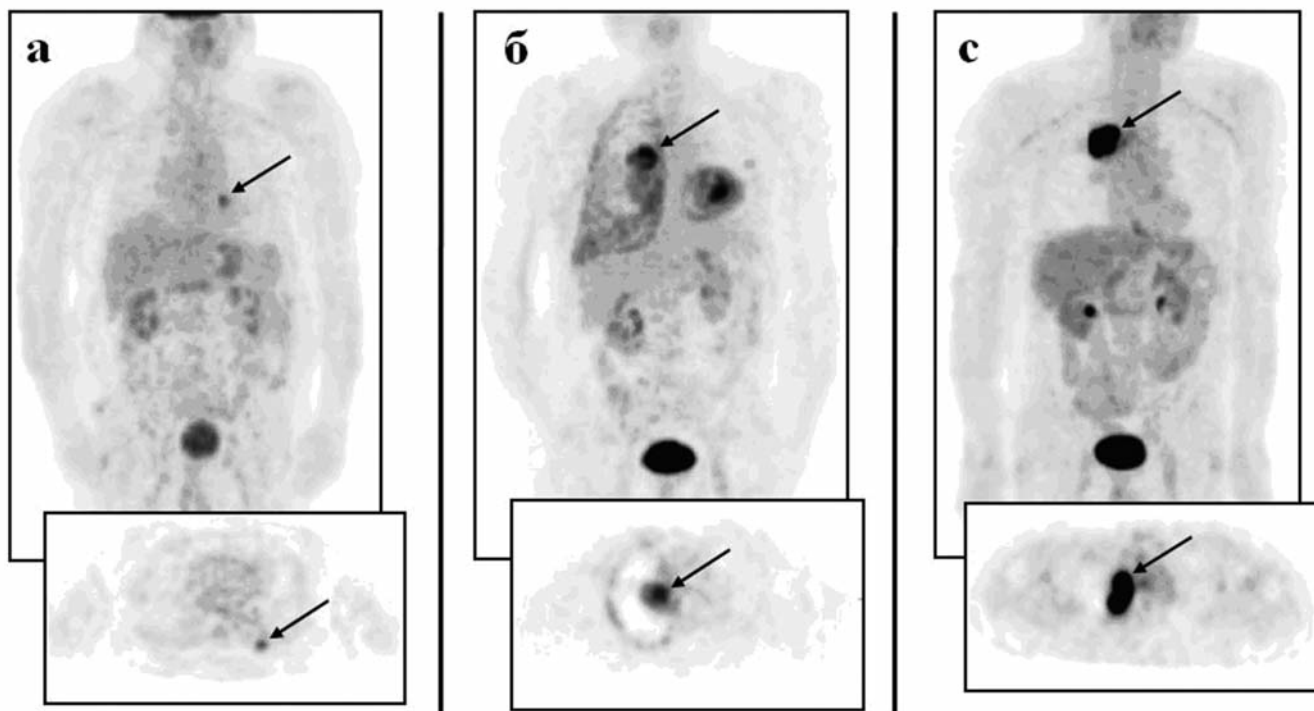


Рис. 4. Примеры различной метаболической активности рака легкого при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ:
 а — муцинозная аденокарцинома, $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,8$;
 б — умеренно-дифференцированная аденокарцинома, $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,6$;
 с — плоскоклеточный рак, $\text{SUV}_{\text{max}} = 15,0$

с наличием метастазов в региональные лимфоузлы, а также с наличием аденокарциномы, крупноклеточного и плоскоклеточного гистологических типов рака легкого.

Рак легкого — это гетерогенная группа заболеваний, представленная опухолями различных гистологических типов, имеющих особенности биологического развития, различный прогноз и подходы к лечению [8, 9]. Определение при ПЭТ метаболической активности опухоли у больных раком легкого позволяет получить важную информацию, дополняющую результаты структурных методов диагностики.

Анализ интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли у больных раком легкого, проведенный в настоящем исследовании, выявил высокое среднее значение ее показателя SUV_{max} , который составил в анализируемой группе $9,2 \pm 3,7$. Полученные данные совпадают с результатами других исследователей и свидетельствуют о высокой надежности использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики рака легкого [9, 10].

Результаты исследований, в которых изучалась интенсивность гликолиза рака легкого различных гистологических типов, показали, что немелкоклеточный рак легкого всех гистологических типов интенсивно накапливает ^{18}F -ФДГ, т.к. в их клетках опреде-

ляется гиперэкспрессия транспортеров глюкозы GLUT-1 и увеличение активности гексокиназы — фермента, обеспечивающего процесс фосфорилирования глюкозы [11]. Однако высокодифференцированные злокачественные опухоли с низкой метаболической активностью характеризуются низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ. Так, клетки карциноида и бронхоалоальвеолярного рака, имеющие низкий пролиферативный потенциал и митотическую активность, плохо накапливают ^{18}F -ФДГ, и чувствительность ПЭТ в диагностике опухолей данных гистологических типов может не достигать 50 % [9, 10].

В настоящем исследовании более высокие средние значения SUV_{max} (от 7,4 до 12,7) определялись при аденокарциномах, крупноклеточном и плоскоклеточном гистологических типах рака легкого, тогда как у больных с нейроэндокринными гистологическими типами рака среднее значение SUV_{max} составило $3,5 \pm 1,1$. Факт выявления у больных прогностически неблагоприятным крупноклеточным раком легкого высоких значений SUV_{max} даже в опухолях небольших размеров (T_1) подтверждает мнение многих исследователей о том, что высокая гликолитическая активность опухоли, в первую очередь, отражает ее высокую агрессивность [12]. В этом контексте показательно, что в нашем исследовании в подгруппе

больных карциноидами, в которой в целом была выявлена низкая интенсивность накопления препарата, определялись значительные вариации значений SUV_{max} в первичной опухоли — от 2,3 до 4,8. Анализ позволил выявить, что различная интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ была обусловлена различной степенью дифференцировки опухоли — более интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ в опухоли определялось при низкодифференцированных типах карциноида, имеющих клинически более агрессивное течение.

В настоящем исследовании высокая интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли определялась у больных плоскоклеточным раком, который является прогностически относительно благоприятным гистологическим типом немелкоклеточного рака легкого, — среднее значение SUV_{max} составило $12,7 \pm 2,0$. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [9, 13]. Подобный факт, с одной стороны, вероятно, может быть объяснен преобладанием опухолей больших размеров у больных с плоскоклеточным гистологическим типом рака. С другой стороны, полученные результаты еще раз подтверждают мнение многих специалистов в области ПЭТ о том, что на накопление ^{18}F -ФДГ в опухоли влияет целый комплекс факторов, составляющих сложный процесс, многие стороны которого остаются не изученными до настоящего времени [1, 3, 11].

Корреляционный анализ, проведенный в нашем исследовании, показал, что более интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ определяется при опухолях больших размеров, причем наиболее достоверные различия в интенсивности накопления выявлены между опухолями категорий T_1 и T_2 , T_3 , тогда как при опухолях T_2 и T_3 определялись минимальные различия.

При сопоставлении больных раком легкого, имевших верифицированное метастатическое поражение региональных лимфоузлов различных уровней (N_1 , N_2 и N_3) и без метастазов в региональные лимфоузлы, подгруппа больных с наличием региональных метастазов характеризовалась достоверно более интенсивным накоплением препарата в первичных опухолях: $9,8 \pm 3,4$ и $5,0 \pm 2,5$ соответственно. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают концепцию о наличии прямой зависимости между метаболической активностью первичной опухоли и ее агрессивностью: высокие значения SUV_{max} ассоциировались с неблагоприятными прогностическими факторами рака легкого — большим размером первичной опухоли, наличием метастазов в региональные лимфоузлы, агрессивными гистологическими типами опухолей.

Данные ряда исследований согласуются с полученными нами результатами: во всех исследованиях высокие значения SUV_{max} в первичной опухоли, вы-

явленные до начала лечения, ассоциируются с низкой выживаемостью и плохим прогнозом [12–14]. Н.Н. Jeong с соавторами использовали в качестве порогового значения $SUV_{max} = 7,0$ [13]. В группе больных, у которых SUV_{max} в первичной опухоли превышало указанное значение, отмечался более высокий уровень смертности, в 6,3 раза превосходящий показатель смертности группы больных со значением SUV_{max} в опухоли ниже 7,0. В другом исследовании была изучена двухлетняя выживаемость больных при использовании порогового значения SUV_{max} в первичной опухоли, равного 9,0: в подгруппе больных с накоплением ^{18}F -ФДГ в опухоли ниже порогового значения двухлетняя выживаемость составила 96 %, в подгруппе больных с высоким уровнем накопления препарата — 68 % [14].

Ж.М. Blesa с соавторами выявили, что вероятность метастатического поражения лимфоузлов у больных раком легкого увеличивается с увеличением значения SUV_{max} в первичной опухоли. По данным авторов, при значениях SUV_{max} выше 12,0 вероятность поражения лимфоузлов достигает 70 % независимо от степени накопления ^{18}F -ФДГ в региональных лимфоузлах [15]. Авторы объясняют высокий процент ранних рецидивов рака легкого, проявляющихся лимфогенными метастазами, наличием микрометастазов в лимфоузлах на момент первичного лечения и считают, что пациенты с высокими значениями SUV_{max} в первичной опухоли являются группой высокого риска в отношении лимфогенного метастазирования. Эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования.

Таким образом, интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ, выявленная при ПЭТ в первичной опухоли у больных раком легкого до начала лечения, имеет важное прогностическое значение.

Выводы

1. Немелкоклеточный рак легкого наиболее часто встречаемых гистологических типов интенсивно накапливает ^{18}F -ФДГ, что гарантирует высокую точность их оценки при выполнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

2. Карциноиды характеризуются низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ, поэтому для них следует ожидать низкую информативность ПЭТ.

3. Высокая интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли у больных раком легкого, выявленная при ПЭТ, ассоциируется с известными неблагоприятными прогностическими факторами: наличием опухоли большого размера, метастазами в региональные лимфоузлы, а также с агрессивными гистологическими типами рака легкого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Larson S.M.* Practice-based evidence of the beneficial impact of positron emission tomography in clinical oncology. // *J. Clin. Oncol.*, 2008, **26**, No. 13, P. 2083–2084.
2. *Warburg O.* The metabolism of tumors. — New York: Richard R Smith, 1931, P. 129–169.
3. *Baum R.P., Hellwig D., Mezzetti M.* Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, **48**, P. 119–142.
4. *Avril N.* GLUT1 expression in tissue and (18)F-FDG uptake. // *J. Nucl. Med.*, 2004, **45**, P. 930–932.
5. *Nguyen X.C., Lee W.W., Chung J. et al.* FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: Correlations and prognostic values. // *Eur. J. Radiol.*, 2007, **62**, No. 2, P. 214–219.
6. Statistica 8.0. // <http://www.statsoft.com>.
7. Статистический пакет R. // <http://www.r-project.org>.
8. *Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И.* Рак легкого. — М.: Геотар-Медия, 2009, 655 с.
9. *Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К.* Рак легкого. Энциклопедия клинической онкологии. Гл. ред. *М.И. Давыдов*. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004, С. 181–193.
10. *Bunyaviroch T., Coleman R.E.* PET Evaluation of Lung Cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2006, **47**, P. 451–469.
11. *Wood K. A., Hoskin P. J., Saunders M.I.* Positron emission tomography in oncology: a review. // *Clin. Oncol.*, 2007, **19**, P. 237–255.
12. *Agarwal M., Brahmanday G., Bajaj S.K. et al.* Revisiting the prognostic value of preoperative ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 691–698.
13. *Jeong H.J., Min J.J., Park J.M. et al.* Determination of the prognostic value of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. // *Nucl. Med. Commun.*, 2002, **23**, P. 865–870.
14. *Downey R.J., Akhurst T., Gonen M. et al.* Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose–positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. // *J. Clin. Oncol.*, 2004, **22**, P. 3255–3260.
15. *Blesa J.M., Candel V.A., Pulla M.P.* PET and PET-CT in the staging and treatment of non-small cell lung cancer. // *Cancer Ther.*, 2009, **7**, P. 309–319.

Поступила 17.01.2011

**И.П. Асланиди¹, О.В. Мухортова¹, И.В. Шурупова¹, Е.П. Деревянко¹,
Т.А. Катунина¹, З.Н. Шавладзе², В.Н. Медведев², Г.А. Давыдов²**

ДИАГНОСТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПРИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ¹⁸F-ФДГ

**I.P. Aslanidis¹, O.V. Mukhortova¹, I.V. Shurupova¹, E.P. Derevyanko¹,
T.A. Katunina¹, Z.N. Shavladze², V.N. Medvedev², G.A. Davydov²**

¹⁸F-FDG PET for Evaluation of Lung Cancer Recurrence

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить информативность ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике прогрессирования рака легкого.

Материал и методы: Ретроспективно проанализированы результаты ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ 48 больных с изменениями, подозрительными на наличие локорегионального рецидива рака легкого, выявленными в различные сроки после завершения первичного радикального лечения (от 7 до 22 месяцев). ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ проводилась по стандартному протоколу в режиме исследования всего тела через 60–90 минут после введения ¹⁸F-ФДГ. Результаты оценивались визуально и с подсчетом SUV_{max} в патологическом очаге.

Результаты: Чувствительность, специфичность, точность ПЭТ в диагностике прогрессирования рака легкого составили 91 %, 81 % и 88 %, а аналогичные показатели комплекса традиционных методов диагностики (ТМД) — 59 %, 56 % и 58 % соответственно. При ПЭТ было идентифицировано 82 % больных с наличием региональных и отдаленных метастазов, тогда как при использовании ТМД — 55 %. Оптимально высокие показатели чувствительности и специфичности ПЭТ в диагностике локорегионального рецидива у больных раком легкого были получены при анализе изображения с пороговым значением SUV_{max} ≥ 4,0.

