

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**

**№ 6**

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**

**Заместители главного редактора:**  
**К.В. Котенко (оперативное руководство)**

**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, краткие сообщения, письма в редакцию, дискуссии, хроника, юбилеи:** ответственные по соответствующим рубрикам

**Помощь практическому врачу:** А.Ю. Бушманов.

Все статьи в журнале печатаются бесплатно.

Выпускающий редактор С.А. Кондрашова  
Заведующий 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://fmbcfmba.org> далее раздел **Публикации**

Правила для авторов: **Instructions for authors:**  
[http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav\\_ofo.pdf](http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf)

Подписано в печать 4.12.2011. Формат 60×88/8  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 11 Тираж 1000 экз. Заказ №

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

## СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2011

- РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
- 5 **Эффекты и парадоксы конкуренции рисков**  
*В.Ф. Демин, И.Е. Захарченко*
- 15 **Медицинские и экологические последствия Чернобыльской аварии в докладе НКДАР ООН (2008): уроки для реагирования на ядерные аварии**  
*М.И. Балонов*
- РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА
- 24 **Сочетанная форма острой лучевой болезни (клиническое наблюдение)**  
*А.Ю. Бушманов, Н.М. Надежина, И.А. Галстян, Д. Джикия, С.В. Филин, В.В. Филиппов, В.Ю. Нугис, И.А. Гусев, Е.Д. Клещенко, А.С. Жданов*
- 30 **Международный проект “Чернобыльский банк тканей”: результаты и перспективы изучения радиационно-индуцированной патологии щитовидной железы**  
*А.П. Шинкаркина, А.Ю. Абросимов, Е.Ф. Лушников, М.В. Конова, Н.С. Петухова, В.Ф. Степаненко, Д.А. Томас, А.Ф. Цыб*
- РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- 42 **Проспективное психологическое и нейрофизиологическое исследование когорты антенатально облученных лиц**  
*С.А. Игумнов, В.В. Дроздович, Т.В. Докукина, А.Л. Орлов, В.В. Евсеенко, А.О. Козмидиади*
- ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА
- 49 **Уровни остеокальцина у больных с костными метастазами рака предстательной и молочной желез после системной терапии хлоридом стронция-89**  
*Л.Ф. Романова, Е.Е. Станякина, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, Р.И. Габуня, М.О. Гончаров*
- 57 **Роль радионуклидных методов исследования в оценке функциональной способности правого желудочка у больных с легочной гипертензией**  
*О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк, Л.Е. Самойленко, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова*
- РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ
- 65 **Эффективность радиационной стерилизации медицинской продукции на предприятиях, введенных в эксплуатацию в 2000–2007 гг.**  
*В.В. Калашников, А.А. Молин, Е.П. Павлов, И.И. Самойленко, В.Н. Корсунский, Э.Г. Тушов*
- ОБЗОР
- 68 **Внутриканцевая брахитерапия новообразований орбиты (обзор литературы)**  
*А.А. Яровой, О.В. Голубева*
- ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ
- 77 **О радиационных рисках медицинского облучения**  
*В.К. Иванов*
- 79 **Ответ авторов на отзыв В.Ф. Демина и С.И. Иванова «По поводу статьи М.И. Балонина и соавторов «Зависимость риска стохастических последствий для здоровья вследствие рентгенографических исследований от пола и возраста пациента», т. 56, № 4, с. 80**
- ХРОНИКА
- 80 **К 60-летию Клиники радиационной медицины ФМБЦ имени А.И. Бурназяна**
- БИБЛИОГРАФИЯ
- 82 **Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2011 году**

## CONTENTS № 6 – 2011

RADIATION SAFETY	5	<b>Effects and Paradoxes of Risk Competition</b> <i>V.F. Demin, I.E. Zakharchenko</i>
	15	<b>Health and Environmental Effects of the Chernobyl Accident Presented in the UNSCEAR Report 2008: Lessons for Nuclear Emergency Response</b> <i>M.I. Balonov</i>
RADIATION MEDICINE	24	<b>Combined Form of Acute Radiation Syndrome (Case History)</b> <i>A.Yu. Bushmanov, N.M. Nadejina, I.A. Galstyan, D. Jikia, S.V. Filin, V.V. Filippov, V.Yu. Nugis, I.A. Gusev, E.D. Kleschenko, A.S. Jdanov</i>
	30	<b>The International Project “Chernobyl Tissue Bank”: the Results and the Prospects of Thyroid Radiation-Induced Pathology Study</b> <i>A.P. Shinkarkina, A.Ju. Abrosomov, E.F. Lushnikov, M.V. Konova, N.S. Petuchova, V.F. Stepanenko, G.A. Thomas, A.F. Tsyb</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	42	<b>The Prospective Psychological and Neurophysiological Investigation of the Cohort of Antenatally Irradiated Persons</b> <i>S.A. Igumnov, V.V. Drozdovitch, T.V. Dokukina, A.L. Orlov, V.V. Evseenko, A.O. Kozmidiadi</i>
NUCLEAR MEDICINE	49	<b>Value of Levels of Osteocalcin in Breast Cancer and Prostate Cancer Patients with Bone Metastases after System Radionuclide Therapy of Strontium-89 Chloride</b> <i>L.F. Romanova, E.E. Stanyakina, A.D. Ryzhkov, S.V. Shiryayev, R.I. Gabunij, M.O. Goncharov</i>
	57	<b>Role of Radionuclide Methods of Examination in the Estimation of Functional Ability of Right Ventricle in Patients with Pulmonary Hypertension</b> <i>O.A. Arkhipova, T.V. Martynyuk, L.E. Samoilenko, V.B. Sergienko, I.E. Chazova</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	67	<b>Radiation Sterilization Efficiency of Health Care Products on a Line of New Enterprises During 2000–2007 Years</b> <i>V.V. Kalashnikov, A.A. Molin, E.P. Pavlov, I.I. Samoilenko, V.N. Korsunsky, E.G. Tushov</i>
REVIEW	68	<b>Interstitial Brachytherapy of Orbital Tumors</b> <i>A.A. Yarovoy, O.V. Golubeva</i>
LETTER TO EDITOR	77	<b>On the Health Risks of Medical Radiation Exposure</b> <i>V.K. Ivanov</i>
	79	<b>The author's response to V.F. Demin and S.I. Ivanov review of M.I. Balonov et al, "Gender and age dependence of stochastic health effects in X-ray radiography patients"; in: vol. 56, No. 4, p. 80</b>
CHRONICLE	80	<b>60 years Anniversary of Radiation Medicine Clinic</b>
BIBLIOGRAPHY	82	<b>Index of papers, published in 2010 issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal</b>

**В.Ф. Демин, И.Е. Захарченко****ЭФФЕКТЫ И ПАРАДОКСЫ КОНКУРЕНЦИИ РИСКОВ****V.F. Demin, I.E. Zakharchenko****Effects and Paradoxes of Risk Competition**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Анализ эффектов конкуренции рисков для правильного ее учета в оценке риска.

**Материал и методы:** Теоретическими выкладками и расчетными примерами демонстрируются и анализируются эффекты конкуренции рисков смерти между разными независимыми источниками вредного воздействия (источниками риска). В некоторых практически важных случаях эти эффекты могут носить парадоксальный характер. Конкуренция имеет место и между зависимыми источниками риска (например, биологическая зависимость типа синергизма или антагонизма). При расчете показателей риска в этом случае необходимо учитывать связь между по-возрастными коэффициентами риска для зависимых вредных воздействий.

**Результаты и выводы:** Из-за конкуренции рисков недопустимо простое суммирование пожизненных показателей риска. Суммирование таких показателей возможно с некоторой контролируемой неточностью, только если они малы. Это продемонстрировано аналитически и в примерах. Свойством аддитивности обладают только повозрастные коэффициенты смертности и стандартизованные показатели риска. Анализ эффектов конкуренции рисков и свойств пожизненных показателей риска приводит к заключению, что использовать их в тех или иных расчетах риска необходимо с осторожностью.

При оценке риска правильный учет конкуренции контролируется полной функцией выживаемости. В эпидемиологических исследованиях получение результатов в виде повозрастных коэффициентов смерти (заболевания) позволяет устранить возможный негативный эффект конкуренции.

**Ключевые слова:** оценка риска, эпидемиологическое исследование, показатель риска, конкуренция рисков, пожизненный риск, стандартизованный показатель, оптимизационная задача

## ABSTRACT

**Purpose:** Analysis of effects of risk competition for preparation of recommendations concerning the true account of this competition in risk assessments and use of their results.

**Material and methods:** Effects of risk competition between different independent risk sources are demonstrated and analyzed applying theoretical formulas and risk calculation examples. In some practically important cases, these effects can have a paradoxical character. Competition can also take place between dependent risk sources (e.g., a biological dependence like synergism or antagonism). In this case, it is necessary to take into account the relationship between age specific risk coefficients for dependent harmful impacts. Morbidity risk can be also the object of risk competition.