Выводы: ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ является точным методом ранней неинвазивной диагностики прогрессирования рака легкого. Диагностика методом ПЭТ не выявленных ранее отдаленных метастазов позволяет, с одной стороны, избежать ненужных хирургических вмешательств у значительной части больных, с другой стороны — точно идентифицировать пациентов, которым целесообразно выполнять повторное хирургическое лечение.

Ключевые слова: рак легкого, прогрессирование, позитронно-эмиссионная томография, ¹⁸F-ФДГ

ABSTRACT

Purpose: To study the diagnostic impact of positron emission tomography with ¹⁸F-FDG (FDG-PET) for detection of lung cancer recurrence.

Material and methods: FDG-PET results of 48 patients suspected for recurrent lung cancer in 7–22 months after primary treatment were analyzed retrospectively. Whole-body PET was performed for all patients according to standard protocol in 60–90 min after ¹⁸F-FDG injection. Visual assessment and analysis with SUV_{max} calculation for pathological focuses in the chest were done.

Results: Sensitivity, specificity and accuracy of PET in diagnostic of lung cancer relapse proved to be 91 %, 81 % and 88 % in comparison with conventional diagnostic methods (CDM) which gave 59 %, 56 % and 58 % respectively. FDG-PET identified 82 % of patients with regional and distant metastases, while CDM gave 55 %. The best ratio of sensitivity and specificity of PET in diagnostic of local lung cancer recurrence was obtained with threshold value of SUV_{max} ≥ 4.0.

Conclusion: FDG-PET is an accurate non-invasive method for early assessment of lung cancer recurrence. PET helps in the selection of patients for different treatment: to identify the patients who will benefit from surgical re-treatment and patients with unknown distant metastases revealed by PET who will escape unnecessary surgical treatment.

Key words: lung cancer, recurrence, positron emission tomography, ¹⁸F-FDG

Введение

В большинстве стран рак легкого (РЛ) является важной социальной проблемой. Одним из аспектов этой проблемы является лечение больных с прогрессированием заболевания. Прогрессирование РЛ может развиваться различными путями: как локорегиональный рецидив или генерализация опухолевого процесса. В последние годы появились возможности эффективного лечения рецидива РЛ, поэтому так важна его своевременная диагностика. Для решения этой задачи разработаны специальные программы динамического наблюдения за больными после за-

вершения радикального лечения, подразумевающие выполнение в определенные временные интервалы РКТ грудной клетки, фибробронхоскопии, остеосцинтиграфии, УЗИ шейно-надключичных областей, брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга. Эти программы нацелены, с одной стороны, на раннюю диагностику рецидива, с другой стороны — на идентификацию больных, которым показано повторное радикальное хирургическое вмешательство [1, 2]. Однако перечисленные традиционно используемые методы диагностики (ТМД) имеют значительные ограничения в выявлении рецидива заболевания в зоне предше-

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва. E-mail: petom@mail.ru

² Медицинский радиологический научный центр Росздрава. Калужская область, Обнинск.

¹ Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery RAMS. Moscow, Russia. E-mail: petom@mail.ru

² Medical Radiological Research Center. Obninsk, Russia.

ствующего лечения — лучевого или хирургического. Выраженные рубцовые изменения, разнообразие дисторсии в зоне оперативного вмешательства могут маскировать локальный рецидив рака легкого. Часто для его диагностики требуется выполнение повторных обследований через определенный период времени, что приводит к позднему выявлению рецидива, несвоевременному началу лечения и, соответственно, значительно снижает его эффективность [1, 3].

Результаты многих исследований доказали высокую эффективность применения у больных РЛ одного из современных методов метаболической визуализации — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В некоторых странах ПЭТ с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) включена в программу обязательных методов обследования больных при подозрении на РЛ для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных очагов в легких, точного неинвазивного определения стадии РЛ [4–6]. В последние годы в научной литературе появились работы об использовании ПЭТ для ранней оценки эффективности противоопухолевого лечения РЛ [7, 8].

Исследования по использованию ПЭТ для выявления рецидива РЛ немногочисленны, однако многообещающи [9–11]. В наиболее крупной работе Z. Keidar с соавторами (в исследование включены 63 больных с подозрением на рецидив немелкоклеточного РЛ) выявлена высокая чувствительность (98 %) и специфичность (82 %) ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике локорегионального рецидива РЛ [9]. Авторы подчеркивают возможность не только дифференциальной диагностики наличия или отсутствия рецидива, но и определения распространенности рецидивного процесса при ПЭТ — местного или генерализованного типа. В указанном исследовании у 69 % больных было выявлено расхождение результатов ПЭТ и ТМД при оценке распространенности рецидивного процесса. Данные ПЭТ позволили не только диагностировать метастазы, не выявленные другими методами диагностики (ложноотрицательные результаты), но и исключить ложноположительные очаги распространения заболевания. В более раннем исследовании A. Frank с соавторами уровень расхождения результатов ПЭТ и ТМД при оценке распространенности рецидивного процесса и, соответственно, влияние результатов ПЭТ на последующее лечение значительно ниже — 25 %. Вероятно, это обусловлено тем фактом, что больным выполняли только локальное ПЭТ-обследование грудной клетки [10]. Сравнение уровней выявленных в указанных исследованиях расходящихся результатов — 69 % и 25 % — наглядно иллюстрирует преимущества выполнения ПЭТ в режиме обследования всего тела в данной группе больных. Обсле-

дование всего тела позволяет точно выделить больных, имеющих, помимо локального рецидива, отдаленные метастазы, и исключить выполнение им ненужного повторного хирургического лечения.

Ложноположительные результаты ПЭТ, полученные при диагностике рецидива РЛ, во всех исследованиях были обусловлены наличием воспалительных изменений после предшествующего лечения. Понятно, что интервал между завершением лечения и выполнением ПЭТ будет влиять на показатель специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике рецидива РЛ: раннее выполнение ПЭТ после завершения лечения у больных с наличием посттерапевтических воспалительных изменений может существенно снизить точность диагностики рецидива заболевания. В связи с этим возникает вопрос о выборе порогового значения интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге, обеспечивающего высокие показатели чувствительности и специфичности ПЭТ в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых изменений. В доступной литературе мы не нашли исследований по данному вопросу и планируем изучить его в настоящем исследовании.

Цель исследования: изучить возможности позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике прогрессирования РЛ.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные 48 больных, обследованных в ПЭТ-центре НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с 2002 по 2010 гг. В исследование были включены больные с подозрением на наличие локорегионального рецидива РЛ, выявленного в различные сроки после завершения первичного радикального лечения. Характеристика больных представлена в табл. 1. Интервал между завершением первичного лечения и выполнением ПЭТ с ^{18}F -ФДГ составил от 7 до 22 месяцев — в среднем $16,0 \pm 2,5$ месяца.

Всем больным помимо клинико-лабораторных исследований до проведения ПЭТ был выполнен различный комплекс инструментальных исследова-

Таблица 1

Характеристика больных (n = 48)

Возраст	от 45 до 78 лет (55 ± 7 лет)
Пол: муж. / жен.	29 (61 %) / 19 (39 %)
Гистологические типы рака легкого, n (%)	
аденокарциномы	20 (42)
плоскоклеточный рак	17 (36)
недифференцированный	5 (10)
диморфный	3 (6)
карциноид	3 (6)

ний: рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной клетки (без контрастирования или с внутривенным контрастированием), ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, над- и подключичных областей, брюшной полости и забрюшинного пространства, остеосцинтиграфия, РКТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, фибробронхоскопия, в зависимости от локализации очага проводилась трансбронхиальная или трансторакальная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием. Интервал между выполнением ПЭТ и ТМД составил от 3 до 22 сут, в среднем 14 ± 6 сут.

ПЭТ выполнялась по стандартному протоколу натощак или после не менее чем шестичасового голодания при уровне глюкозы в крови, не превышающем 7,0 ммоль/л, после гидратации (1 л воды per os) и дегидратации (1,0–2,0 мл лазикса в/в), через 60–90 мин после внутривенного введения 350 – 400 МБк ^{18}F -ФДГ. Протокол исследования включал сканирование от мочки уха до верхней трети бедра.

Для сбора данных использовался позитронно-эмиссионный томограф ECAT EXACT 47 (Siemens, ФРГ) с пространственным разрешением на фантоме 5 мм и полем чувствительности 16,2 см. Запись изображения выполнялась в режиме 2D, с продолжительностью эмиссионного скана 7 мин и трехминутным трансмиссионным сканом. Реконструкция изображения проводилась по итерационному алгоритму с использованием гауссова фильтра. Обработку данных осуществляли с применением пакета программного обеспечения Siemens ECAT 7.2.1.

При первоначальной визуальной оценке данных по виртуальному трехмерному изображению, а также по 5–7 мм срезам во фронтальной, сагиттальной и трансаксиальной плоскостях, выявлялись патологические очаги гиперметаболической активности. Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологических очагах в области грудной клетки анализировалась с расчетом значения SUV (standardized uptake value – стандартизированный показатель накопления). Для подсчета SUV на трансаксиальном срезе толщиной 7 мм с хорошо видимым патологическим очагом очерчивалась область интереса, включающая патологический очаг. Очерчивание области интереса осуществлялось методом автоматического оконтуривания при визуальной оценке. Расчет значения SUV осуществлялся автоматически, с учетом времени и величины введенной активности РФП и поправкой на радиоактивный распад, массу тела и рост пациента. Для минимизации влияния эффекта частичного объема использовалось максимальное значение SUV (SUV_{max}).

Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$

свидетельствовало о наличии статистически значимых различий между анализируемыми группами больных. Показатели чувствительности и специфичности ПЭТ были подсчитаны на основании сравнения количественных данных ПЭТ с результатами гистологических или цитологических исследований, а также с результатами наблюдения за больными. Для выполнения расчетов и построения графиков использовали программу Statistica 8.0 [12] и статистический пакет R [13].

Результаты и обсуждение

Прогрессирование заболевания было выявлено у 32 (67 %) из 48 больных, у 16 (33 %) больных прогрессирование РЛ было исключено. Окончательный диагноз был подтвержден результатами гистологических и цитологических исследований у 15 (31 %) больных, данными других дополнительных исследований, включая ТМД, у 24 (50 %) больных и результатами динамического наблюдения в течение от полутора до восьми месяцев (в среднем $4 \pm 1,3$ месяца) у девяти (19 %) больных.

Локальный рецидив заболевания в области оперативного вмешательства был диагностирован у 14 (44 %) из 32 больных с рецидивами заболевания, у семи (22 %) больных диагностировано поражение региональных лимфоузлов, у 11 (34 %) выявлено сочетанное локальное и системное метастатическое поражение.

Использование ТМД позволило правильно интерпретировать состояние 28 (58 %) из 48 больных: 19 больных с наличием рецидива заболевания и девяти без признаков прогрессирования рака легкого (табл. 2). Состояние остальных 20 (42 %) больных было оценено неправильно: у 13 больных прогрессирование заболевания осталось нераспознанным (рис. 1), состояние семи больных, наоборот, ошибочно расценено как прогрессирование. Только у шести

Таблица 2

Диагностические показатели ТМД и ПЭТ в диагностике локорегиональных рецидивов рака легкого ($n = 48$)

Диагностические показатели	ТМД	ПЭТ с ^{18}F -ФДГ	p
Чувствительность	59 % (19/32)	91 % (29/32)	0,009*
Специфичность	56 % (9/16)	81 % (13/16)	0,253
Диагностическая точность	58 % (28/48)	88 % (42/48)	0,003*
ППЗ	73 % (19/26)	91 % (29/32)	0,159
НПЗ	41 % (9/22)	81 % (13/16)	0,031*

Примечание:

* – различия достоверны: $p < 0,05$

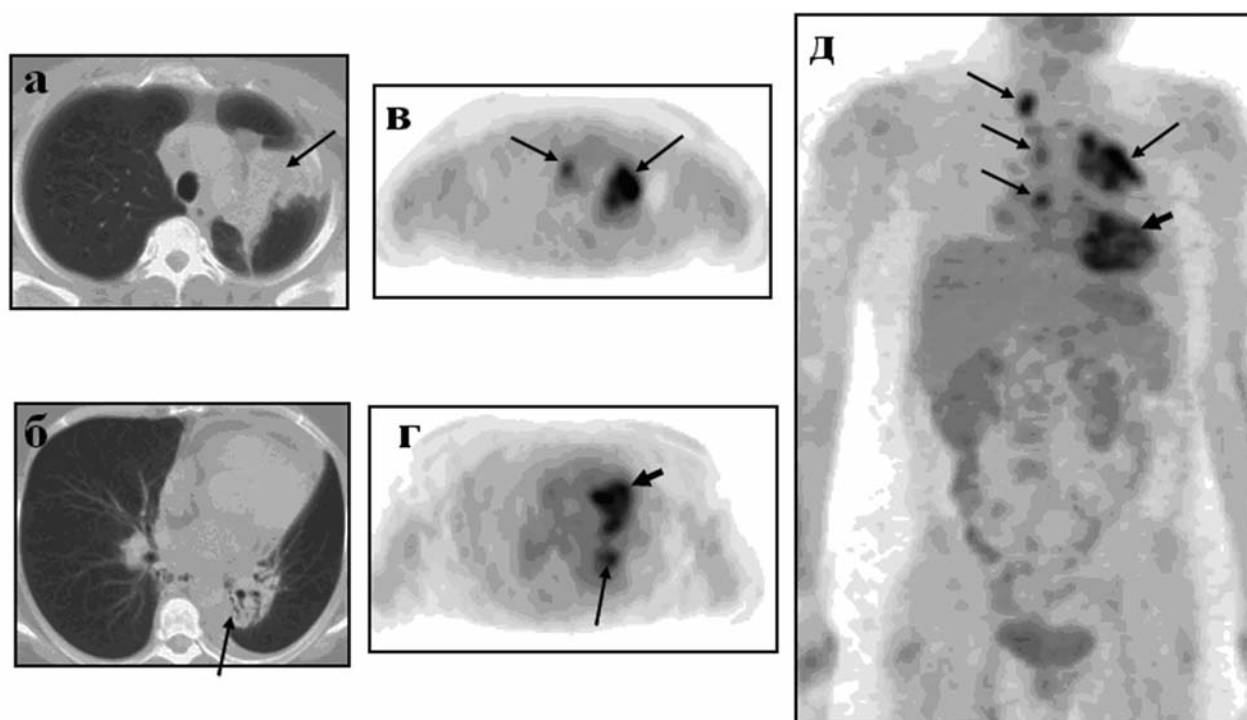


Рис. 1. Пример диагностики локорегионального рецидива. Больной Е. через один год после комбинированного радикального лечения по поводу НМРЛ. В течение последних шести месяцев определяются стабильные данные РКТ (а, б): массивные фиброзные изменения в левом гемитораксе. При ПЭТ (в, г — трансаксиальные срезы, соответствующие представленным РКТ срезам; д — корональный срез) выявлен локорегиональный рецидив в зонах фиброзных изменений в левом гемитораксе, а также в бифуркационных и паратрахеальных лимфоузлах справа (длинные стрелки), физиологическое накопление препарата в миокарде указано короткой стрелкой

(55 %) из 11 больных с сочетанным, т.е. локальным и системным метастатическим поражением, отдаленные метастазы были выявлены при использовании ТМД.