**Results and conclusions:** Due to risk competition the simple summing of lifetime risk indices is inadmissible. Summing up such indices is possible with controlled inaccuracy in case of their smallness only. It is demonstrated analytically and via the calculation example. Only age specific risk coefficients and standardized mortality (morbidity) indices possess the additivity feature. Analysis of risk competition and features of the lifetime risk indices leads to conclusion that these indices should be carefully used in any risk assessments and in application of their results. True accounting of the competition in risk assessment is controlled by the total survival function. As to epidemiological studies, obtaining of their results in the form of age specific mortality coefficients allows to prevent possible negative effects of risk competition. Lifetime risk indices – objects of the risk competition – should be used with cautiousness in different risk assessments and applications of their results.

**Key words:** risk assessment, epidemiological study, risk index, lifetime risk, risks' competition, standardized index, optimization task

**Введение**

**Риск** – это очень широкое понятие, отражающее многие, как правило, негативные явления в жизни отдельного человека или общества, проявления которых носит вероятностный (стохастический) характер. Здесь рассматривается риск для здоровья или жизни человека от действия техногенных или природных источников вреда (аварий, ионизирующего излучения, вредных химических веществ, наноматериалов и др.).

Количественно риск характеризуется **показателями риска**. Имеется набор таких показателей, а их выбор и использование определяется постановкой конкретной задачи.

Часть показателей риска описывают смертность, часть – заболеваемость. Используются также интег-

ральные показатели, объединяющие смертность и заболеваемость. Так это сделано, например, в Рекомендациях МКРЗ [1] относительно риска воздействия ионизирующего излучения. Ниже рассматривается только риск смерти, т.к. конкуренция рисков может быть в основном только между источниками риска смерти.

В упрощенном подходе к оценке риска смерти нередко считается, что значения соответствующих показателей риска для двух или нескольких независимых факторов вреда (источников риска) можно просто суммировать для получения полного эффекта (свойство аддитивности). Для многих это свойство представляется очевидным и не требующим каких-либо доказательств.

На самом деле аддитивными являются только возрастные коэффициенты риска смерти. Величины же, которые принято называть показателями риска (например, пожизненный риск смерти), не аддитивны, какими бы ни были источники риска — зависимыми или независимыми. Суммировать риски допустимо только в случае, когда они малы, с необходимыми оговорками и при соответствующих условиях.

Человек может умереть только один раз. Поэтому полный пожизненный риск равен единице. Изменение одного из источников риска автоматически приводит к изменению (перенормировке) пожизненных показателей риска других действующих факторов, даже если они статистически независимы. Эту взаимозависимость показателей риска принято называть **конкуренцией рисков**.

Отметим, что существует и другая зависимость между эффектами разных источников вреда — типа синергизма или антагонизма. Например, для солидного радиогенного рака рекомендуют использовать мультипликативную зависимость риска от риска спонтанного рака [1]. Аналогичную зависимость предлагается использовать при оценке риска заболеть (смерти) от вредных химических веществ [2,3]. Эта зависимость носит биологический характер и здесь не рассматривается. Отметим только, что конкуренция рисков действует как между независимыми, так и между биологически зависимыми источниками риска.

Эффекты конкуренции рисков могут быть в ряде случаев весьма существенны, а иногда могут носить парадоксальный характер.

Ниже эти утверждения подтверждаются при помощи некоторых элементов теории риска и на конкретных расчетных примерах.

Оценка риска состоит из двух основных стадий (см. рис. 1): стадия идентификации опасности и основная стадия (нижний ряд рисунка) — собственно оценка и анализ риска. Один из этапов первой стадии состоит в проведении эпидемиологических исследований (ЭИ). Основной задачей ЭИ является получение зависимостей «доза—эффект» в нужной для оценки риска форме. Конкуренция риска может дать свой эффект как в результатах ЭИ, так и собственно в оценке риска. Эти две области проявления конкуренции рисков ниже рассматриваются отдельно.

### Материал и методы

Для объяснения и демонстрации эффекта конкуренции рисков необходимо определить ряд показателей риска смерти и привести соответствующие расчетные формулы. Они представлены ниже.

**Функция выживаемости (дожития)  $H(e,a)$  от возраста  $e$  до возраста  $a$ .** Эту функцию называют также условной вероятностью дожить до возраста  $a$  человеку возраста  $e$ . Функция  $H(e,a)$  вычисляется по формуле:

$$H(e,a) = \exp\left[-\int_e^a \mu(a') da'\right]; \quad (1)$$



Рис. 1. Этапы оценки и анализа риска

$\mu(a)$  – повозрастной коэффициент смертности, который определяется как временная плотность вероятности умереть от всех причин смерти в возрасте  $a$  при условии дожития до этого возраста:

$$\mu(a) = \sum_i \mu_i(a). \quad (2)$$

Здесь коэффициент смертности  $\mu_i(a)$  относится к некоторой конкретной причине смерти  $i$ , а в формуле (2) суммирование осуществляется по всем причинам смерти человека.

Величина  $\mu(a)$  имеет несколько других наименований: временная плотность условной вероятности смерти, сила смертности, интенсивный показатель смертности и др.

Повозрастные коэффициенты смертности  $\mu(a)$  или  $\mu_i(a)$  (функции возраста  $a$ ) вычисляются как отношения чисел умерших в данном возрасте в течение календарного года к среднегодовой численности лиц данного возраста по текущей оценке. Эти коэффициенты характеризуют средний уровень смертности в каждой возрастной группе в календарном году. Отметим, что в статистических сборниках Росстата, ВОЗ и др. данные величины даются, как правило, нормированными не на одного человека, а на 100 тыс. человек (см., например, [4]).

Коэффициенты  $\mu_i(a)$ , описывающие смертность от разных причин смерти, могут быть получены из данных Росстата, а в более широком плане – из баз данных ВОЗ. Для ряда природных или техногенных источников риска (ионизирующего излучения, вредных химических веществ и др.) с неспецифическими эффектами типа злокачественных новообразований, болезней системы кровообращения или органов дыхания значения этих коэффициентов получаются, как правило, из очень сложных ЭИ с привлечением медико-биологических данных. Представляются они в виде модельных зависимостей «доза–эффект» (экспозиция – ответ). Например, по результатам многолетних эпидемиологических и медико-биологических исследований были разработаны такие модели оценки радиационного риска как BEIR VI (воздействие радона) [5] и BEIR VII (воздействие редкоизирующего излучения) [6].

Функцию выживаемости от рождения обозначают как  $H(a)$ :  $H(a) \equiv H(0, a)$ . По определению функции выживаемости:

$$\begin{aligned} H(a) &= H(0) \times H(e, a), \\ H(e, a) &= H(a) / H(e). \end{aligned} \quad (3)$$

Легко видеть, что  $H(0) = 1$  и  $H(e, e) = 1$ ;  $H(\infty) = H(e, \infty) = 0$ .

**Интенсивность риска смерти  $r_i(e, t)$**  от источника воздействия  $i$  для человека начального возраста  $e$  как

функция времени  $t$  (или текущего возраста  $a = e + t$ ) определяется как

$$r_i(e, t) = H(e, e + t) \cdot \mu_i(e + t),$$

или

$$r_i(e, a) = H(e, a) \cdot \mu_i(a). \quad (4)$$

У этой формулы простой наглядный смысл: вероятность умереть в возрасте  $a$  равна произведению вероятности дожить до этого возраста (функция  $H(e, a)$ ) на вероятность умереть в этом возрасте (функция  $\mu_i(a)$ ). Отсюда ясно, почему функцию  $\mu_i(a)$  называют условной плотностью вероятности смерти: чтобы эта вероятность могла реализоваться, необходимо, чтобы человек дожил до этого возраста.

Здесь у функции  $r_i(\dots)$  введены два параметра  $e$  и  $t$  для различения начального возраста  $e$  и текущего возраста  $a = e + t$ .

**Пожизненный риск  $R_i(e)$**  определяется как вероятность умереть человеку возраста  $e$  от  $i$ -го источника риска на протяжении всей предстоящей жизни. Величина  $R_i(e)$  рассчитывается по формуле:

$$R_i(e) = \int_e^\infty r_i(e, a) da = \int_e^\infty H(e, a) \cdot \mu_i(a) da. \quad (5)$$

Функция  $H(e, a)$  быстро стремится к нулю при увеличении возраста  $a$  после 90 лет, тем самым делая конечным интервал интегрирования по  $a$ . Функции  $\mu_i(a)$  могут зависеть и от других параметров (пола человека, типа населения и др.). В явном виде эти зависимости выводятся при описании конкретных задач и моделей оценки риска.

Равенство единице полного пожизненного риска смерти приводит к следующему условию нормировки:

$$\sum_i R_i(e) = 1, \quad (6)$$

(сумма по всем источникам риска, включая риск смерти от естественных причин (старости)).

Это условие, отражающее уже упомянутый факт, что человек умирает только один раз, нетрудно проверить, раскрыв выражение суммы в формуле (6):

$$\begin{aligned} R(e) &= \sum_i R_i(e) = \int_e^\infty H(e, a) \cdot \sum_i \mu_i(a) da = \\ &= \int_e^\infty \exp\left[-\int_e^a \mu(d) dd\right] \cdot \mu(a) da = \int_0^\infty e^{-X} dX = 1; \\ X &= \int_e^\infty \mu(a) da. \end{aligned} \quad (7)$$

**Ущерб  $G_i(e)$  здоровью человека** возраста  $e$  от некоторого  $i$ -го источника риска определяется как ожидаемое сокращение (математическое ожидание сокращения) предстоящей жизни, измеряемое в годах потерянной жизни (годах недожития), в результате действия данного источника. Он равен разности между ожидаемой продолжительностью жизни в от-

существование и при действии  $i$ -го источника риска и вычисляется по формуле:

$$G_i(e) = \int_e^{\infty} (H^{(i)}(e,a) - H(e,a)) da \quad (8)$$

или по другой, полезной для приложений формуле:

$$G_i(e) = \int_e^{\infty} r_i(e,a) \cdot L(a) da. \quad (9)$$

У последней формулы достаточно наглядный (ясный) смысл: это математическое ожидание потери предстоящей жизни (в случае смерти человека в возрасте  $a$  человек теряет всю ожидаемую предстоящую жизнь). В формуле (8)  $H(e,a)$  – полная функция выживаемости,  $H^{(i)}(e,a)$  – функция выживаемости в отсутствие  $i$ -го источника риска,  $L(a)$  – ожидаемая продолжительность жизни для человека возраста  $a$ :

$$L(a) = \int_a^{\infty} H^{(i)}(a,a') da'. \quad (10)$$

## Результаты и обсуждение

**3.1. Конкуренция при оценке риска.** Рассмотрим некоторый источник риска, характеризуемый повозрастными коэффициентами смертности  $\mu_1(a)$  и пожизненным риском  $R_1(e)$ . Он рассчитывается по формуле (5) при  $i = 1$ . Пусть величина  $\mu_1(a)$  увеличивается на некоторую величину  $\Delta\mu_1(a)$ . Соответственно увеличивается и  $R_1(e)$  на некоторую величину  $\Delta R_1(e)$ . Но тогда сумма всех остальных рисков  $\sum_{i \neq 1} R_i(e)$  уменьшается на эту же величину  $\Delta R_1$ , сохраняя полный пожизненный риск равным 1. Уменьшается на некоторую величину каждый другой конкретный пожизненный риск. Это может привести к парадоксальной, но неверной мысли о положительном эффекте конкуренции рисков.

При уменьшении же  $\mu_1(a)$  происходит обратное.

Отметим, что в этом примере изменяются значения пожизненного риска. Повозрастные коэффициенты риска для факторов риска  $i \neq 1$  остаются неизменными. Аналогичные изменения будут происходить и с показателями ущерба  $G_i$ . Однако в любом случае при увеличении одного из показателей ущерба полная продолжительность жизни уменьшится на некоторую величину.

Рассмотрим некоторое исходное базовое состояние когорты людей, описываемое функцией выживаемости  $H(e,a)$ . Пусть дополнительно действуют два источника риска со своими повозрастными коэффициентами смертности  $\mu_1(a)$  и  $\mu_2(a)$ . Отдельные пожизненные риски  $R_1(e)$ ,  $R_2(e)$ , отдельные пожизненные ущербы  $G_1(e)$ ,  $G_2(e)$  и полные пожизненные риск  $R_{1+2}(e)$  и ущерб  $G_{1+2}(e)$  при действии обоих источников риска рассчитываются соответственно по формулам:

$$R_i(e) = \int_e^{\infty} H_i(e,a) \cdot \mu_i(a) da, \quad i = 1, 2; \quad (11)$$

$$R_{1+2}(e) = \int_e^{\infty} H_{1+2}(e,a) \cdot [\mu_1(a) + \mu_2(a)] da; \quad (12)$$

$$G_i(e) = \int_e^{\infty} [H(e,a) - H_i(e,a)] da, \quad i = 1, 2; \quad (13)$$

$$G_{1+2}(e) = \int_e^{\infty} [H(e,a) - H_{1+2}(e,a)] da, \quad (14)$$

где  $H_1(e,a)$ ,  $H_2(e,a)$  и  $H_{1+2}(e,a)$  – функции выживаемости с учетом дополнительного действия отдельных источников 1 и 2 и их совместного действия. Выпишем разницу  $\Delta R(e)$  ( $\Delta G(e)$ ) между суммой отдельных пожизненных рисков (ущербов) и пожизненным риском (ущербом) их совместного действия:

$$\begin{aligned} \Delta R(e) = R_1(e) + R_2(e) - R_{1+2}(e) = \int_e^{\infty} H_{1+2}(e,a) \cdot \{ \mu_1(a) \cdot \\ \cdot [(H_1(e,a)/H_{1+2}(e,a)) - 1] + \\ + \mu_2(a) \cdot [(H_2(e,a)/H_{1+2}(e,a)) - 1] \} da. \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \Delta G(e) = G_1(e) + G_2(e) - G_{1+2}(e) = \\ = \int_e^{\infty} \{ [H(e,a) \cdot [1 - \exp(-M_1(e,a))] \cdot \\ \cdot [1 - \exp(-M_2(e,a))] \} da; \end{aligned} \quad (16)$$

здесь

$$M_i(e,a) = \exp\left[-\int_e^a \mu_i(a') da'\right]; \quad i = 1, 2. \quad (17)$$

Легко увидеть, что разница  $\Delta R(e)$  и  $\Delta G(e)$  больше нуля, т.к. всегда справедливы соотношения  $H_i(e,a)/H_{1+2}(e,a) \geq 1$  и  $M_i(e,a) \leq 1$  ( $i = 1, 2$ ).

Рассмотрим теперь случаи малых величин  $\mu_1(a)$  и  $\mu_2(a)$ : сначала малой является одна из них, пусть это будет  $\mu_1(a)$ ; затем пусть будут малыми обе величины  $\mu_1(a)$  и  $\mu_2(a)$ , стремящиеся к нулю. Разложим выражения для величин  $\Delta R(e)$  и  $\Delta G(e)$  из выражений (17) и (18) до первых степеней малости относительно этих малых величин. Получаем в первом случае (мала только величина  $\mu_1(a)$ ):

$$\Delta R(e) \approx \int_e^{\infty} \{ H(e,a) \cdot \mu_1(a) - H_2(e,a) \cdot [\mu_1(a) - M_1(e,a) \cdot \mu_2(a)] \} da, \quad (18)$$

$$\Delta G(e) \approx \int_e^{\infty} \{ H(e,a) \cdot M_1(e,a) \cdot [1 - \exp(-M_2(e,a))] \} da; \quad (19)$$

и во втором случае (обе величины малы):

$$\Delta R(e) \approx \int_e^{\infty} H(e,a) \cdot [\mu_1(a) \cdot M_2(e,a) + \mu_2(a) \cdot M_1(e,a)] da, \quad (20)$$

$$\Delta G(e) \approx \int_e^{\infty} [H(e,a) \cdot M_1(e,a) \cdot M_2(e,a)] da. \quad (21)$$

Из выражений (20) и (21) можно видеть, что, когда оба риска малы, разница между простой суммой отдельных рисков и их суммарным действием стремится к нулю как величина второго порядка малости.

Конкуренция рисков приводит к некоторой неоднозначности при выборе показателя риска для



вредного фактора, приводящего к неспецифическим эффектам в здоровье человека, т.е. таким, которые неотличимы от эффектов, вызываемых другими факторами, сопровождающими жизнь человека. Примеры неспецифических эффектов:

- радиогенные раки, неотличимые от так называемых спонтанных раков;
- заболевания органов дыхания и кровообращения и смертность от них, вызываемые воздействием вредных химических веществ.

Рассмотрим некий фактор, действующий на человека, начиная с возраста  $e$ , и порождающий дополнительную вероятность смерти типа  $i$ , например, смертельный рак или смерть от болезней органов дыхания или кровообращения. Пусть она описывается функцией  $\mu_i(a)$ , а спонтанная (фоновая) смертность этого же типа —  $\mu_{0,i}(a)$ .

Выше для расчета пожизненного риска смерти  $R_i(e)$  от  $i$ -го фактора предложена формула (5). В ней  $H(e,a)$  — полная функция выживания, учитывающая дополнительную смертность от рассматриваемого фактора. Однако изменение риска смерти в связи с действием этого фактора (обозначим его как  $R_i^d(e)$ ) описывается несколько иной формулой:

$$R_i^d(e) = \int_e^{\infty} H(e,a) [\mu_i(a) + \mu_{0,i}(a)] da - \int_e^{\infty} H_i(e,a) \cdot \mu_{0,i}(a) da, \quad (22)$$

где  $H_i(e,a)$  — полная функция выживаемости, но без учета рассматриваемого фактора и его дополнительного эффекта  $i$ .

Нетрудно видеть из формул (5) и (22), что значение показателя риска  $R_i^d(e)$  несколько больше, чем показателя риска  $R(e)$ , т.к.  $H(e,a) \leq H_i(e,a)$ . Например, для радиационного риска при облучении всего тела эта разница может достигать 20 % [1]. Первый показатель  $R_i(e)$  описывает дополнительную смертность типа  $i$  в когорте людей, находившейся (находящейся) под действием рассматриваемого вредного фактора. В зарубежной литературе его называют Risk of 'Exposure'-Induced Death (REID) — риск смерти, порожденный экспозицией данному вредному воздействию. Второй показатель риска  $R_i^d(e)$  описывает разницу в смертности типа  $i$  в когортах людей, находящихся и не находящихся под действием рассматриваемого вредного фактора. Его определение в зарубежной литературе — Excess Lifetime Risk (ELR) — дополнительный пожизненный риск.