Для точной интерпретации изменений в грудной клетке при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ использовался метод анализа изображения с расчетом SUV_{max} . Полученные значения SUV_{max} в патологических очагах находились в диапазоне от 1,8 до 8,2 (табл. 3). При воспалительных изменениях значения SUV_{max} определялись от 1,8 до 6,3, среднее значение SUV_{max} у больных с воспалительными процессами составило $3,1 \pm 1,3$. При рецидиве немелкоклеточного РЛ значения SUV_{max} определялись от 2,2 до 8,2, среднее значение SUV_{max} составило $6,0 \pm 1,5$. Несмотря на наличие широкого интервала перекрывающихся значений SUV_{max} (от 2,2 до 6,3), при которых были диагностированы как воспалительные, так и рецидивные процессы, среднее значение SUV_{max} , полученное у больных со злокачественными изменениями, было достоверно выше, чем среднее значение SUV_{max} , выявленное в очагах воспаления (уровень значимости для критерия Манна — Уитни составил $p < 0,001$).

В табл. 4 приведены суммарные данные об изменении показателей чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике локорегиональных

Таблица 3

Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в патологических очагах грудной клетки у больных с подозрением на локорегиональный рецидив рака легкого ($n = 48$)

	SUV_{max} в опухоли		p
	среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	диапазон значений	
Рецидив ($n = 32$)	$6,0 \pm 1,5$	2,2 – 8,2	$< 0,001^*$
Воспаление ($n = 16$)	$3,1 \pm 1,3$	1,8 – 6,3	
ИТОГО:	$5,0 \pm 2,0$	1,8 – 8,2	

Примечание:

* – различия достоверны: $p < 0,05$

Таблица 4

Чувствительность и специфичность ПЭТ в диагностике локорегиональных рецидивов рака легкого в зависимости от значения SUV_{max} ($n = 48$)

Значение SUV_{max}	$\geq 6,0$	$\geq 4,0$	$\geq 3,5$	$\geq 2,5$
Чувствительность	63 % (20/32)	91 % (29/32)	94 % (30/32)	94 % (30/32)
Специфичность	94 % (15/16)	81 % (13/16)	69 % (11/16)	50 % (8/16)

рецидивов РЛ в зависимости от выбранного порогового значения SUV_{max} .

Как свидетельствуют представленные данные, оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике воспалительных и злокачественных изменений в области предшествующего лечения у больных РЛ достигается при использовании порогового значения $SUV_{max} \geq 4,0$.

У 11 (34 %) из 32 больных с наличием локорегиональных рецидивов заболевания были диагностированы отдаленные метастазы различной локализации: в кости — у четырех больных, в надпочечники — у двух больных, в контралатеральное легкое — у двух, сочетанное поражение скелета и надпочечников выявлено у трех больных. По результатам ТМД были корректно идентифицированы шесть (55 %) из 11 больных: двое с поражением контралатерального легкого, трое — с поражением скелета и один больной с метастазом в надпочечник. По результатам ПЭТ было правильно идентифицировано девять (82 %) из 11 больных с сочетанием локорегионального рецидива и отдаленных метастазов: один ложноотрицательный результат был получен у больного с мелкими (до 8 мм в диаметре) метастазами в контралатеральное легкое и еще один — у больного с метастазами в скелет.

Таким образом, в группе больных с прогрессирующим РЛ чувствительность и специфичность ПЭТ в диагностике локорегиональных рецидивов составила 91 % и 81 %, тогда как чувствительность и специфичность ТМД — 59 % и 56 % соответственно (табл. 2).

Статистический анализ подтвердил достоверность различий выявленных диагностических показателей ПЭТ и ТМД для показателей чувствительности ($p = 0,009$), диагностической точности ($p = 0,003$) и негативного прогностического значения ($p = 0,031$).

Использование ПЭТ у больных с подозрением на наличие локорегионального рецидива РЛ позволило точно оценить состояние (диагностировать прогрессирование заболевания или подтвердить его отсутствие) у 88 % больных, по сравнению с 58 % при ТМД, а также более точно, чем при использовании ТМД (82 % и 55 % соответственно), идентифицировать больных с наличием региональных и отдаленных метастазов, что имело определяющее значение для выбора лечения больных данной подгруппы (рис. 2).

Лечение больных с генерализованным опухолевым процессом и наличием локорегионального рецидива РЛ принципиально различается. Появление в последние годы возможностей эффективного повторного хирургического лечения локальных рецидивов РЛ с приемлемым долговременным прогнозом

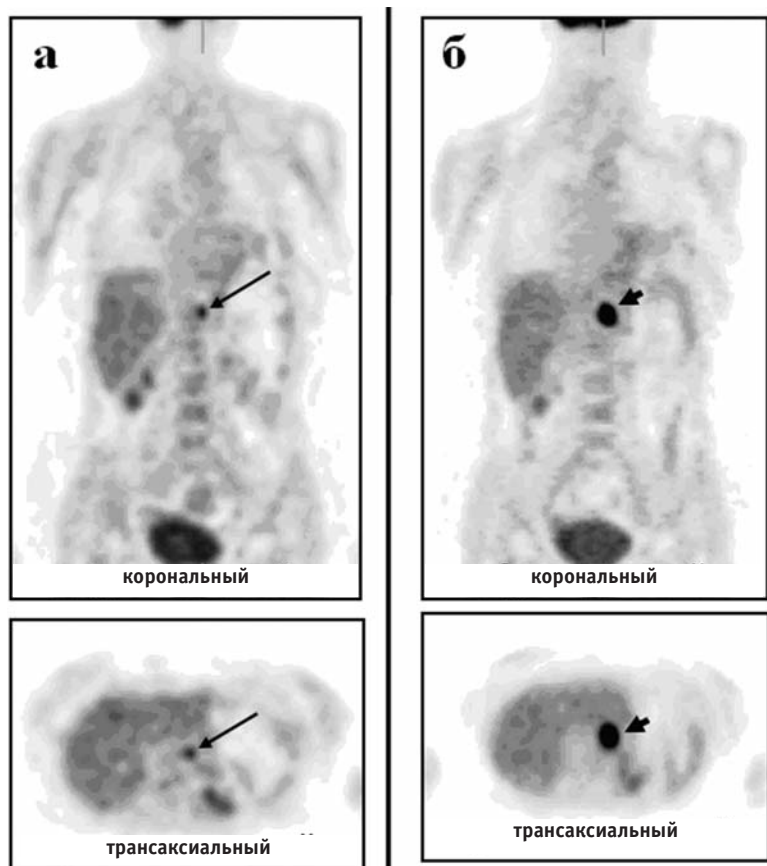


Рис. 2. Пример ранней диагностики солитарного метастаза рака легкого при ПЭТ. Больная К., состояние после верхней лобэктомии по поводу периферического рака верхней доли левого легкого, T₁N₀M₀, IA ст. Через 1,8 года после первичного лечения при ПЭТ (а — корональный и трансаксиальный срезы) выявлено солитарное метастатическое поражение левого надпочечника (длинная стрелка), которое, тем не менее, осталось не распознанным при последующем прицельном выполнении РКТ. Лечение не проводилось. Через шесть месяцев после первоначального обследования при повторной ПЭТ (б — корональный и трансаксиальный срезы) определяется отрицательная динамика — увеличение метаболической активности и размера метастаза в левом надпочечнике, который по-прежнему оставался единственным (короткие стрелки). Результаты повторной РКТ (в) подтвердили данные ПЭТ (белая стрелка). Произведена адреналэктомия



диктует необходимость их ранней и точной диагностики [1, 2].

В других исследованиях были выявлены такие же высокие показатели чувствительности (93–98 %) и специфичности (82–89 %) ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рецидива немелкоклеточного РЛ [9, 11, 14, 15].

Анализ полученных данных настоящего исследования показал, что для дифференциальной диагностики рецидива опухоли и воспалительного процесса целесообразно использовать анализ ПЭТ-изображения с расчетом SUV_{max} . Расчет SUV_{max} показал, как и в случае опухолей других локализаций, наличие перекрывающихся значений, которые определялись и при рецидиве опухоли, и при воспалительных процессах. Однако достоверно более высокое среднее значение SUV_{max} было получено при рецидивах РЛ: $6,0 \pm 1,5$ и $3,1 \pm 1,3$ соответственно ($p < 0,001$). Результаты статистического анализа подтвердили, что в данной группе больных значение SUV_{max} в патологическом очаге $\geq 4,0$ с высокой чувствительностью и специфичностью позволило диагностировать рецидив РЛ.

В упоминавшемся исследовании D. Hellwig с соавторами было выявлено более четкое разграничение значений SUV_{max} , характерных для рецидива РЛ и воспаления ($10,6 \pm 5,1$ и $2,1 \pm 0,6$ соответственно). Тем не менее, авторы также отмечают наличие перекрывающихся уровней SUV_{max} у ряда больных [11]. Выявленные в указанных исследованиях различия значений SUV_{max} , с нашей точки зрения, объясняются различными сроками выполнения ПЭТ после завершения лечения: в нашем исследовании данный интервал составил в среднем 16 месяцев, тогда как в исследовании D. Hellwig с соавторами — 19 месяцев. В данной ситуации три месяца — это дополнительный срок, в течение которого происходила дальнейшая регрессия воспалительных процессов в зоне предшествующего лечения, что и было подтверждено по результатам SUV_{max} при выполнении ПЭТ. Интересно, что названная группа авторов сопоставила интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в области рецидива РЛ и длительность жизни больных после повторного хирургического лечения: при $\text{SUV}_{\text{max}} < 11,0$ средняя продолжительность жизни составила 46 месяцев, тогда как при $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 11,0$ — три месяца. Авторы доказали, что значение SUV_{max} в области рецидива рака легкого, так же как и значение SUV_{max} в первичной опухоли у больных РЛ, является независимым прогностическим фактором: высокие значения SUV_{max} ассоциируются с плохим прогнозом [11].

Заметим, что результаты, полученные в настоящем исследовании, четко иллюстрируют особенности интерпретации метаболического изображения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных, обследованных с различ-

ными целями и на различных этапах диагностики или лечения. В одном из наших предыдущих исследований были проанализированы возможности ПЭТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных солитарных образований легких у нелеченных больных [16]. В этой группе больных ПЭТ часто выполнялась после проведения активной антибиотикотерапии, и мы не ожидали наличия большого количества воспалительных процессов. Поэтому при интерпретации изображения использование низкого порогового значения $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,5$ обеспечивает высокую точность диагностики. В группе больных, обследованных после лечения для выявления рецидива РЛ, напротив, ожидается высокий процент воспалительных изменений даже при выполнении исследования через длительное время после завершения лечения. Эти изменения могут значительно затруднять оценку ПЭТ-изображения с ^{18}F -ФДГ, поэтому для точной дифференциальной диагностики воспаления и рецидива следует использовать более высокие пороговые значения SUV_{max} . Результаты, полученные в группе больных с наличием локорегиональных рецидивов немелкоклеточного РЛ, показали целесообразность использования порогового значения $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 4,0$. С учетом особенностей метаболической визуализации следует предположить, что данное пороговое значение может увеличиться при обследовании больных в более ранние сроки после завершения лечения, когда сохраняются различные воспалительные процессы в грудной клетке, затрудняющие интеграцию данных ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

Важность не только ранней диагностики рецидива немелкоклеточного РЛ, но и точной оценки его распространенности подчеркивают результаты настоящего исследования — в анализируемой группе генерализация рака легкого с наличием множественных метастазов или сочетание локального процесса с отдаленными метастазами определялись у 34 % больных, тогда как у остальных 66 % больных были диагностированы только локорегиональные рецидивы заболевания, позволяющие провести повторное радикальное хирургическое лечение.

Следует отметить, что выявленный в настоящем исследовании высокий процент больных с наличием сочетанных поражений, локорегиональных и отдаленных, подтверждает преимущества ПЭТ, обусловленные возможностью обследовать за одну процедуру все тело (рис. 3). Использование ПЭТ позволило диагностировать наличие отдаленных метастазов у 28 % больных, тогда как применение ТМД — только у 19 % больных. Подтверждение при ПЭТ отсутствия отдаленных метастазов у остальных больных с локорегиональными рецидивами также имело принципиальное значение, т.к. помогло оптимизировать даль-

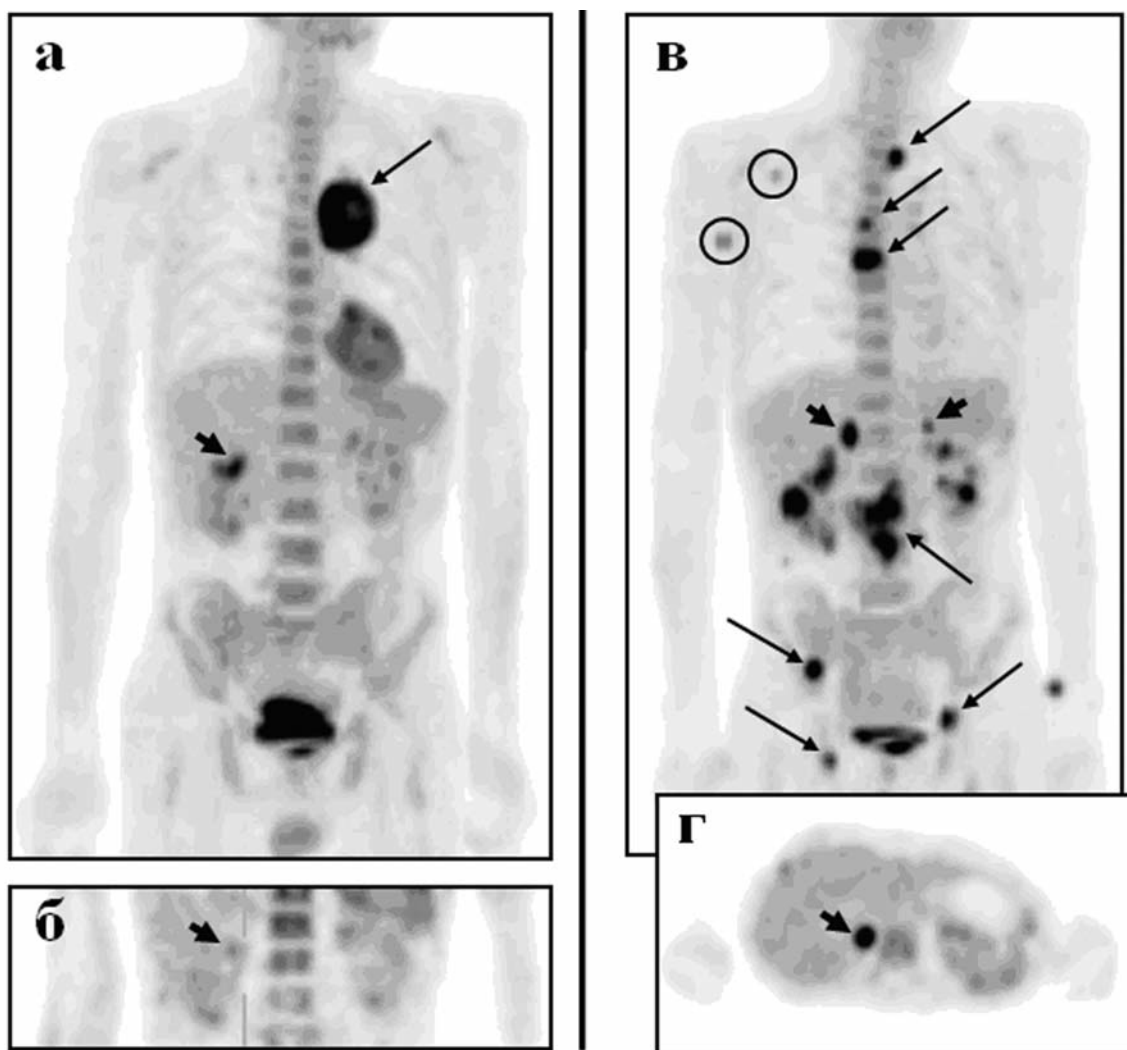


Рис. 3. Пример диагностики генерализации рака легкого. Больная П., при РКТ выявлена массивная опухоль верхней доли левого легкого с увеличением лимфоузлов корня левого легкого. Предварительный диагноз: рак легкого $T_3N_1M_0$, ст. IIIA. Результаты ПЭТ подтвердили наличие массивной опухоли высокой агрессивности в верхней доле левого легкого (а — длинная стрелка) и позволили исключить поражение лимфоузлов корня легкого, однако было заподозрено метастатическое поражение правого надпочечника (а — короткая стрелка). Использование специальных приемов исследования (выполнение отсроченного сканирования после дополнительной дегидратации) позволило избежать диагностической ошибки — патологический фокус в проекции верхнего полюса правой почки был обусловлен задержкой препарата в верхней группе чашечек (б — короткая стрелка). Соответственно результатам ПЭТ уточнена стадия процесса $T_3N_0M_0$, ПВ, проведено радикальное хирургическое лечение. Через 1,5 года после первичного лечения по результатам УЗИ заподозрен рецидив заболевания с поражением мягких тканей грудной клетки справа. При ПЭТ (в) подтверждено поражение мягких тканей грудной клетки справа (круги), дополнительно выявлено диссеминированное поражение скелета, забрюшинных лимфоузлов (длинные стрелки), обоих надпочечников (в, г — короткие стрелки)

нейшее лечение этих больных. Наши результаты согласуются с данными других исследователей, отмечающих при обследовании больных с рецидивом РЛ большое количество отдаленных метастазов, впервые диагностированных при ПЭТ. В работе D. Hellwig с соавторами не выявленные ТМД отдаленные метастазы были определены при ПЭТ у 11 из 55 обследованных больных, что составило 20 % [11].

Невысокий процент обнаружения отдаленных метастазов, полученный в настоящем исследовании при использовании ТМД в группе больных с подозрением на прогрессирование НМРЛ, с нашей точки зрения, может объясняться тем фактом, что большинству больных после завершения первичного лечения проводятся только контрольные обследования грудной клетки и не выполняются системные обследования, позволяющие оценить состояние скелета и брюшной полости.

Кроме того, хорошо известно, что РЛ достаточно часто сочетается со злокачественными опухолями другой локализации [1]. Использование ПЭТ в режиме исследования всего тела позволяет диагностировать первично-множественные опухоли, уточнить их стадии и выбрать адекватное лечение. Ряд авторов указывает на данное преимущество ПЭТ у больных РЛ [17, 18]. В настоящем исследовании больных с такими злокачественными опухолями выявлено не было, однако многолетний опыт клинических исследований подтверждает выводы указанных выше авторов.

Выводы

1. Использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет обнаружить прогрессирование РЛ с высокой точностью и на ранних сроках. Точность ПЭТ в диагностике рецидива РЛ существенно превосходит точность ТМД (88 % и 58 % соответственно).

2. Результаты ПЭТ позволяют более точно, чем данные ТМД (82 % и 55 % соответственно), идентифицировать больных с наличием сочетанных — региональных и отдаленных — метастазов, что имеет определяющее значение для выбора лечения: с одной стороны, позволяет избежать ненужных хирургических вмешательств у значительной части больных, с другой стороны — точно идентифицировать пациентов, которым показано повторное хирургическое лечение.

3. При диагностике локорегионального рецидива у больных РЛ оптимальное соотношение показателей чувствительности (91 %) и специфичности (81 %) ПЭТ достигается при использовании полуколичественного метода оценки изображения с пороговым значением $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 4,0$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. — М.: Геотар-Медия, 2009, 655 с.
2. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. Рак легкого. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004, С. 181–193.
3. Hollings N., Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. // Eur. Respir. J., 2002, **19**, P. 722–742.
4. Baum R.P., Hellwig D., Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. // Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2004, **48**, P. 119–142.
5. Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T., Bogers A.J. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. // Ann. Thorac. Surg., 2005, **79**, No. 1, P. 375–382.
6. Van Tinteren H., Hoekstra O.S., Smit E.F. et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. // Lancet, 2002, **359**, P. 1388–1393.
7. Hoekstra C.J., Stroobants S.G., Smit E.F. et al. Prognostic relevance of response evaluation using [^{18}F]-2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. // J. Clin. Oncol., 2005, **23**, P. 8362–8370.
8. Ukena D., Hellwig D. Value of FDG PET in the management of NSCLC. // Lung Cancer, 2004, **45**, Suppl. 2, P. s75–s78.
9. Keidar Z., Haim N., Guralnik L. et al. PET/CT using ^{18}F -FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. // J. Nucl. Med., 2004, **45**, P. 1640–1646.
10. Frank A., Lefkowitz D., Jaeger S. et al. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, **32**, P. 1495–1512.
11. Hellwig D., Gröschel A., Graeter T.P. et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, **33**, P. 13–21.
12. Statistica 8.0. // <http://www.statsoft.com>.
13. Статистический пакет R. // <http://www.r-project.org>.
14. Ukena D., Hellwig D., Palm I. et al. Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in diagnosis of recurrent bronchial carcinoma. // Pneumologie, 2000, **54**, P. 49–53.
15. Hicks R.J., Kalff V., MacManus M.P. et al. The utility of ^{18}F -FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. // J. Nucl. Med., 2001, **42**, P. 1605–1613.
16. Асланиди И.П., Мухомтова О.В., Шурупова И.В. и соавт. Дифференциальная диагностика очаговых образований легких методом позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **55**, № 6, С. 46–57.
17. Larson S.M. Practice-based evidence of the beneficial impact of positron emission tomography in clinical oncology. // J. Clin. Oncol., 2008, **26**, No. 13, P. 2083–2084.
18. Bunyaviroch T., Coleman R.E. PET Evaluation of lung cancer. // J. Nucl. Med., 2006, **47**, P. 451–469.

Поступила 27.12.2010

М.А. Кузнецов, А.И. Ксенофонтов

**ВЛИЯНИЕ НЕПРАВИЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ИСТОЧНИКА НА
РЕЗУЛЬТИРУЮЩЕЕ ДОЗОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

M.A. Kuznetsov, A.I. Xenofontov

**Influence of the Incorrect Implantation of Source on the Resulting Dose
Distribution During Prostate Cancer Brachytherapy**

РЕФЕРАТ

Цель: Создание программного комплекса, позволяющего рассчитывать изменения дозного поля, связанные с неправильной имплантацией источников ^{125}I в трехмерной геометрии.

Материал и методы: Разработана первая версия программы, которая позволяет визуализировать дозовое распределение внутри объемной модели предстательной железы. Расчеты производились в соответствии с модифицированным общепризнанным формализмом AAPM TG-43 с использованием библиотек констант для источника ^{125}I BEBIG I25.S06. Модификация заключалась в обобщении расчетной методики на случай трехмерной геометрии.

Предстательная железа с имплантированными источниками смоделирована параллелепипедом размером 70×50×50 мм с размещенными в нем иглами с источниками в порядке, аналогичном введению игл при имплантации.

Результаты: В качестве иллюстрации работы программного комплекса были рассчитаны изменения дозного поля при смещении одной из игл на 5–30 мм относительно своего начального расположения при несмещаемости остальных игл с источниками. Расчет дозовых распределений проводился в поперечной плоскости на расстоянии 35 мм от нижнего основания параллелепипеда. На данной плоскости расчеты производились для 10 000 равномерно распределенных по плоскости точек. Поглощенная доза рассчитывалась от всех 64 источников, размещенных на вводимых иглах в узлах трехмерной координатной сетки с шагом 10 мм.

Выводы: При наиболее типичных вариантах смещения иглы (при реальном выполнении брахитерапии игла, как правило, очень редко смещается более чем на 10 мм в вертикальной плоскости) относительное изменение дозы сравнительно невелико и представляет собой небольшие «холодные» области непосредственно под источниками. В том случае, если смещение иглы происходит к области уретры, изменение дозы также будет относительно небольшим и не должно вызвать существенных лучевых осложнений.

Ключевые слова: брахитерапия, рак предстательной железы, дозиметрическое планирование

ABSTRACT

Purpose: Development of software for calculating of changing of dose distribution, related to incorrect ^{125}I source implantation in 3D geometry.

Material and methods: First version of software which allows visualization of dose distribution inside 3D model of prostate was developed. Calculations were performed according to generally accepted AAPM TG-43 formalism applying BEBIG I25.S06 constant library for ^{125}I source. Modification is consisted in adaptation of the calculation technique to 3D geometry.

70×50×50 mm parallelepiped having needles with sources placed inside in the same order as during implantation process was used as prostate model.

Results: Changes in the dose distribution during deviation of one of the needles on 5–30 mm relatively to its first displacement, assuming other needles with sources to stay unmoved, were calculated in order to illustrate work of the software. Calculation of dose distributions was performed in lateral plain at 35 mm distance from bottom base of parallelepiped. On this plain, the calculations were made for 10,000 uniformly placed points. Absorbed dose was calculated from all of 64 sources, placed in inserted needles in mesh nodes of 3D coordinate grid mesh with mesh step 10 mm.

Conclusions: For most typical needle deviation (during brachytherapy needle is very rare moved more then 10 mm in vertical plane), the relative change in dose is comparatively insignificant and appear to be like small “cold” areas exactly under the sources. In case if needle deviation goes to urethra zone, the dose deviation will be relatively small and should not cause appreciable complications.

Key words: brachytherapy, prostate cancer, treatment planning

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы в России. Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3 % за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. Эпидемиологические исследования показывают, что уровень заболеваемости в отдельных странах существенно различается, причем одно из первых мест по данному показателю занимают США. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, уровень заболеваемости РПЖ (первично выявленных случаев) на 100 тыс. мужского населения в 2005, 2007 и 2008 гг. составил 25,6; 30,7 и 33,7 соответственно [1].