Четких оснований для выбора одного из этих показателей при анализе риска нет. Подобные эффекты конкуренции рисков могут поставить в затруднение любого специалиста в области анализа риска. Реально выбор определяется волевым решением экспертов. Например, при оценке радиационного риска в последние годы, как правило, используется показатель риска  $R_i(e)$  (см., например, [1]).

Отметим, что для специфических эффектов действия некоторого вредного фактора точно известно, что человек умер от действия этого источника риска. Для оценки пожизненного риска от такого источника правильным будет использовать формулу (5). Исходя из этого обстоятельства, все-таки некоторое предпочтение уместно отдать использованию формулы (5) и для неспецифических эффектов.

Продemonстрируем эффект конкуренции рисков на следующем расчетном примере (расчет с использованием компьютерной системы БАРД (Банк данных по анализу риска) [3]). Рассмотрим мужское население России в 1989 г. Расчетная ожидаемая средняя продолжительность жизни тогда равнялась 64,2 годам. Рассчитаем ущербы в потерянных годах жизни для среднестатистического человека в результате смерти под действием таких факторов риска, как спонтанные злокачественные новообразования (ЗН) и болезни системы кровообращения (БСК). Пусть по отдельности убираются эти факторы риска (при сохранении другого). Тогда предотвращенный ущерб (другими словами, увеличение продолжительности жизни) равнялся бы соответственно трем и девяти годам. Можно подумать, что суммарный предотвращенный ущерб равен 12 годам. Однако если были бы одновременно устранены оба эти фактора, то предотвращенный ущерб равнялся бы 16 годам — на четыре года больше суммы отдельных ущербов. Конкурируя друг с другом, эти факторы риска уменьшают суммарный ущерб, делая его меньше 16 лет. Если «включать» или «выключать» действие одного из рассматриваемых факторов риска при отсутствии другого, то ущерб (или предотвращенный ущерб) равнялся бы примерно 7 и 13 годам (но не трем и девяти годам) соответственно для спонтанных ЗН и БСК. Таков эффект конкуренции между этими двумя факторами риска.

Приведем другой практически важный пример проявления конкуренции рисков. Социально-экономические преобразования 90-х годов прошлого века в России привели к резкому ухудшению здоровья населения. Это ухудшение проявилось в уменьшении ожидаемой продолжительности жизни (особенно для мужчин), катастрофическом росте смертности от БСК и внешних причин смерти (аварии, отравления, убийства, самоубийства и др.), см. рис. 2. Это привело к снижению пожизненного риска смерти как от спонтанных, так и от радиогенных ЗН. Например, пожизненный риск смерти от воздействия ионизирующего излучения в России на 30–50 % меньше, чем во Франции, при одинаковых дозовых нагрузках и примерно равных по возрасту коэффициентах смерти от спонтанных ЗН.

Рассмотрим эффект конкуренции рисков на фоне роста смертности в 90-х годах прошлого века на

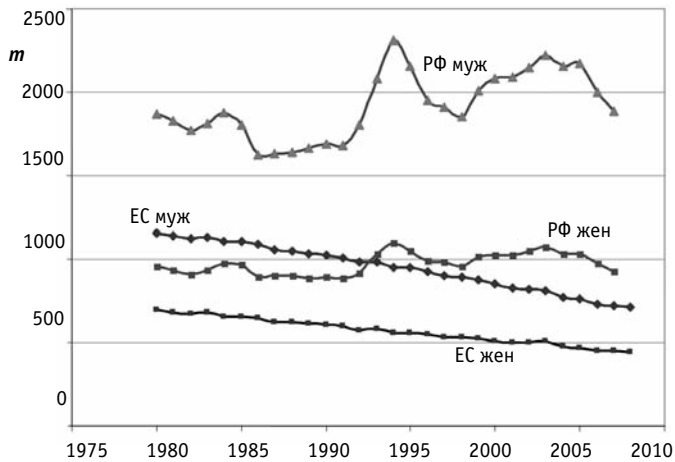


Рис. 2. Стандартизованная годовая смертность  $m$  на 100 тыс. чел. в РФ и ЕС15 (ЕС до 2004 г.). Европейский стандарт. Расчет по БАРД, данные Росстата и Европейского отделения ВОЗ [4, 5]

Таблица 1

**Пожизненный риск смерти  $R_i$  (от рождения) мужчин от спонтанного и радиогенного рака при мощности дозы облучения всего тела 1 мЗв/год (население Брянской области, расчет по БАРД)**

Медико-демографические данные календарного года	$R_i, \%$	
	Злокачественные новообразования	
	спонтанные	радиогенные
1989 г.	19,7	0,20
1994 г.	13,6	0,14

примере мужского населения Брянской области. Рассчитаем пожизненный риск смерти (от рождения) от спонтанных и радиогенных ЗН при медико-демографических данных 1989 и 1994 гг. и постоянной мощности дозы облучения всего тела 1 мЗв/год. Получаем результаты, представленные в табл. 1. Выбор этих годов обусловлен тем, что в 1994 г. имели место наихудшие показатели смертности, а 1989 г. характеризуется нормальными, доперестроечными медико-демографическими данными, см. рис. 2. Повозрастные коэффициенты смертности от спонтанного рака изменились в 90-е годы незначительно, однако пожизненный риск смерти от спонтанного и радиогенного рака уменьшился на 30 % из-за конкуренции других, значительно возросших к 1994 г. факторов риска – прежде всего, БСК и внешних причин смерти. Если риск выразить в показателе пожизненного риска смерти, как это часто делается, то нетрудно увидеть, что эффект конкуренции рисков, выражающийся в снижении пожизненного риска смерти от ЗН, превышает возможные последствия радиационного воздействия Чернобыльской аварии на население Брянской области.

Поставим теперь следующий вопрос: как следует адекватным образом учитывать конкуренцию рисков при принятии практических решений по снижению риска смерти от тех или иных факторов риска?

Вновь вернемся к описанному выше примеру с двумя факторами риска (причинами смерти): ЗН и БСК. Рассмотрим следующие три варианта решения по снижению риска смерти для мужского населения РФ:

- 1) первый, базовый вариант – мужское население РФ 1989 г. с его реальными медико-демографическими данными;
- 2) второй, гипотетический вариант, производный из первого варианта – за счет больших затрат на медицину повозрастная смертность от БСК равномерно сократилась на 50 %, все другие медико-демографические данные остались без изменения;
- 3) третий гипотетический вариант – это второй вариант, в котором дополнительно за счет мер снижения смертности от ЗН эта повозрастная смертность равномерно сократилась на 10 %.

В табл. 2 приведены данные расчета следующих показателей риска от действия этих двух источников риска, определенных выше (см. формулы (5), (8) – (10)):

- пожизненный риск смерти  $R_i = R_i(0)$  от рождения,
- ущерб в потерянных годах жизни  $G_i = G_i(0)$ ,
- ожидаемая продолжительность жизни от рождения  $L = L(0)$ .

Расчет выполнен с помощью компьютерной системы БАРД [3].

В первом, базовом варианте получены значения этих величин для реальных медико-демографических данных мужского населения РФ 1989 г. (наиболее благополучные медико-демографические данные за последние 22 года). Как и следовало ожидать, БСК являются главной причиной смерти в РФ. Некоторые подобные данные можно найти, например, в публикациях Росстата [4].

Во втором варианте показатели риска смерти от БСК значительно уменьшились за счет резкого снижения смертности от этих болезней. Но при этом пожизненные показатели риска смерти от ЗН возросли в соответствии с эффектом конкуренции рисков. Этот вариант качественно уже был рассмотрен выше.

Более интересен третий вариант, в котором добавлено небольшое снижение повозрастной смертности от ЗН. Это снижение также проявилось в конкуренции рисков: показатели риска от БСК несколько возросли по сравнению со вторым вариантом. Однако интересно сравнить также первый и третий варианты. Приняты серьезные меры по снижению риска от БСК и некоторые меры по снижению риска от ЗН. Однако при снижении повозрастной смертности

Таблица 2

**Результаты расчета показателей риска  $R_i$ ,  $G_i$ , их изменения\* от малых добавок  $\Delta\mu_i(a) = 0,1 \cdot \mu_i(a)$  ( $i = 1, 2$ ) и ожидаемой продолжительности жизни  $L$  для нескольких гипотетических вариантов медико-демографических данных РФ**

Ва-риант расчета	Поправочный коэффициент		$\Delta R_i$ or $R_i$		$\Delta G_i$ or $G_i$ , год		L, год
	ЗН	БСК	ЗН	БСК	ЗН	БСК	
1**)	1,0	1,0	0,1968	0,5228	2,87	9,00	64,23
2	1,0	0,5	0,2384	0,4013	4,01	5,90	67,33
3	0,9	0,5	0,2183	0,4130	3,64	6,11	67,65
4	1+0,1	1,0	0,0194	0,5098	0,25	8,68	63,98
5	1,0	1+0,1	0,1906	0,0489	2,73	0,48	63,75
6	1+0,1	1+0,1	0,0188	0,0478	0,24	0,47	63,51

**Примечания:**

\* – Значения показателей риска от малых добавок выделены серым цветом.