Одним из методов радикального лечения локализованного РПЖ является внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Методика основана на имплантации закрытых источников, содержащих радионуклид ^{125}I или ^{103}Pd , остающихся в ткани железы на протяжении всей жизни. В западных странах (особенно в США) эта методика давно стала стандартом для лечения локализованного РПЖ и по количеству процедур, проводимых в год, сравнялась с радикальной простатэктомией.

Дозиметрическое планирование брахитерапии РПЖ. Современная методика имплантации источников в ткань предстательной железы под контролем УЗИ, в настоящее время широко используемая в России, хорошо описана в литературе [2, 3].

Планирование облучения заключается в разработке оптимального плана имплантации источников в ткань предстательной железы на основании топометрической информации о взаимном расположении простаты и окружающих ее критических по радиочувствительности органов. Под оптимальным подразумевается план, предусматривающий такое расположение источников, когда при достижении необходимой дозы в мишени к критическим органам (в данном случае таковыми являются уретра и прямая кишка) будут подведены как можно более низкие дозы. Информация о расположении органов может быть получена либо при проведении трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), либо путем сканирования области малого таза на рентгеновском компьютерном томографе. В дальнейшем мы будем рассматривать планирование брахитерапии под контролем ТРУЗИ (см. рис. 1).

Согласно рекомендациям ICRU [4], при планировании брахитерапии можно выделить три основных объема мишени:

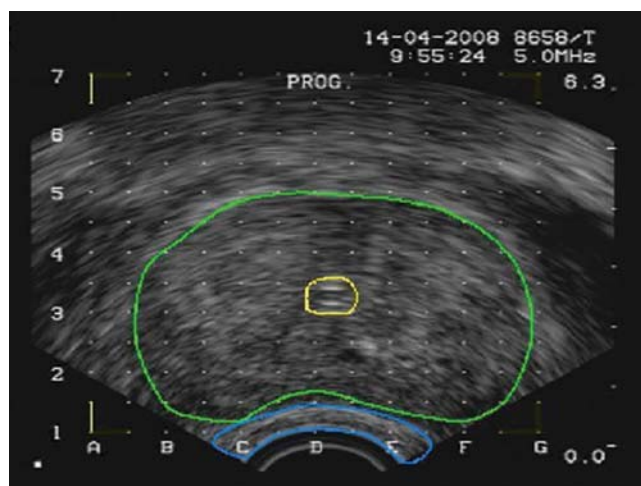


Рис. 1. Ультразвуковое изображение предстательной железы с наложенной координатной решеткой. Цветными линиями отмечены контуры простаты, уретры и прямой кишки

1. Определяемый объем опухоли (gross tumor volume – GTV). Под GTV подразумевается объем, занятый непосредственно злокачественным новообразованием и определенный пальпированием, визуализацией или же по результатам биопсии (клинически).
2. Клинический объем мишени (clinical target volume – CTV). CTV (по определению) – это GTV + объем, в котором возможно наличие не визуализируемой микроскопической инвазии злокачественного новообразования. Отметим, что для РПЖ за CTV следует принимать весь объем железы, т.к. даже при ранней стадии опухоли микроскопические очаги могут присутствовать в обеих долях железы.
3. Планируемый объем мишени (planning target volume – PTV). За PTV принимается CTV в совокупности с некоторой областью за пределами предстательной железы для того, чтобы компенсировать возможные недооблученные области, которые могут возникнуть из-за неточной имплантации источников. При выполнении дозиметрического планирования под объемом, который должен получить предписанную дозу, будем подразумевать именно PTV.

Существует несколько подходов к определению PTV. Согласно рекомендациям ESTRO [5], за PTV следует принимать CTV (контур предстательной железы) + добавленная область 3 мм, за исключением прямой кишки.

Отметим, что при проведении интерактивного дозиметрического планирования во время имплантации необходимость добавления дополнительной области за границей предстательной железы отпадает и, таким образом, $PTV = CTV$. Также можно отме-

тить, что объемы критических органов (уретры и прямой кишки) должны быть отмечены на всех изображениях, где присутствует РТВ. Хорошую визуализацию уретры обеспечивает установленный в ней катетер Фолея, а внешняя стенка прямой кишки хорошо видна сама по себе.

Процедура обозначения контуров простаты, уретры и прямой кишки производится врачом-специалистом в области ультразвуковой диагностики. Существует методика полуавтоматической сегментации этих органов [6], однако в широкой клинической практике данная методика не применяется.

Планирование может быть проведено как за несколько дней до процедуры, так и непосредственно перед самой операцией. Оба варианта имеют определенные преимущества и недостатки. Преимуществом проведения предварительного планирования можно считать то, что заранее будет известно точное количество источников, которое необходимо заказать для выполнения процедуры имплантации. Это особенно удобно, если в лечебном учреждении брахитерапия РПЖ выполняется нечасто. Кроме того, планирование может потребовать существенных затрат времени (30–40 мин в ряде случаев) [7], и проведение его в операционной перед имплантацией может оказаться нежелательным. С другой стороны, чем больше времени прошло между получением изображений и непосредственно имплантацией, тем большие различия могут возникнуть в размерах и конфигурации железы. Кроме того, определенные неудобства доставляет тот факт, что перед началом имплантации необходимо как можно точнее повторить положение пациента, которое тот занимал при ТРУЗИ во время получения топометрической информации для дозиметрического планирования.

Каким образом производится выбор дозовых нагрузок для простаты, уретры и прямой кишки? Дозовые нагрузки на мочевой пузырь, нервно-сосудистые пучки и другие структуры, которые находятся в поле излучения источников, как правило, не учитываются, т.к. считается, что радиорезистентность данных структур достаточно велика, чтобы при получаемых дозах не возникли выраженные лучевые реакции.

Поскольку при планировании брахитерапии используется специфическая терминология, целесообразно рассмотреть обозначения, применяемые при описании параметров, характеризующих дозовое распределение:

1. Терапевтическая доза — величина поглощенной дозы, считающаяся достаточной для достижения терапевтического эффекта (уничтожения опухоли).
2. D_x — величина поглощенной дозы, не менее которой приходится на x % объема.
3. V_x — величина объема, на который приходится доза не менее x % от терапевтической дозы.

Рекомендуется, чтобы значение терапевтической дозы (D_{100} в принятых обозначениях) было не менее 145 Гр (или максимально близко к этому значению) [8]. Вместе с тем, в определении допустимых доз на критические органы, к сожалению, не существует единого стандарта. Как правило, разные специалисты пользуются своими критериями, основываясь на собственном клиническом опыте. Некоторую ясность в этот вопрос вносят вышедшие в 2007 г. европейские рекомендации, посвященные оценке составленного плана имплантации с точки зрения допустимости дозовых нагрузок на критические органы и по ряду других параметров [5]. В табл. 1 приведены основные параметры, которым должен удовлетворять план, согласно рекомендациям ESTRO/EAU/EORTC. Под величиной $D_{x\%}$ подразумевается значение поглощенной дозы, приходящейся на x см³ объема органа.

Таблица 1

Рекомендации по выбору дозовых нагрузок

Орган	Параметр
Простата	$D_{90} \geq 100$ % терапевтической дозы D_{100}
	$V_{100} \geq 95$ % объема простаты РТВ
	$V_{150} \leq$ объема простаты РТВ
Простатическая уретра	$D_{10} < 150$ % терапевтической дозы D_{100}
	$D_{30} < 130$ % терапевтической дозы D_{100}
Прямая кишка	$D_{2\text{cc}} \leq 145$ Гр
	$D_{0,1\text{cc}} < 200$ Гр

Из приведенных в таблице данных можно сделать следующие выводы:

1. Для критических органов исключается «точечное» переоблучение, т.е. воздействие больших доз на сравнительно небольшие объемы ткани данного органа.
2. Терапевтическая доза может лежать в диапазоне 145–217,5 Гр.

Отметим также, что в любом случае следование вышеуказанным рекомендациям при оценке плана имплантации является исключительно прерогативой специалиста (медицинского физика), выполняющего дозиметрическое планирование в соответствии с указаниями врача-радиолога.

В большинстве современных коммерческих систем планирования облучения для брахитерапии используются программно реализованные алгоритмы, позволяющие на основании ряда заданных формализованных критериев, описывающих дозовое покрытие предстательной железы и критических органов, получить план имплантации. Однако наш опыт работы с одной из таких программ (PSID, разработки

немецкой компании D&K Technologies) показывает, что, несмотря на то, что в целом полученный таким образом план удовлетворяет заданным условиям, в большинстве случаев перед его реализацией требуется проведение интерактивной визуальной оптимизации. Это связано отчасти с тем, что ряд критериев, например, степень перекрытия области внедрения игл лобковой костью, с трудом поддается формализации.

Следующим важным этапом, оказывающим существенное влияние на качество планирования и, как результат, на качество брахитерапии РПЖ, является проведение так называемого интерактивного дозиметрического планирования в ходе имплантации источников. Под интерактивным планированием подразумевается учет вклада уже введенных источников в результирующее дозовое распределение в процессе имплантации. Такой учет в условиях операционной может производиться лишь при помощи специального программного обеспечения. Проведение интерактивного дозиметрического планирования может позволить, во-первых, произвести дополнительную имплантацию источников в возникшие «холодные» области, которые могут возникнуть из-за неточного позиционирования источников, и, во-вторых, избежать переоблучения критических органов путем реимплантации игл, содержащих источники, имплантация которых может привести к нежелательным лучевым осложнениям.

Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапии (ABS) [9], ряд следующих параметров могут оказывать влияние на изменение результирующего распределения дозы в процессе имплантации:

- неточная имплантация источника в поперечной плоскости;
- неточность, связанная со смещением источника в продольном направлении;
- изменение формы и размера простаты, связанное с расслаблением мышц вследствие анестезии;
- изменение формы и размера простаты, связанное с отеком;
- поворот источника и ряд других.

Важно отметить, что учет всех этих параметров, как правило, требует наличия специализированного программного обеспечения, синхронизированного с ультразвуковым аппаратом (т.е. способного напрямую передавать видеосигнал в систему планирования), и поддержки режима интерактивного планирования, т.е. наличия средств, позволяющих отмечать реальное расположение источников (как правило, хорошо визуализируемых ультразвуком) и проводить перерасчет дозового поля.

Кроме того, в литературе содержатся данные, согласно которым основные параметры, характеризующие дозовое поле (V_{100} и D_{90}), в среднем были практи-

чески одинаковыми, по данным УЗИ и КТ, полученным через два месяца после имплантации источников [10].

Таким образом, можно сделать вывод, что проведение интерактивного планирования может определенным образом улучшить результирующее распределение дозы и в результате повысить качество всей процедуры.

Влияние смещения источника на результирующее дозовое распределение. Как было отмечено выше, смещение источника относительно положения, в котором он должен располагаться по плану, может привести к существенным нежелательным осложнениям, связанным с лучевыми реакциями со стороны критических органов. Вместе с тем, в настоящее время не существует каких-либо общепризнанных методик, позволяющих учесть влияние такого смещения. Так, в последнем отчете AAPM, посвященном выбору дозовых нагрузок и составлению отчетности при проведении брахитерапии РПЖ, отмечено, что так называемый «динамический расчет дозы», т.е. расчет дозового распределения, основанный на учете позиции каждого отдельного имплантированного в ткань ПЖ источника, равно как и на изменении размеров и конфигурации самой железы вследствие интраоперационного отека, не реализован ни в одной из ныне существующих коммерческих программ для дозиметрического планирования брахитерапии [11].

Публикаций, посвященных данной проблематике, достаточно мало. Следует выделить работу Yu et al. [12], в которой проводилось исследование влияния смещения источника (которое задавалось введением гауссова шума со стандартным отклонением 0,5–10 мм) на результирующее дозовое распределение. Для проведения этого исследования были взяты девять реальных планов имплантации источников пациентам из Mayo Clinic College of Medicine. Согласно произведенным расчетам, вариация значений D_{90} для предстательной железы оставалась в пределах 95 % при смещении источников на 2 мм относительно начального положения, а при смещении на 10 мм значение D_{90} изменялось в среднем на 33 Гр. Среднее изменение значения V_{100} составило 10 % при смещении на 5 мм. Отмечено, что для планов с большим объемом ПЖ (и, соответственно, большим числом имплантированных источников) значения D_{90} и V_{100} были более устойчивы к случайному смещению источников. В свою очередь, между значением V_{100} для уретры и объемом предстательной железы, а также числом имплантированных источников не было установлено какой-либо корреляции. К сожалению, не были рассмотрены какие-либо дозовые параметры, характеризующие дозовое покрытие второго критического органа — прямой кишки.

Материал и методы

Для оценки влияния смещения источников на результирующее дозовое распределение разработан программный комплекс с помощью интегрированной среды программирования C++ Builder 6.0.

Разработана первая версия программы, которая позволяет визуализировать дозовое распределение внутри объемной модели предстательной железы. Расчеты производились в соответствии с модифицированным общепризнанным формализмом AAPM TG-43 [18] на основе библиотек констант для источника ^{125}I BEBIG I25.S06. Модификация заключалась в обобщении расчетной методики для случая трехмерной геометрии. Следует отметить, что данная модификация является уникальной, поскольку в настоящее время в России для дозиметрического планирования брахитерапии рака предстательной железы PSID при проведении расчетов дозовых распределений использовалась только двухмерная геометрия.

Моделью предстательной железы с имплантированными источниками являлся математический фантом в виде тканеэквивалентного параллелепипеда с размерами 70×50×50 мм. Выбор такой геометрии обусловлен параметрами будущей экспериментальной установки для подтверждения произведенных расчетов. Расчетная геометрия приведена на рис. 2.