\*\* – Реальные медико-демографические данные для мужского населения РФ 1989 г. Другие, гипотетические варианты (2–6) получаются из варианта 1 путем умножения по возрасту коэффициентов смерти от ЗН или БСК на поправочный множитель (коэффициент).

ЗН – злокачественные новообразования,

БСК – болезни системы кровообращения

от ЗН пожизненный риск смерти от ЗН вырос как результат серьезного снижения конкуренции со стороны смертности от БСК. На простом языке это можно объяснить тем, что из-за значительного роста продолжительности жизни за счет снижения смертности от БСК люди стали доживать до возникновения более поздних ЗН, и этот эффект пересиливает некоторое уменьшение по возрасту смертности от ЗН.

Это несколько парадоксальное поведение показателей риска  $R_i$  и  $G_i$  из-за конкуренции рисков свидетельствует о том, что нужно осторожно относиться к использованию этих величин в практических решениях по мерам снижения риска.

Нормальное поведение демонстрирует среди рассмотренных здесь величин только ожидаемая продолжительность жизни  $L$ : она растет при снижении любого фактора риска, хотя конкуренция рисков количественно сказывается и на этой величине.

При принятии решений по планированию мероприятий Минсоцразвития РФ, включая распределение финансовых средств, всегда стоит задача составить оптимальный план таких мероприятий. Критерием оптимальности должно быть улучшение показателей медико-демографических данных. Как математически правильно поставить задачу оптимального решения по тем или иным мерам, не споткнув-

шись на эффектах конкуренции рисков? Входными данными в этой задаче является полная сумма затрат на здравоохранение, эффективность планируемых мероприятий по всем значимым факторам риска и действующие медико-демографические данные. Необходимо найти такое оптимальное решение поставленной задачи, чтобы получить наибольший эффект в увеличении ожидаемой продолжительности жизни. Таким образом, критерием оптимальности должно быть достижение максимума величины  $L$ .

Такие показатели риска, как  $R_i$  и  $G_i$ , мало пригодны в этой оптимизационной задаче. Решением оптимизационной задачи должно быть распределение средств по разным направлениям здравоохранения, обеспечивающее максимум величины  $L$ . Нетрудно видеть, что в математическом плане это сложная нелинейная оптимизационная задача. Конкуренция рисков и есть одна из главных причин нелинейности.

Другой, более простой вариант решения оптимизационной задачи может быть осуществлен на основе так называемых *стандартизованных показателей смертности  $\mu_i^s$  или заболеваемости  $m_i^s$* . Они давно и широко применяются в медицинской демографии и определяются следующим образом:

$$\mu_i^s = \int_e^{\infty} n^s(a) \mu_i(a) da, \quad (23)$$

$$m_i^s = \int_e^{\infty} n^s(a) m_i(a) da, \quad (24)$$

где  $n^s(a)$  – по возрасту распределение для стандартного населения. В публикациях ВОЗ можно найти рекомендованные этой организацией европейский или мировой стандарты возрастного распределения, см., например, [4, 7]. На рис. 2 приведены именно стандартизованные показатели смертности населения России, рассчитанные по европейскому стандарту.

Величины  $n^s(a)$ ,  $\mu_i^s$  и  $m_i^s$  нормированы на 100 тыс. человек. Для получения средних индивидуальных значений показателей полученные выше их значения нужно разделить на 100000.

Показатели  $\mu_i^s$  и  $m_i^s$  можно назвать усредненными по возрасту показателями риска смерти (заболевания). При этом усреднение производится по стандартному возрастному распределению. Для расчета таких показателей не рекомендуется использовать по возрасту распределение населения России или отдельного ее региона. Это распределение в высшей степени неравновесно и нестатично во времени из-за социально-политических потрясений в России за последние сто лет.

Стандартизованные показатели смертности освобождены от воздействия конкуренции рисков, и они обладают свойством аддитивности: их можно

представлять для отдельных причин смерти, в виде сумм по классам этих причин или в виде полной смертности по всем причинам смерти.

Что касается заболеваемости, то при необходимости имеет смысл суммировать риски лишь в рамках отдельных классов заболеваний. Полное суммирование болезней не имеет смысла из-за очевидной разной тяжести воздействия разных болезней на здоровье.

Отметим, что нами подготовлено предложение по стандарту возрастного распределения для России. Оно будет представлено для публикации в ближайшем будущем.

Отсутствие конкурентной связи между разными стандартизовано усредненными показателями риска упрощает решение описанной выше оптимизационной задачи, превращая ее, по сути, в задачу линейного программирования. Правда, неизвестно, насколько сильно это упрощенное решение будет отличаться от более точного решения (решения основного варианта постановки задачи). Но в любом случае это лучше совсем простого решения «на глазок».

Во введении упомяната возможность суммирования рисков в случае их малости. Эта возможность аналитически продемонстрирована формулами (18)–(21). Для конкретной проверки этой возможности выполнены расчеты показателей риска  $R_i$  и  $G_i$  при малых изменениях коэффициентов  $\mu_i(a)$  для ЗН ( $i = 1$ ) и БСК ( $i = 2$ ): при их увеличении на 10 %  $\Delta\mu_1(a) = 0,1 \cdot \mu_1(a)$ ,  $\Delta\mu_2(a) = 0,1 \cdot \mu_2(a)$ . Результаты расчета приведены в табл. 2, варианты 4–6. Из этой таблицы видно, что при обоих этих малых изменениях (на 10 %), простое суммирование отдельных изменений  $\Delta R_i$ ,  $\Delta G_i$  (см. затемненные ячейки таблицы вариантов 4 и 5) дает результат, отличающийся от их совместной добавки в показателях риска  $R$  и  $G$  (вариант 6) примерно на +3 %.

**Конкуренция риска в эпидемиологических исследованиях.** Одно из основных назначений эпидемиологических исследований – получение зависимостей «доза – эффект» (ЗДЭ) в форме повозрастных коэффициентов смертности (заболеваемости), которые становятся необходимыми входными данными собственно для оценки риска (см. рис. 1). Эффекты конкуренции рисков исчезают, если ЗДЭ получаются именно в такой форме. Это значит, что при получении и анализе эпидемиологических данных необходимо дробить возрастную шкалу на возможно малые интервалы. Обычно для табличного представления данных о ЗДЭ выбирают пятилетние интервалы. Это вполне удовлетворительно по разным причинам, в том числе для предотвращения эффектов конкуренции рисков. Если из-за малой статистической мощности эпидемиологических данных приходится вы-

бирать относительно большие возрастные интервалы, эффект конкуренции рисков начинает проявляться тем больше, чем больше выбранные возрастные интервалы. Никакой математической обработки таких эпидемиологических данных не избавит от эффекта конкуренции рисков.

Отсюда следует, что если данные о ЗДЭ получены на больших возрастных интервалах для некоторой конкретной популяции людей со своими, возможно, специфическими медико-демографическими данными, то следует с осторожностью относиться к использованию таких ЗДЭ для оценки риска на других популяциях. Некоторые данные о ЗДЭ для химических загрязнителей, например, взвешенных частицах-загрязнителях атмосферы, полученные в США, представлены в виде средних по возрасту коэффициентов (см., например, некоторые данные из публикаций [2, 8]). Конкуренция рисков и значительное различие в медико-демографических данных населения США и РФ делает применение подобных данных для оценок риска на территории РФ, как это иногда имеет место, недостаточно обоснованным. Один из примеров необоснованного использования «посторонних» пожизненных показателей риска (показателей радиационного риска, полученных для населения США, в расчетах риска для населения России) можно найти в статье М.И. Балонова и соавт. [9].

**О практическом использовании показателей индивидуального риска.** Считаем полезным сделать еще одно замечание относительно практического использования показателей индивидуального риска  $R_i$  и  $G_i$ , определенных выше. Значения этих показателей нельзя буквально относить к некоторому конкретному человеку: это характеристика когорты людей, отнесенная к одному человеку («среднему» человеку в когорте). Пусть получены значения  $R_i$  (пожизненный риск) и  $G_i$  (потерянные годы жизни), характеризующие действие некоторого  $i$ -го источника риска на когорту из  $N$  человек и отнесенные к одному человеку («среднему» человеку из когорты). Величину  $G_i$  не следует понимать как количество лет, потерянных каждым человеком из когорты. На самом деле реально в будущей жизни пострадает (погибнет от этого источника риска) только  $N_i = N \times R_i$  человек, и каждый из пострадавших потеряет в среднем  $g_i = G_i / R_i$  лет.

Отметим, что чем меньше когорта, тем больше неопределенность этих оценок индивидуального риска.

Величина  $g_i = G_i / R_i$  называется ущербом, отнесенным к пострадавшему от  $i$ -го источника риска. Она также используется при анализе риска. Например, когда говорят, что от одного случая радиогенного

рака теряется в среднем 15 лет, имеется в виду именно значение  $g_i$  для радиационного воздействия. Но это значение усреднено по полу, возрасту, т.е. это уже среднее по популяции значение показателя риска.

Таким образом,  $R_i$  есть вероятностная характеристика опасности от  $i$ -го источника риска в течение всей будущей жизни для когорты или популяции в зависимости от того, как и для какой группы людей она рассчитана;  $G_i$  – это ущерб, отнесенный ко всей группе людей (часть из них умрет от данного источника риска, другая часть – от всех остальных причин смерти),  $g_i = G_i / R_i$  – ущерб, отнесенный только к тем, кто умрет от действия рассматриваемого источника риска.

Принятие тех или иных решений на основе расчетов риска относительно безопасности отдельного конкретного человека, а особенно относительно социальной защиты в случае смерти или заболевания – исключительно сложная задача. Возможно только некоторое компромиссное решение с учетом научных данных, как это сделано, например, в Великобритании относительно работников ядерной отрасли [10].

Безопасность работника потенциально опасного производства, например, ядерного предприятия, обеспечивается строгим соблюдением норм безопасности или контрольных норм в показателях дозы облучения. Информировать работника, незнакомого с основами анализа риска, о его индивидуальном риске при работе предприятия в штатном режиме в высшей степени неразумно и может лишь запугать его. Как отмечено выше, оценки риска в любом случае мало пригодны для конкретного человека.

В связи с этим не может не вызвать удивление внедрение на предприятиях Росатома системы АРМИР (автоматизированное рабочее место по оценке индивидуального риска) [11]. От этого нововведения не следует ожидать ничего, кроме бесполезных затрат, дезориентации работников и социальных служб. Индивидуальный контроль (мониторинг) годовых доз – это ясное, измеримое и практически необходимое действие. Мониторинг годового «индивидуального» риска при нормальном режиме работы предприятия по АРМИР – занятие научно некорректное и практически бесполезное.

Области полезного и даже необходимого применения оценки как радиационного, так и нерадиационного риска хорошо известны: это разработка и обоснование норм безопасности, аварийные ситуации, принятие решений о компенсации за ущерб после проявления вредного эффекта при нештатных ситуациях и др. В случае решения по компенсации нужно рассчитать риск на тот год, в котором был нанесен ущерб (заболевание или смерть), при этом входными данными для оценки риска будет весь набор годовых доз, полученных до момента нанесения

ущерба. Расчет текущих годовых рисков для здорового человека, как это предусмотрено в АРМИРе, не имеет смысла.

Вызывает также удивление включение в отечественные нормы радиационной безопасности (НРБ) [12] норм безопасности в терминах глобально усредненных значений показателей радиационного риска. При этом в документе [12] не дается четкого определения этого показателя. И совсем удивительным является использование для установления рискованных НРБ среднего значения коэффициента риска 0,05/Зв, полученного от усреднения двух значений коэффициента: 5,5/Зв для всего населения и 4,1/Зв для взрослых людей.

МКРЗ в своих рекомендациях по НРБ проводит детальную оценку риска. Но значения глобально усредненных показателей риска используются только для разработки НРБ в показателях эффективной дозы и не рекомендуются для применения в оценках риска [1].

Детальная оценка риска производится по формулам методики оценки риска, см., например, [3]. Часть этих формул выписана в разделе 2, формулы (4), (5), (8) и (9). При расчете пожизненного риска (формула (6)) за учет особенностей конкретной популяции отвечает, прежде всего, функция выживаемости, рассчитываемая по медико-демографическим данным для этой популяции. Кроме того, часть моделей оценки радиационного и «химического» риска построены по типу мультипликативной зависимости от спонтанной смертности (заболеваемости). Таковы упомянутые выше модели оценки радиационного риска BEIR VI и VII [5, 6]. Такая зависимость, в свою очередь, создает свой вклад в учет медико-демографических особенностей конкретной популяции.

Для практического применения иногда полезны упрощенные, приближенные формулы расчета риска. Они строятся и обосновываются на основе детальных оценок риска и применимы только к конкретной популяции и в конкретных ситуациях. Процедура перехода к упрощенным методам оценки риска рассматривалась в отчетах по выполнению работ в рамках Федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации в 2008 – 2011 гг.» (государственный контракт № 01.648.12.3022 от 11.11.2008).

### **Заключение**

Теоретическими выкладками и расчетными примерами продемонстрирован эффект конкуренции рисков смерти между разными независимыми источниками риска. В некоторых практически важных случаях этот эффект может носить парадоксальный характер.

Конкуренция имеет место и между зависимыми источниками вредного воздействия. При расчете показателей риска в этом случае необходимо учитывать связь между повозрастными коэффициентами риска для зависимых вредных воздействий.

Риск заболевания также может быть объектом конкуренции со стороны другого источника — источника риска смерти от вредного воздействия. Например, пожизненная вероятность некоторого заболевания в пожилом возрасте, несомненно, зависит от смертности от других источников риска.

Правильность учета конкуренции при оценке риска контролирует полная функция выживаемости. Что касается эпидемиологических исследований, получение их результатов в виде повозрастных коэффициентов риска позволяет устранить возможный негативный эффект этой конкуренции.

Анализ эффектов конкуренции рисков приводит к заключению, что пожизненные показатели риска — объекты воздействия конкуренции рисков — необходимо с осторожностью использовать в тех или иных расчетах риска и осторожно применять результаты расчетов. Возможность суммирования рисков в случае их малости продемонстрирована аналитически и расчетным примером. Из-за конкуренции рисков при решении комплексной задачи о наиболее эффективной политике расходования средств на медицину придется иметь дело с относительно сложной нелинейной задачей получения оптимального результата. В этой задаче критерием оптимальности должен быть максимум ожидаемой продолжительности жизни. Пожизненные показатели риска могут играть только вспомогательную роль. При учете риска заболеваемости критерием оптимальности должен быть максимум продолжительности здоровой жизни.

Возможный переход к использованию стандартизованных показателей смертности (заболеваемости), свободных от воздействия конкуренции, упрощает решение оптимизационной задачи, но при этом оптимальное решение этой упрощенной задачи (с критерием минимума полной стандартизованной смертности) будет отличаться от более точного решения (решения основного варианта постановки задачи). Проанализированы особенности индивидуальных показателей риска  $R_i$  и  $G_i$ , в частности, установлена их неприменимость к конкретному человеку (отдельному индивиду) и необходимость их правильного учета в практических приложениях анализа риска.

Настоящая работа выполнена частично за счет средств Федерального бюджета по государственному контракту с Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры нанотехнологий в Российской Федерации на 2008–2011 годы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) от 2007 года. Публикация 103 МКРЗ. Пер с англ. Под общей ред. *М.Ф. Киселёва* и *Н.К. Шандалы*. — М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009, 344 с.
2. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека. Р 2.1.10.1920–04, Москва, 2004.
3. *Демин В.Ф., Иванов С.И., Новиков С.М.* Общая методика оценки риска воздействия на здоровье населения разных источников опасности. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, № 1, С. 5–15.
4. Демографический ежегодник России. — М.: Росстат, 2008, 557 с.
5. Health Effects of Exposure to Radon. BEIR VI, 1999. National Academy Press, Washington D.C., 116 pp.
6. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2, 2006. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C., 710 pp.
7. Европейский стандарт населения, см. в <http://www.who.int/>.
8. *Arden Pope III C., Burnett R.T., Thun M.J. et al.* Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. // *JAMA*, 2002, **287**, No. 9, P. 1132–1142.
9. *Балонова М.И., Голиков В.Ю., Кальницкий С.А., Братилова А.А.* Зависимость риска стохастических последствий для здоровья вследствие рентгенографических исследований от пола и возраста пациента. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2011, **56**, № 4, С. 71–79.
10. *Wakeford R., Antell B.A., Leigh W.J.* A review of probability of causation and its use in a compensation scheme for nuclear industry in the United Kingdom. // *Health Phys.*, 1998, **74**, No. 1, P. 1–9.
11. Годовой отчет 2009. Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Росатом, 2010, 370 с.
12. Нормы радиационной безопасности НРБ – 99/2009. СанПиН 2.6.1.2523 – 09, 2009, 72 с.

Поступила: 13.09.2011

Принята к публикации: 23.09.2011

**М.И. Балонов**

**МЕДИЦИНСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ  
ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ В ДОКЛАДЕ НКДАР ООН (2008):  
УРОКИ ДЛЯ РЕАГИРОВАНИЯ НА ЯДЕРНЫЕ АВАРИИ**

**M.I. Balonov**

**Health and Environmental Effects of the Chernobyl Accident Presented  
in the UNSCEAR Report 2008: Lessons for Nuclear Emergency Response**

СОДЕРЖАНИЕ

Введение  
Экологические последствия  
Дозы у облученных групп населения  
Ранние эффекты воздействия на здоровье  
Отдаленные последствия для здоровья  
Теоретические прогнозы  
Новые знания и практические уроки  
Выводы

CONTENTS

Introduction  
Environmental consequences  
Doses of exposed population groups  
Early health effects  
Late health effects  
Theoretical projections  
New knowledge and practical lessons  
Conclusions

**Ключевые слова:** Чернобыль, дозы, население, воздействие на здоровье, воздействие на окружающую среду

**Key words:** Chernobyl, dose, population, health effects, environmental impact

**Введение**

Авария на Чернобыльской АЭС была самой тяжелой в истории мировой атомной промышленности. В ночь на 26 апреля 1986 г. энергоблок № 4 Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), расположенной в 130 км к северо-востоку от Киева, был разрушен двумя мощными взрывами в активной зоне реактора. ЧАЭС была оснащена четырьмя реакторами РБМК с графитовым замедлителем, тепловой мощностью 3200 МВт и электрической мощностью 1000 МВт каждый. Взрывы были вызваны грубыми нарушениями операционных процедур персоналом и техническими недостатками в системах безопасности реактора [1]. В результате взрывов произошел выброс высокоактивных фрагментов активной зоны реактора. Раскаленный графит на воздухе воспламенился и горел в течение десяти дней.