Расчет дозовых распределений проводился в поперечной плоскости в диапазоне расстояний (15–45 мм) от нижнего основания параллелепипеда. На данной

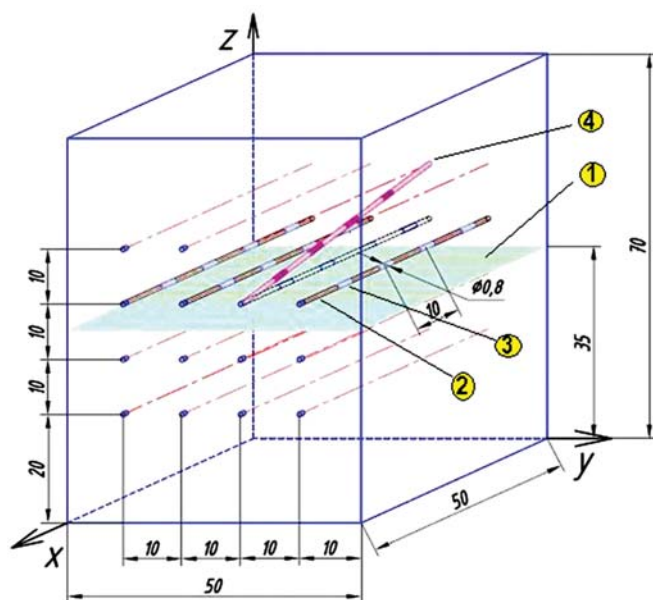


Рис. 2. Расчетная геометрия (цветом выделена область детектирования). Размеры фантома и положения источников на вводимых иглах приведены в мм. 1 – поперечная плоскость с детекторами; 2 – вводимая игла с источниками; 3 – источник; 4 – смещенная игла

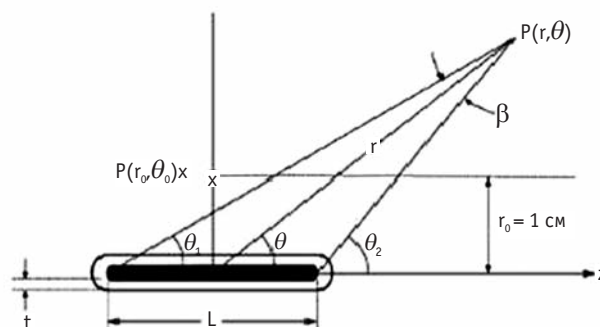


Рис. 3. Геометрия расчета мощности дозы

плоскости расчеты производились для 10000 равномерно распределенных по плоскости точек. Поглощенная доза рассчитывалась от всех 64 источников, размещенных на вводимых иглах в узлах трехмерной координатной сетки с шагом 10 мм.

В основу алгоритма была положена формула расчета мощности дозы в плоской геометрии для точечного детектора [13]. Мощность дозы в двухмерной геометрии в точке с координатами (r, θ) (см. рис. 3) есть:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta), \quad (1)$$

где: r – расстояние от центра источника до точки интереса $P(r, \theta)$ в см;

θ – угол между продольной осью z и отрезком, соединяющим точку интереса $P(r, \theta)$ и центр источника;

r_0 – расстояние между центром источника и точкой $P(r_0, \theta_0)$, $r_0 = 1$ см;

 $\theta_0 = 90^\circ;$

S_k — сила воздушной кермы;

Λ — константа мощности дозы, учитывающая поглощение и рассеяние в окружающей источник среде;

$G_L(r, \theta)$ – геометрическая функция для линейного источника, учитывающая ослабление излучения в зависимости от расстояния от центра источника до расчетной точки;

$G_L(r_0, \theta_0)$ – значение геометрической функции в точке (r_0, θ_0) ;

$g_L(r)$ – радиальная функция дозы для линейного источника, характеризующая ослабление излучения вдоль линии, проходящей через центр источника и перпендикулярной его оси вследствие процессов, связанных с поглощением и рассеянием излучения в среде;

$F(r, \theta)$ — функция анизотропии, учитывающая неоднородность дозового поля в зависимости от значения угла θ , связанную с линейностью источника.

Отметим, что расчеты дозовых распределений базируются на принципе суперпозиции, т.е. результирующая мощность дозы в точке от группы источ-

ников равна сумме мощностей доз в данной точке, создаваемой каждым из источников:

$$D(x, y, z) = \sum_{i=1, \dots, n} D_i(x, y, z), \quad (2)$$

где D_i — вклад в результирующее значение мощности дозы от i -го источника [14].

Расчетная формула была приспособлена для трехмерной геометрии, причем смещение иглы в пространстве задавалось вектором $\vec{Q}$ с помощью направляющих косинусов ($\cos\alpha$, $\cos\beta$, $\cos\gamma$) относительно осей x , y , z . Затем определялся в объеме заданного фантома угол θ :

$$\cos \theta = \cos\alpha \cdot \cos\alpha' + \cos\beta \cdot \cos\beta' + \cos\gamma \cdot \cos\gamma', \quad (3)$$

где ($\cos\alpha'$, $\cos\beta'$, $\cos\gamma'$) — направляющие косинусы вектора из центра источника на соответствующий детектор. Аналогично определялись углы θ_1 и θ_2 .

Расстояния от детектора до центра «смещенного» источника и его концами определялись по формуле:

$$r_i = \sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2 + (z - z_i)^2}, \quad (4)$$

в которой x_i , y_i , z_i — координаты центра источника и его концов соответственно.

Затем происходило суммирование вкладов в мощность дозы (1) по всем точкам для выделенной поперечной плоскости от всех источников. Сначала рассчитывалась доза D_i при правильном расположении источников, потом D_i^* — со смещенными источниками. И, наконец, вычислялась для каждой расчетной точки величина отклонения δ от штатного расположения всех источников в объеме фантома, после чего области детекторов раскрашивались в различные цвета.

$$\delta = \frac{\left| \sum_i D_i - \sum_i D_i^* \right|}{\sum_i D_i}. \quad (5)$$

В программе предусмотрена возможность произвольного выбора плоскости детектирования внутри фантома, а также число смещенных игл.

Расчетная программа позволяет шаг за шагом отслеживать по цветной мозаике возможные отклонения совокупности игл в выбранной плоскости детектирования и информировать врача о последствиях при проведении процедур.

Результаты и обсуждение

В результате расчетов были получены цветные слайды, которые представляют собой наглядную информацию об искажении значений доз в исследуемом объеме в результате смещения источников относительно их начального положения. Для каждой из

10000 расчетных точек изменения мощности поглощенной дозы, связанные со смещением одной из игл с источниками, отображаются различным цветом (рис. 4–8) в зависимости от величины отклонения от штатного расположения всех вводимых игл.

В качестве иллюстрации приведены данные о дозовых распределениях при смещении одной из игл, находящихся на расстоянии 5 мм над плоскостью детектирования. Направление смещения иглы указано на рис. 2. На рис. 4–8 приведены слайды, отображающие относительные изменения значений мощности поглощенной дозы в зависимости от величины смещения кончика иглы в вертикальном направлении по задней плоскости параллелепипеда. Серым цветом закрашены области, в которых изменение не превышало 4 %, синим — не более 8 %, зеленым — не более 12 %, желтым — не более 16 %, и красным — более 20 %. В связи с тем, что смещение иглы задавалось в направлении от расчетной плоскости, изменения значения мощности поглощенной дозы было отрицательным.

Анализируя полученные результаты, можно выделить ряд интересных особенностей:

При наиболее типичных вариантах смещения иглы (при выполнении брахитерапии игла, как правило, очень редко смещается более чем на 10 мм в вертикальной плоскости) относительное изменение дозы сравнительно невелико и представляет собой небольшие «холодные» области непосредственно под источниками.

Даже при очень большом смещении иглы (30 мм), что практически невозможно, относительное изменение дозового распределения не сильно отличается от варианта, при котором игла смещалась на 20 мм. Наличие небольшой области с относительным изменением мощности поглощенной дозы на 20 % не вносит существенного вклада в результирующую картину дозового распределения. Это обусловлено тем, что остальные источники, которые остались несмещенными, обеспечивают определенную стабильность дозного поля.

При наиболее вероятном варианте смещения иглы (на 10 мм в вертикальной плоскости) к области уретры (условно считаем, что уретра в заданной геометрии представляет собой канал диаметром 5 мм, центральная ось которого проходит в центре расчетной плоскости) изменение дозы не превысит 8 % для очень малой области, при том что, согласно рекомендациям ESTRO, толерантной для 10 % объема уретры считается доза, равная 150 % от терапевтической. Таким образом, можно считать, что наиболее вероятный вариант смещения одной иглы не вызовет существенных последствий, связанных с лучевыми осложнениями для уретры.

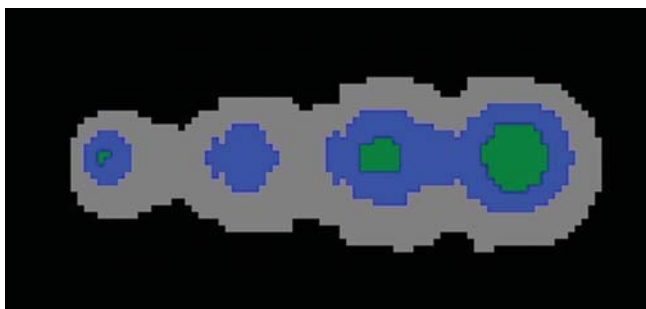


Рис. 4. Дозовое распределение при смещении иглы на 5 мм

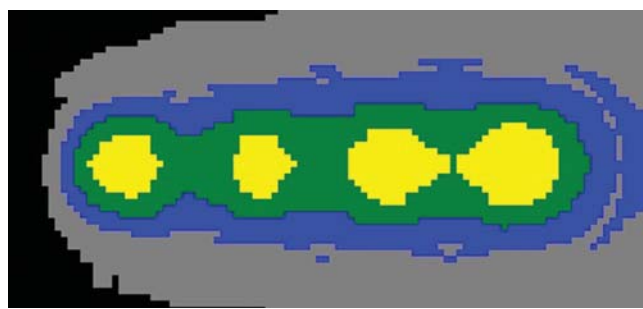


Рис. 7. Дозовое распределение при смещении иглы на 20 мм

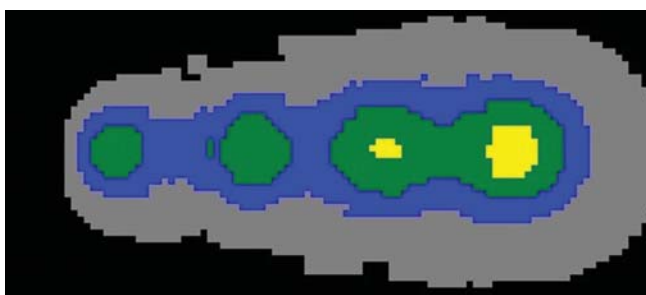


Рис. 5. Дозовое распределение при смещении иглы на 10 мм

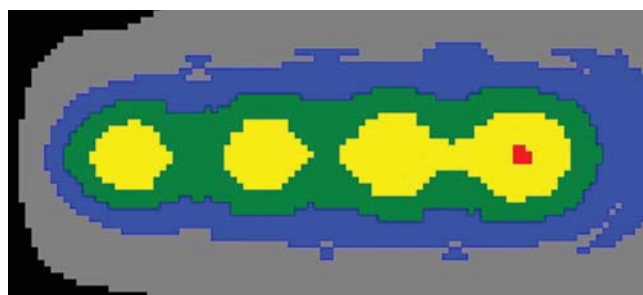


Рис. 8. Дозовое распределение при смещении иглы на 25 мм

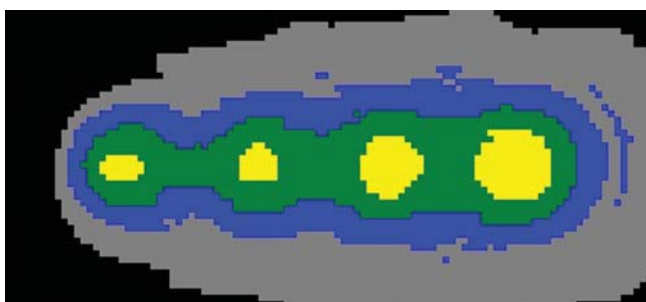


Рис. 6. Дозовое распределение при смещении иглы на 15 мм

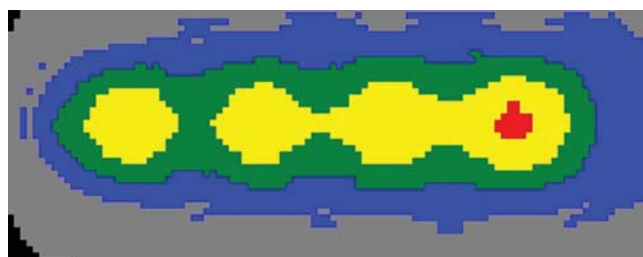


Рис. 9. Дозовое распределение при смещении иглы на 30 мм

Выводы

1. Вопрос о влиянии смещения источников на результирующее дозовое распределение при проведении брахитерапии рака предстательной железы путем перманентной имплантации закрытых радионуклидных источников достаточно важен и весьма слабо освещен в научной периодике.

2. Разработанная версия программного комплекса позволяет производить расчеты изменения дозового распределения при смещении игл на определенное расстояние в вертикальной плоскости. Особенностью программы является то, что расчеты про-

изводятся в трехмерной геометрии с учетом поворота иглы источниками относительно выбранного направления имплантации.

3. Дальнейшая разработка программного комплекса позволит рассчитывать дозовые распределения в нескольких плоскостях одновременно, чтобы учитывать изменения дозы для объемных областей.