В течение этого времени радиоактивные вещества выбрасывались из горящего реактора и разносились ветром при меняющихся погодных условиях по Европе. Наибольшие выпадения пришлось на Белоруссию, Украину и европейскую часть России. За пределы Европы вышло не более 20 % радиоактивных выбросов [2].

В 1986–1987 гг. в аварийных и восстановительных работах на ЧАЭС и в зоне отчуждения вокруг нее принимало участие более 400 тыс. работников (так

называемых ликвидаторов), включая военнослужащих, персонал ЧАЭС, строителей, местную милицию, пожарные службы и др. Позднее количество зарегистрированных ликвидаторов выросло до 600 тыс.

В районах Белоруссии, России и Украины, загрязненных радионуклидами вследствие чернобыльской аварии (выше 37 кБк/м<sup>2</sup> или 1 Ки/км<sup>2</sup> <sup>137</sup>Cs)<sup>1</sup>, проживают около шести миллионов человек. Среди них около 400 тыс. человек проживали на более загрязненных территориях, классифицированных в то время властями СССР как зона жесткого радиационного контроля (выше 555 кБк/м<sup>2</sup> или 15 Ки/км<sup>2</sup> <sup>137</sup>Cs). Из этого населения 115 тыс. человек были эвакуированы в незагрязненные районы весной и летом 1986 года. В последующие годы были переселены еще 220 тыс. человек [3].

Последствия аварии 1986 г. на ЧАЭС широко обсуждались на крупных международных конференциях: в Киеве в 1988 г. [4], по результатам Чернобыльского проекта МАГАТЭ [5] и на конференциях, посвященных десятилетию аварии [6, 7]. Последствия для здоровья были всесторонне проанализированы Научным комитетом ООН по действию атомной ра-

<sup>1</sup> В картировании радиоактивных выпадений <sup>137</sup>Cs был выбран маркером потому, что этот долгоживущий радионуклид относительно легко измерять и он имеет большое радиологическое значение.

Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева  
Консультант НКДАР ООН, Санкт-Петербург.  
E-mail: m.balonov@mail.ru

P.V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene  
UNSCEAR Consultant. Saint-Petersburg, Russia.  
E-mail: m.balonov@mail.ru

диации (НКДАР ООН) в отчетах 1988 и 2000 гг. [3, 8].

В 2003–2005 гг. НКДАР ООН участвовал в работе Чернобыльского форума ООН, имевшего целью как оценку экологических и медицинских последствий аварии за 20 лет, так и выработку рекомендаций правительствам Белоруссии, России и Украины для дальнейших действий по реабилитации пострадавших территорий, оказанию специальной медицинской помощи населению и разработке исследовательских программ [10–12, 19].

В 2005–2008 гг. НКДАР ООН провел дальнейшую оценку последствий Чернобыльской аварии и недавно опубликовал итоговый отчет [9]. В данной статье представлены выводы НКДАР ООН по радиологическим последствиям аварии на ЧАЭС для здоровья и окружающей среды, а также соображения автора об использовании полученных данных для обеспечения радиационной безопасности.

### **Экологические последствия**

**Выбросы и выпадения радионуклидов.** Основные выбросы радионуклидов из четвертого блока Чернобыльской АЭС продолжались в течение десяти дней после взрыва 26 апреля. Они содержали радиоактивные газы, конденсированные аэрозоли и большое количество частиц облученного топлива. Общая активность выброса составила около 14 ЭБк, в том числе 1,8 ЭБк  $^{131}\text{I}$ , 0,085 ЭБк  $^{137}\text{Cs}$ , 0,01 ЭБк  $^{90}\text{Sr}$  и 0,003 ЭБк радионуклидов Рu. Вклад благородных газов составил около 50 % от суммарной активности выброса. Последние оценки выбросов практически совпадают с приведенными в докладе НКДАР ООН 2000 г. [3] за исключением тугоплавких элементов, для которых в настоящее время оценка примерно вдвое ниже [13].

На более чем 200 тыс. квадратных километров европейских территорий выпали соединения  $^{137}\text{Cs}$  с уровнем выше 37 кБк/м<sup>2</sup> [2]. Более 70 % этих территорий находилось в трех наиболее пострадавших странах – Белоруссии, России и Украине. Выпадения были крайне неравномерными, поскольку они усиливались в районах, где шел дождь во время прохождения загрязненных воздушных масс. Большая часть активности радионуклидов стронция и плутония выпала на расстоянии менее 100 км от ЧАЭС из-за больших размеров частиц.

Многие из наиболее значимых радионуклидов уже распались. Выпадения радиоактивных изотопов йода имели большое радиологическое значение сразу после аварии. В настоящее время и в ближайшие десятилетия  $^{137}\text{Cs}$  будет основным фактором внешнего и внутреннего облучения, а следующим по важности будет  $^{90}\text{Sr}$ . В более долгосрочной перспективе (от сотен до тысяч лет) останутся только изотопы Рu и

$^{241}\text{Am}$ , хотя их уровни активности радиологически не значимы.

**Перенос радионуклидов в экосистемах.** В первые месяцы после аварии уровни радионуклидов в сельскохозяйственных продуктах определялись поверхностным загрязнением растительности. В мае–июне 1986 г. выпадение  $^{131}\text{I}$  требовало первоочередного внимания. Радиойод быстро поступал в молоко, приводя к значительным дозам в щитовидной железе у лиц, потребляющих молоко, особенно у детей в Белоруссии, России и Украине. В остальной части Европы повышенные уровни  $^{131}\text{I}$  в молоке наблюдались в некоторых южных районах, где молочный скот уже выпасался на пастбищах.

После стадии поверхностного загрязнения более важным стало поглощение радионуклидов из почвы через корни растений. Наиболее серьезные радиологические проблемы вызывали радионуклиды цезия ( $^{137}\text{Cs}$  и  $^{134}\text{Cs}$ ). Содержание радиоцезия в пищевых продуктах определялось не только уровнями выпадений, но и типом экосистемы и почвы, а также практикой ведения хозяйства. В зоне радиусом в несколько десятков километров образовались высокие уровни  $^{90}\text{Sr}$ , но на больших расстояниях его уровни были низкими. Трансурановые радионуклиды (изотопы Рu и  $^{241}\text{Am}$ ) не вызвали серьезных проблем в сельском хозяйстве как из-за низкого уровня выпадений, так и из-за слабого поступления из почвы в растения.

Как и следовало ожидать, за первые несколько лет произошло существенное снижение переноса радионуклидов в растения и животных в сельском хозяйстве вследствие выветривания, физического распада, миграции радионуклидов в глубинные слои почвы, снижения биодоступности в почве и благодаря контрмерам. Однако в последнее десятилетие отмечалось лишь незначительное дальнейшее снижение, на 3–7 % в год.

В настоящее время концентрации  $^{137}\text{Cs}$  в сельскохозяйственных продуктах, как правило, ниже национальных и международных уровней действий. Однако на некоторых ограниченных территориях с высоким уровнем выпадения радионуклидов (части Гомельской и Могилевской областей Белоруссии и Брянской области России) или с бедными органическими почвами (Житомирская и Ровенская области Украины) все еще может производиться молоко с концентрацией  $^{137}\text{Cs}$ , превышающей национальные уровни действий, 100 Бк/кг. На этих территориях по-прежнему могут быть оправданными контрмеры и экологическая реабилитация.