Данная работы выполнялась в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (№ 1.3.2 «Проведение научных исследований целевыми аспирантами»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. http://www.gks.ru/bgd/regl/b09_34/IssWWW.exe/Stg/d1/02-08.htm
2. Kahmann F., Oliver T. Outpatient brachytherapy with seeds. Cancer drug discovery and development: regional cancer therapy.
3. Stone N., Stock R. Practical considerations in permanent brachytherapy for localized adenocarcinoma of prostate. // Urol. Clin. N. Amer., 2001, **30**, P. 351–362.
4. ICRU Report 58. Dose and volume specification for reporting interstitial brachytherapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, Bethesda, Maryland, USA, 1997.
5. Salembier C. et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. // Radiother. and Oncol., 2007, doi:10.1016/j.radonc.2007.01.014.
6. Misic V., Sampath V., Yu Y., Saber E. Prostate boundary detection and volume estimation using TRUS images for brachytherapy applications. // Int. J. CARS, 2007, **2**, P. 87–98.
7. Dicker A.P., Merrick G.S., Waterman F.M. et al. Advanced and basic in prostate brachytherapy. – Taylor & Francis Group plc, 2005.
8. Nag S., Beyer D., Friedland J. et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, **44**, No. 4, P. 789–799.
9. Nag S., Ciezki J., Cormack R. et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of American Brachytherapy Society. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2001, **51**, No. 5, P. 1422–1430.
10. Chauveinc L., Flam T., Solignac S. et al. Prostate implant: is real-time ultrasound-based dosimetry predictive of subsequent CT-based dose distribution calculation? A study of 450 patients by the Institut Curie/Hospital Cochin (Paris) Group. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2004, **59**, No. 3, P. 691–695.
11. Nath R., Bice W., Bulter W. et al. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer. // http://aapm.org/pubs/reports/RPT_137.pdf
12. Yu Y., Davis B., Furutani K. et al. Dosimetry accuracy as a function of seed localization uncertainty in permanent prostate brachytherapy: increased seed number correlates with less variability in prostate dosimetry. // Phys. Med. Biol., 2007, **52**, P. 3105–3119.
13. Rivard M., Coursey B., DeWerd L. et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. // Med. Phys., 2004, **31**, No. 3, P. 633–674.
14. Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. Учебное пособие. – М.: МИФИ, 2008.

Поступила 17.12.2010

В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, Ж.А. Старцева**СЛУЧАЙ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****V.V. Velikaya, L.I. Musabaeva, Zh.A. Starceva****A Case of Radiation Induced Damages to Normal Tissues after Combined Neutron-Photon Therapy for Breast Cancer****Ключевые слова:** рак молочной железы, нейтронная терапия, пневмофиброз**Key words:** breast cancer, neutron therapy, fibrosis of Lung tissue

По данным В.В. Пасова и М.С. Бардычева [1], за последние годы наблюдается относительное увеличение числа больных раком молочной железы (РМЖ) с поздними лучевыми повреждениями нормальных тканей после применения различных режимов фракционирования дозы фотонной терапии.

В НИИ онкологии разработан способ нейтронно-фотонной терапии [2], который успешно был применен более чем у 100 больных с местно-распространенным раком молочной железы. При использовании предоперационной нейтронной терапии на область молочной железы частота развития местных рецидивов РМЖ снижается до 2 % благодаря радиобиологическим особенностям быстрых нейтронов с энергией 6,3 МэВ [3]. Данный метод имеет хорошую переносимость, не препятствует оперативному вмешательству и заживлению операционной раны и имеет разрешение РАМН к применению в практической онкологии [4]. Изучение отдаленных повреждений нормальных тканей после применения предоперационного курса нейтронной терапии на молочную железу и гамма-терапии на зоны регионарного метастазирования представляет определенный интерес.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Ф., 1949 г.р. Диагноз: Рак правой молочной железы T₂N₁M₀. Состояние после комплексного лечения в 2004–2005 гг.: неоадьювантной химиотерапии (НХТ), предоперационного курса нейтронной терапии, радикальной мастэктомии, адьювантной химиотерапии (АХТ) и дистанционной гамма-терапии на зоны регионарного лимфооттока. В настоящее время больная наблюдается в течение шести лет без рецидива заболевания. Имеются лучевые повреждения: постлучевой пневмофиброз II степени и постлучевой склероз переднего отдела третьего ребра справа.

Считает себя больной с августа 2004 года, когда обнаружила уплотнение в правой молочной железе. Диагноз верифицирован в НИИ онкологии: умеренно-дифференцированный РМЖ (цитологическое исследование № 2856 от 07.09.04).

Объективно: сосок правой молочной железы втянут, в верхне-внутреннем квадранте правой молочной железы пальпируется объемное образование 3,5 см в диаметре, плотной консистенции, подвижное, безболезненное. В аксиллярной области — плотный, подвижный, безболезненный лимфоузел до 1,5 см. Рентгенография органов грудной клетки от 18.09.04 — на верхушке в легких имеются фиброзные изменения, в проекции лимфоузлов — петрификаты.

Больной проведено два курса НХТ по схеме FAC, отмечена стабилизация процесса. С учетом астенического телосложения пациентки, а также большой опухоли в молочной железе малых размеров, предложен курс предоперационной нейтронной терапии. По разработанной компьютерной программе радиобиологического и дозиметрического планирования установлена количественная зависимость между характеристиками дозного поля нейтронной терапии. С 2.12.04 по 9.12.04 г. проведена предоперационная нейтронная терапия на циклотроне У-120 НИИ ядерной физики Томского политехнического университета. Выполнено три сеанса нейтронной терапии на область правой молочной железы с двух тангенциальных полей, размером 6×8 см, разовая очаговая доза быстрых нейтронов (РОД) 2,4 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 7,2 Гр, что по изoeffекту составляет ~ 38–40 Гр стандартного курса фотонной терапии.

Нейтронную терапию больная перенесла вполне удовлетворительно, после ее окончания отмечалась умеренная гиперемия кожи правой молочной желе-

зы. Через шесть дней после окончания предоперационного курса нейтронной терапии была выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением малой грудной мышцы. Заживление послеоперационной раны — первичным натяжением. Гистологическое заключение № 16206-31 от 22.12.04 — инфильтративно-протоковый рак (ИПР) II степени злокачественности, I — II степени патоморфоза, метастаз в один лимфоузел из 12 исследованных л/у. Иммуногистохимическое исследование от 30.12.04 — ИПР II степени злокачественности, ER(+), PR(-), c-erbB -2(-).

С 10.01.05 по 08.02.05 г. проведено два курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC, затем выполнялась дистанционная лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока справа: над-подключичное, аксиллярное и парастернальное поля тормозным излучением 6 МВ на линейном ускорителе SL-75-5 в режиме стандартного курса фракционирования дозы: РОД = 2,0 Гр, СОД = 44 Гр. По достижении СОД = 32 Гр на коже (со стороны спины) при использовании поля облучения над-подключичной области справа, размером 10×8 см, появились гиперпигментация и сухой эпидермит. Применяли гель «Тизоль» два раза в день с положительным эффектом. Далее больной был проведен третий и четвертый курс АХТ по прежней схеме FAC.

При контрольном осмотре через восемь месяцев после окончания нейтронно-фотонной терапии, по данным рентгенологического обследования органов грудной клетки, отмечался пневмофиброз I степени. Однако субъективно у пациентки на тот момент жалоб не было.

При контрольном осмотре через шесть лет (21.09.10) с момента окончания комплексного лечения больной была выполнена рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки. Данные КТ: легочная ткань эмфизематозна с диффузным пневмофиброзом. Участков очагового характера не выявлено. Справа объем верхней доли уменьшен. В медиастинальных и кортикальных отделах доли имеется выраженный постлучевой пневмофиброз с деформацией легочного рисунка и формированием бронхоэктазов. Просвет бронхиального дерева сохранен. В средостении и корнях легких увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Справа в передних отделах ориентировочно третьего ребра имеется локальное и неравномерное уплотнение костной ткани, характерное для постлучевых изменений. Заключение: постлучевой фиброз в области верхней доли II степени и склероз костной ткани третьего ребра (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенография ОГК. Постлучевой пневмофиброз II степени и постлучевой склероз третьего ребра после нейтронно-фотонной терапии РМЖ



Рис. 2. Состояние после проведения предоперационной нейтронной терапии на область молочной железы. Послеоперационный рубец через шесть лет

Общее состояние и самочувствие больной вполне удовлетворительное, жалоб не предъявляет, и все вышеуказанные изменения в легких и ребре были обнаружены при плановом обследовании. Объективно: признаков местного рецидива в области послеоперационного рубца нет (подтверждается данными УЗИ). Отмечается умеренная атрофия кожи. Выраженных лучевых повреждений кожи на полях облучения за шесть лет наблюдения нет, что свидетельствует об адекватности расчетов разовой и суммарной дозы предоперационного курса нейтронной терапии (рис. 2).

Таким образом, проведение нейтронно-фотонной терапии в комплексном лечении с нео- и адъювантной химиотерапией и радикальной мастэктомией было эффективным. Безрецидивный шестилет-

ний период наблюдения и вполне удовлетворительное в настоящее время состояние больной дают надежду на клиническое излечение при оценке регулярного динамического наблюдения. Выраженный постлучевой пневмофиброз в медиастинальных и кортикальных отделах верхней доли явился результатом воздействия тормозного излучения линейного ускорителя при облучении над-подключичного поля справа. Явление склероза костной ткани третьего ребра были обусловлены, скорее всего, воздействием быстрых нейтронов при использовании тангенциальных полей облучения на молочную железу во время предоперационной нейтронной терапии, хотя известно, что поглощение нейтронов в костной ткани значительно меньше, чем в мягкой и особенно жировой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пасов В.В., Бардычев М.С. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001, **46**, № 5, С. 71–76.
2. Патент РФ №2086273 от 10.08.2002. Способ нейтронно-фотонной терапии местно-распространенного рака молочной железы. Авт. Л.И. Мусабеева, В.А. Лисин, Е.М. Слонимская.
3. Нейтронная терапия злокачественных новообразований. Под ред. Л.И. Мусабеевой, В.А. Лисина. — Томск: Изд-во НТЛ, 2008, 288 с.
4. Способ нейтронно-фотонной терапии местно-распространенного рака молочной железы (НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН). // В сб.: «Научные разработки НИЦ РАМН — практическому здравоохранению». Вып. 2. — М., 2004, 65 с.

Поступила 16.11.2010

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В
ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ»**

**Правила представлены также на сайте
http://www.fmbcfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf**

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

2. Редакция переходит на электронный документооборот. Наряду с присылкой статей по обычной почте в виде бумажного варианта + электронного текста на дискетах/компакт дисках их можно присылать по электронной почте: medradiol@fromru.com .

3. Рекомендуются редактор *Word for Windows*; шрифт *Times New Roman* 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см устанавливается командами компьютера: «Формат — Абзац — Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов; поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

4. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится, шрифт жирный). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1, 2} и т.д., которая воспроизводится перед названием соответствующих учреждений. Обязательно указание звездочкой фамилии «ответственного» автора.

Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**. Затем через одну строку на английском языке — **инициалы авторов и фамилии** и еще через строку — **название статьи строчными буквами**; все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв. Далее через три строки — ключевые слова, сначала на русском, затем — на английском языке:

Ключевые слова: [сами слова светлым курсивом].

Пустая строка

Key words: [сами слова светлым курсивом]

Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих) и адрес электронной почты «ответственного» автора.

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии всех соавторов и их инициалы, а также наименование учреждения на английском языке. Фамилии и имена (для нас важны инициалы) на английском языке могут быть написаны несколькими способами, а редакция хотела бы отразить Ваше предпочтение. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименованию, указанному в Уставе. Сама редакция не может сделать адекватный перевод наименования, например, из-за того, что различные учреждения, которые по-русски называются «Научный центр», в одних случаях называют по-английски как *Scientific Center*, в других — как *Research Center*; в названиях используется как американское написание *Centre*, так и английское — *Center*.

Внизу страницы приводятся данные для связи с автором/авторами при решении редакционных вопросов: фамилия, имя и отчество ответственного автора/авторов, почтовый адрес с индексом, номера телефонов и обязательно еще раз адрес/адреса электронной почты. **Эта информация предназначена только для редакции.**

5. На второй странице (уже пронумерованной) располагается реферат на русском языке.

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы. Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию и иметь объем не более одной страницы текста через полтора интервала.

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

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

7. Текст статьи начинается на четвертой странице. Статьи экспериментального, клинического или теоретического плана, как правило, не должны превышать 15 страниц, обзоры — 25 страниц. Статьи экспериментального или клинического характера имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт жирный**, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы (по пунктам 1, 2, 3...)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (прописные буквы, шрифт обычный).

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

Обзоры литературы имеют: **Введение**, **Разделы** по отдельным обсуждаемым вопросам и **Выводы**. Вместо реферата приводится **СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS)** со списком этих разделов.

Следует различать длинное тире «—», тире «-» и дефис «-» (в составных словах).

Длинное тире — это то, что авторы используют как тире, короткое тире ставится только между числами, например, 3—4 мес, дефис используется в составных словах. Для ввода длинного тире используйте сочетание клавиш Ctrl+Alt + тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для ввода тире — сочетание клавиш Ctrl + тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для ввода дефиса (-) — знак на клавиатуре основной и на правой цифровых клавиатурах.

Слово Таблица, например 1, располагают над таблицей у левого поля курсивом. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «—», а не «-». Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании**: (Слово Примечание с прописной буквы, шрифт светлый прямой с подчёркиванием), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Текст самого примечания — без подчёркивания. Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equa-

tion. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки. Каждую таблицу и каждый рисунок приводят на отдельной странице.

8. Графики и диаграммы принимаются к печати в MS Excel или как диаграммы Word. Редакция постарается воспроизводить в журнале цветные графики и иллюстрации. Во всех случаях диаграммы и графики следует размещать на белом поле.

Тоновые рисунки, фотографии с разрешением не менее 300 пикс/дюйм должны быть сохранены в формате TIFF (обязательно архивированы), в крайнем случае в формате JPEG и приложены отдельными файлами (пожалуйста, не вставляйте рисунки в документ Word). Обозначьте для верстальщика верх и низ фотографии, если это может представлять трудности для неспециалиста. Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Фрагменты рисунка должны помечаться строчными буквами кириллицы: а, б, в, г. Номера и подписи ко всем рисункам обязательно повторяются на отдельной странице. На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 4 или табл. 2.

9. **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** размещается после текста статьи и формируется в виде библиографических ссылок **в порядке их упоминания** в тексте безотносительно того, на каком языке они написаны. При наличии четырех авторов упоминайте всех, а при большем числе — только первых трех и далее пишете: *и соавт.* или *et al.* Затем следуют название работы и библиографические данные. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью. После названия журнала указывают год, **том** (жирным прямым, буквы Т. или Vol. не пишутся), номер журнала (не в скобках), начальная и конечная страницы цитируемой статьи, разделенные тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертаций и т.п. указывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника курсивом пишут инициалы и фамилию редактора или составителя.

Просьба внимательно следить за правильной постановкой специфических знаков (точка, тире, двоеточие, запятая, две косые черты, пробелы и др.), кратким обозначением страницы: с. — при указании общего объема публикации, С. — при указании конкретных страниц документа в публикации; обозначе-

ния Вып., знак № (для работ на русском языке), No. (для работ на иностранных языках, так как латинская раскладка клавиатуры не имеет знака №), С. и с. пишутся отдельно от числа. Следуйте примерам:

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1996, **41**, № 6, С. 14–17.

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. — СПб.: Медицина, 2000, 820 с.

Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода. // В сб. «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского. — М.: Медицина, 1997, С. 246–260.

Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. — М.: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 2007, 32 с.

Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation. // In: «Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives». Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii — Kyoto: Health Research Foundation, 1992, P. 172 — 175.

Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health. // Lancet, 1999, **109**, Suppl. 3, No. 5, P. 2–5.

Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. — Hiroshima: RERF, 1992, 87 pp.

World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. — Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

При ссылке на наш журнал требуется указывать его том. Напоминаем тома по годам: 1980 — Т. **25**; 1981 — Т. **26**;... 2008 — Т. **53**; 2009 — Т. **54**; 2010 — Т. **55**; 2011 — Т. **56**.

Для немецких журналов используйте Bd. (Band) — том, H. (Heft) — часть (выпуск) и S. (Seite) — страница.

Для отправки материала в редакцию по электронной почте рекомендуется создать отдельную папку, в которой находится файл статьи (формат doc) и файлы рисунков (форматы tiff или jpeg). Перед отправлением по электронной почте папку нужно сжать архиватором zip. Высылать в приложении к письму (в редакцию) сразу всю архивированную папку.

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

Общие сокращения: год — г. и годы — гг.; тысяча — тыс.; абсолютная единица — абс. ед.; другие — др.; единицы — ед.; область — обл.; сборник — сб.; книга — кн.; смотри — см.; то есть — т.е.; так как — т.к.; и так да-

лее — и т.д.; тому подобное — т.п.; часть — ч.; экземпляр — экз.; объемные проценты — об. %;

но месяц — мес; неделя — нед; сутки — сут; час — ч; минута — мин; секунда — с; килограмм — кг; грамм — г; миллиграмм — мг; микрограмм — мкг; литр — л; миллилитр — мл; микролитр — мкл; километр — км; метр — м; сантиметр — см; миллиметр — мм; микрометр — мкм; нанометр — нм; миллиард — млрд; миллион — млн; (с точкой); молярность раствора (при цифре) — М, mM; район — р-н; температура — 42 °C или 315 K (раздельно от числа, как и обозначение процентов %); паскаль — Па; килоом — кОм; вольт — В; киловольт — кВ; ампер — А; миллиампер — mA; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км² даются с использованием косой черты.

Радиационная физика: беккерель — Бк; мегабеккерель — МБк; килобеккерель — кБк; грей — Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи) не рекомендуется; зиверт — Зв; миллизиверт — мЗв; тесла — Тл; электронвольт — эВ; килоэлектронвольт — кэВ; мегаэлектронвольт — МэВ; символы радионуклидов пишутся как ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (m — латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs¹³⁷, Tc^{99m}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; допускается написание с использованием греческого алфавита — γ-облучение, β-излучение, α-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах — кВп; слой половинного ослабления — СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучении с максимальной энергией 6 МэВ; фотоэлектронный умножитель — ФЭУ; полупроводниковый детектор — ППД; термолюминесцентный детектор (дозиметр) — ТЛД; ИК — инфракрасный; УФ — ультрафиолетовый; ВЧ — высокочастотный; СВЧ — сверхвысокочастотный; атомная электростанция — АЭС.

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

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

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

Лучевая терапия: лучевая терапия — ЛТ; интраоперационная лучевая терапия — ИОЛТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения и лучевая терапия с управлением по изображениям — вместо русских аббревиатур повсеместно используются английские аббревиатуры IMRT и IGRT соответственно; суммарная очаговая доза — СОД; разовая очаговая доза — РОД; расстояние источник — поверхность — РИП; многолепестковый коллиматор — МЛК; фактор время — доза — фракция — ВДФ; гистограмма доза — объём — ГДО. Не рекомендуется использовать единицы сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

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

Общая медицина: центральная нервная система — ЦНС; артериальное давление — АД; ишемическая

болезнь сердца — ИБС; объём циркулирующей крови — ОЦК; скорость оседания эритроцитов — СОЭ; электрокардиограмма — ЭКГ.

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

11. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. У среднеквадратического отклонения или ошибки среднего не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности (ошибке) среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний: 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му. 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п. МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (например) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) — только через точку.

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

В случае каких-либо затруднений при пересылке рукописи статьи звоните в редакцию по тел. 8-499-612-79-45 (Эмме Саркисовне Зубенковой).

ПАМЯТИ САМУИЛА ПЕТРОВИЧА ЯРМОНЕНКО



13 марта ушёл из жизни главный научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, д.б.н., профессор, лауреат Государственной премии СССР Самуил Петрович Ярмоненко.

Самуил Петрович Ярмоненко родился в г. Конотопе. Затем вместе с семьей переехал в г. Уфу. Здесь окончил 8 классов общеобразовательной школы и музыкальную школу, затем медицинский рабфак. В 16 лет стал студентом Уфимского мединститута. Через три года, после кратковременного обучения в Екатеринбургском мединституте, переведен в Военно-медицинскую академию в г. Куйбышеве (ныне — Самара).

После ее окончания, в июне 1941 года, направлен полковым врачом в десантное кавалерийское подразделение, сформированное для организации рейдов в тылу наступающих фашистских армий. Последовательно в должности старшего врача полка, командира медсанбата, дивизионного врача и начальника головного полевого эвакуогоспиталя участвовал в обороне Донбасса, Северного Кавказа, в боях на Керченском полуострове, в битвах за освобождение Польши, Будапешта и Праги. Войну закончил в звании подполковника медицинской службы. Награжден орденами Отечественной войны I и II степени, тремя орденами Красной звезды и 19 медалями.

После демобилизации 1945—1952 гг. работал в медицинском отделе Военного института иностранных языков и НИИ военной медицины в г. Москве. С

1953 года — заведующий лабораторией радиобиологии Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. После защиты диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук в 1967 году был приглашен для руководства лабораторией радиобиологии в Институт экспериментальной и клинической онкологии (ныне РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Деятельность Самуила Петровича Ярмоненко за все эти годы отражала широкую палитру актуальных задач радиобиологии и радиационной медицины.

Последовательно проводимые под его руководством исследования были посвящены разработке основных представлений о патогенезе реакций на облучение нормальных и пораженных опухолями тканей. Теоретические исследования сочетались с экспериментальной разработкой возможных модификаций лучевой терапии с использованием различных источников облучения, а также методов и средств, изменяющих реакцию органов и тканей на облучение. Основные теоретические положения по этому разделу были обобщены в учебнике «Радиобиология человека и животных», который вышел четырьмя изданиями и переведен на английский язык.

Одновременно с этими теоретическими и прикладными аспектами медицинской радиологии в работах С.П. Ярмоненко большое внимание уделялось освещению вопросов радиационной безопасности и их восприятию широкой общественностью. Профессор Ярмоненко считал это очень важным для выра-

ботки адекватного поведения человека в условиях широкого контакта с источниками излучения. Будучи сторонником развития атомной промышленности для производства энергии и наработки большого числа изотопов, применяемых в медицине для диагностики и лечения, Самуил Петрович считал важным формирование в общественном мнении правильных представлений, как много полезного приносит для здоровья человека обладание этими искусственными источниками излучения, так и о том, насколько важны вопросы радиационной безопасности. Этим вопросам посвящены три его яркие научно-популярные книги: «Управляемые кванты», «Жизнь, рак и радиация» и «Укрощение строптивой» [радиации], которые успешно конкурируют с лучшими научно-публицистическими произведениями зарубежных авторов и переведены в Чехословакии и Японии.

Огромное место в жизни Самуила Петровича занимала редакционно-издательская деятельность. Он был связан с редакцией журнала «Медицинская радиология» на протяжении всех, иногда очень нелегких лет его существования, в качестве заместителя главного редактора. Активность С.П. Ярмоненко в поиске талантливых прогрессивных авторов, доброжелательное и критическое рассмотрение и помощь в оформлении направляемых ими материалов, умение защитить наиболее яркие и прогрессивные из них на заседании редколлегии отличали этот аспект работы Самуила Петровича до последних дней его жизни.

Следует особо отметить его сложную творческую работу в качестве редактора первой в мире монографии по лучевой болезни человека, вышедшей в издательстве «Медицина» в 1971 году. Сложности заключались в умении убедительно подать огромный литературный и собственный материал без указания на его количественную характеристику, что было тогда запрещено режимом секретности. Тем не менее, качество редакционной работы было таково, что книга получила адекватную оценку, в том числе и за рубежом, и в 1973 г. была переведена на английский язык Библиотекой Конгресса США.

Помимо этих чисто деловых и организаторских качеств, личность Самуила Петровича отличали удивительные человеческие свойства. При всей остроте дискуссий, которые он вел по принципиальным вопросам радиационной медицины, контакт с ним, даже у людей, не разделявших его представления, сохранял огромный интерес и был, несомненно, полезен для всех. Логичность его аргументов, широкое знание огромной литературы, принципиальность позиций и доброжелательный интерес к собеседнику вызывали неизменное уважение коллег. Таким он был на заседаниях редколлегии и научных форумах.

Следует сказать еще об одной удивительной черте С.П. Ярмоненко — его бесконечном мужестве в испытаниях, выпавших на его нелегкую жизнь. Центральным их содержанием стало преодоление последствий тяжелых травм, неуклонно прогрессирующей болезни, утрат близких ему людей, конфликты с лицами, не разделявшими его убеждений, борьба за помощь несправедливо гонимым ученым и коллегам по работе, деятельная доброжелательность широкому кругу людей. Последняя его книга так и названа «Преодоление». Она может быть уроком для каждого из нас.

Светлая память об этом человеке — крупном ученом, великом труженике, мужественном пациенте, добром семьянине, великом патриоте навсегда останется в наших сердцах.

Мы еще долго будем сверять наши поступки, научные достижения и медицинскую деятельность с тем, как бы оценил их Самуил Петрович Ярмоненко.

*Сотрудники Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна
Федерального медико-биологического агентства РФ*

*Редакция журнала Медицинская радиология
и радиационная безопасность*

Научный совет по проблемам радиобиологии РАН



Котеров А.Н.

Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома. М.: Изд-во «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2010 — 283 с.

Монография; 283 с.; 46 иллюстраций; 14 таблиц; 730 источников.

Книга первая монографии доктора биологических наук, заведующего научно-аналитической лабораторией радиобиологии техногенно-обусловленных заболеваний ФГУ «Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России» Алексея Николаевича Котерова (e-mail: govovilga@inbox.ru) посвящена различным аспектам понятия о малых дозах ионизирующего излучения и радиационно-индуцированной нестабильности генома. На основе анализа экспериментальных источников сделано заключение, что применительно к редкоизионизирующему излучению (рентгеновское, γ -излучение и др.) отсутствуют факты индукции нестабильности генома после воздействия в малых дозах на клетки без явных дефектов и организм вне *in utero*. Проведено критическое рассмотрение работ и соответствующих представлений о малых дозах и о нестабильности генома в научном мире России, Украины, Белоруссии и на Западе.

Связанный с нестабильностью генома гипотетический молекулярный механизм индукции радиогенного канцерогенеза и наследственных генетических аномалий в диапазоне малых доз редкоизионизирующего излучения отсутствует.

Koterov A.N.

Low dose of radiation: the facts and myths. First book. The basic concepts and genomic instability. Moscow, Publ. by "FMBC by A.I. Burnazjan FMBA of Russia", 2010 — 283 p.

The monograph; 283 pages.; 46 illustrations; 14 tables; 730 sources.

The first book of monograph of Full Doctor of Sciences, Chief of Scientific Analytical Laboratory of Radiobiology of Technogenic-caused Diseases of FSE "Federal Medical and Biophysical Center by A.I. Burnazjan FMBA of Russia", Moscow (e-mail: govovilga@inbox.ru) Alexey N. Koterov is devoted to various aspects of low dose radiation concept and the radiation-induced genomic instability. On the base of the experimental sources analysis the conclusion is made that with reference to low LET radiation (x-ray, γ -radiation, etc.) there are no facts of an induction of genomic instability after exposure at low doses radiation for cells without obvious defects and an organism non *in utero*. The critical consideration is present for works and corresponding ideas about low doses radiation and radiation-induced genomic instability in the scientific world of Russia, Ukraine, Belarus and in the West.

The hypothetical molecular mechanism of radiogenic carcinogenesis and hereditary genetic anomalies induction which connected with genomic instability in a range of low doses radiation with low LET is absent.