Содержание  $^{137}\text{Cs}$ , как правило, было гораздо выше в природных экосистемах, чем в сельскохозяйственных, а скорость выведения из лесных экосистем крайне низка. Самые высокие уровни  $^{137}\text{Cs}$  в пище-



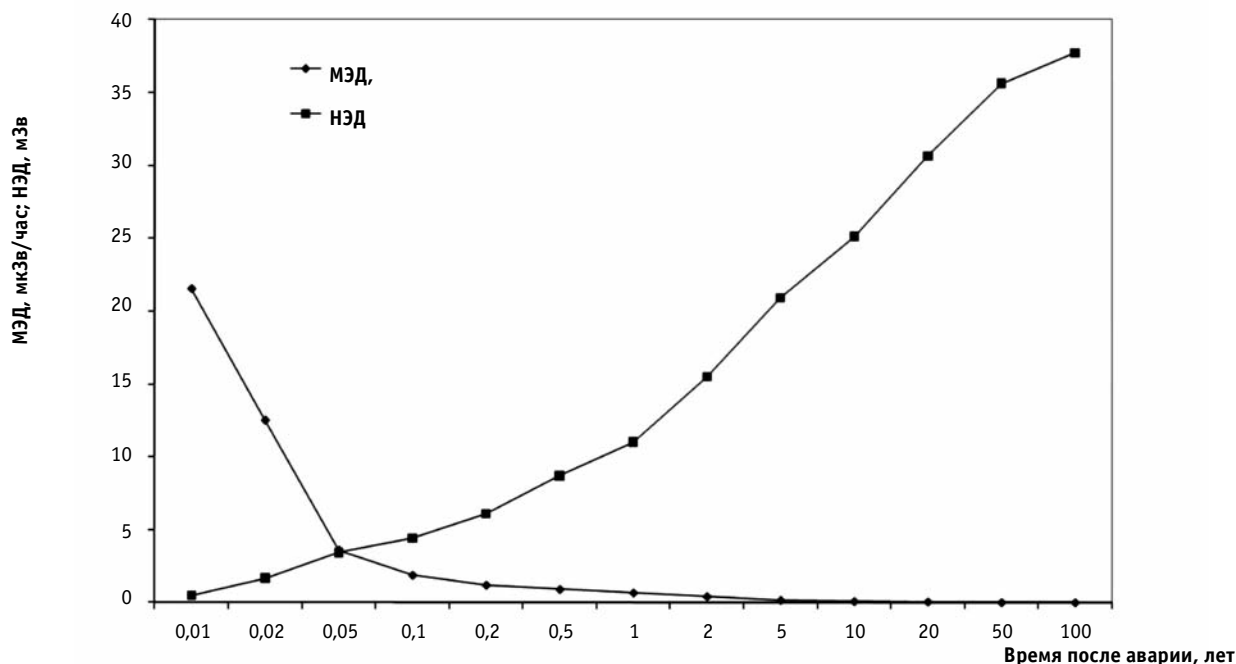


Рис. 1. Зависимость мощности эффективной дозы (МЭД, мкЗв/час) и накопленной эффективной дозы (НЭД, мЗв) внешнего облучения городского населения Брянской области России от времени [20]. Нормировано на плотность выпадений  $^{137}\text{Cs}$  1 МБк/кв. м в 1986 г.

вых продуктах остаются в грибах, ягодах, дичи и мясе северного оленя.

Концентрация радионуклидов в воде рек и озер непосредственно после аварии быстро снизилась и в настоящее время весьма низка в воде, используемой для питья и орошения. Однако уровни радиоцеэзия в воде и рыбе некоторых бессточных озер снижаются медленно. Уровни радиоактивности в морской воде и морской рыбе были намного ниже, чем в пресноводных экосистемах.

Выпадения в населенных пунктах могли первоначально привести к значительной дозе внешнего облучения. Однако радиоактивный распад, ветры, дожди и деятельность человека, включая движение транспорта, мытье и очистку улиц, значительно снизили с 1986 г. как поверхностное загрязнение радиоактивными веществами, так и мощность дозы в воздухе в жилых и рекреационных зонах (см. рис. 1.)

В настоящее время в большинстве населенных пунктов, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате Чернобыльской аварии, мощность дозы в воздухе над твердыми поверхностями возвратилась к фоновому уровню, существовавшему до аварии. Но над целинными участками в садах и парках в некоторых населенных пунктах Белоруссии, России и Украины мощность дозы в воздухе остается повышенной.

**Экологические контрмеры.** Власти СССР ввели разнообразные кратко- и долгосрочные экологические контрмеры в целях смягчения последствий аварии на ЧАЭС. В этих операциях были использованы огромные человеческие, финансовые и научные ресурсы.

Дезактивация населенных пунктов в пострадавших районах СССР в первые годы после аварии позволила снизить дозы внешнего облучения, когда ее проведению предшествовала оценка радиационной обстановки и восстановительных мер. Однако дезактивация и создала проблему захоронения значительного количества образовавшихся низкоактивных отходов, преимущественно верхнего слоя почвы.

В первые несколько недель меры по производству и потреблению молока населением (в том числе запрет потребления свежего молока) могли бы значительно снизить дозы в щитовидной железе от радиоактивного йода. К сожалению, ранние контрмеры в бывшем СССР были своевременно применены лишь в отдельных районах из-за отсутствия информации и рекомендаций, особенно для частных хозяйств. Многие европейские страны изменили свои методы ведения сельского хозяйства и/или изъяли определенные пищевые продукты, особенно свежее молоко, из цепочки поставок. В Польше была оперативно организована йодная профилактика. В целом, эти действия уменьшили дозы в щитовидной

Таблица 1

**Сводка дозовых оценок для основных групп населения, облученных чернобыльскими радиоактивными выпадениями [9]**

Группа населения	Численность, тыс.	Средняя доза в ЩЖ в 1986 г., мГр	Средняя эффективная доза в 1986–2005 гг., мЗв	Коллективная доза в ЩЖ в 1986 г., чел.-Гр	Коллективная эффективная доза в 1986–2005 гг., чел.-Зв
Аварийные работники (1986–1990)	530	—	117	—	61 200
Эвакуированные (1986)	115	490	31	57 000	3 600
Жители зоны жесткого радиационного контроля	216	—	61	—	13 100
Жители загрязненных территорий	6 400	102	9	650 000	58 900
Население Белоруссии, России (19 регионов) и Украины	98 000	16	1,3	1 600 000	125 000
Население других стран Европы	500 000	1.3	0,3	660 000	130 000

железе в европейских странах до незначительных уровней.

За время после аварии власти бывшего СССР осуществили большое количество сельскохозяйственных контрмер. Это помогло уменьшить долгосрочное воздействие долгоживущих радионуклидов, в частности, радиоцезия. В течение первых нескольких лет из потребления были изъяты значительные объемы пищевых продуктов по соображениям высокого содержания в них радиоцезия, особенно в молоке и мясе. Кроме того, производилась обработка пастибищ, а для питания скота поставлялись чистые корма и связующие цезий препараты (так называемая берлинская лазурь), что привело к значительному сокращению дозы внутреннего облучения.

Были также приняты меры по уменьшению облучения от жизни и работы в лесах и использования лесных продуктов. Они включали ограничения на доступ в лес, заготовку дичи, ягод и грибов, сбор дров, а также изменение практики охоты.

Введенные на ранних этапах ограничения на питьевую воду и переход на альтернативные источники снизили дозы внутреннего облучения от водных путей в начальный период. Ограничение потребления пресноводной рыбы из некоторых озер также оказалось эффективным в Скандинавии и Германии. Другие контрмеры по сокращению переноса радионуклидов из почвы в водные системы и далее в организм человека оказались, в общем, неэффективными.

#### **Дозы у облученных групп населения**

В результате аварии на Чернобыльской АЭС облучению подверглись следующие категории населения:

- Спасатели и ликвидаторы, которые работали на ЧАЭС и в зоне отчуждения после аварии.
- Жители, переселенные из отчужденной местности Белоруссии, России и Украины.

- Жители территорий радиоактивных выпадений, которые не были эвакуированы.

За исключением персонала реактора и спасателей, которые находились вблизи разрушенного реактора во время аварии и вскоре после этого, большинство работников и жителей загрязненных территорий получили относительно низкие дозы облучения всего тела, сравнимые с дозами фонового облучения, накопленными за время после аварии на ЧАЭС — табл. 1. Для сравнения: среднемировая эффективная доза от природного радиационного фона составляет 2,4 мЗв в год, а типовая доза от процедуры рентгеновской компьютерной томографии — около 10 мЗв.

По сравнению с докладом НКДАР ООН 2000 г. [3]: (а) оценки доз были обновлены для большего числа ликвидаторов из трех стран — Белоруссии, России и Украины (510 тыс. вместо 380 тыс.), а также представлена новая информация о 20 тыс. ликвидаторов из Латвии, Литвы и Эстонии; (б) оценки дозы в щитовидной железе были обновлены для лиц, эвакуированных из Белоруссии и Украины, а также представлена новая информация для эвакуированных из России; (в) оценка доз в щитовидной железе и эффективных доз была расширена с 5 млн до 100 млн человек из трех указанных стран; и (г) оценки доз в щитовидной железе и эффективных доз были даны для 500 млн жителей других европейских стран.

Наибольшие дозы получили спасатели и персонал ЧАЭС (несколько сотен человек) в первые дни аварии, вплоть до 16 Гр, что было фатальным для некоторых из них. Дозы, полученные ликвидаторами, которые работали в разные периоды в 1986–1990 гг., находятся в диапазоне от менее 10 мЗв до более чем 1000 мЗв, причем около 85 % зарегистрированных доз лежат в диапазоне 20–500 мЗв, со средним значением 117 мЗв.



Рис. 2. Средние по районам дозы в щитовидной железе детей и подростков (в 1986 г.) в Белоруссии, России и Украине [14]

Коллективная эффективная доза у 530 тыс. ликвидаторов — около 60 тыс. чел.-Зв. Однако эта оценка может быть завышена, т.к. при расчетах некоторых зарегистрированных доз были использованы консервативные предположения.

Эффективные дозы у лиц, эвакуированных из чернобыльской зоны весной и летом 1986 года, оценены, в среднем, около 30 мЗв, в основном от внешнего гамма-излучения, с индивидуальными дозами до нескольких сотен мЗв.

Высокие дозы в щитовидной железе среди населения были преимущественно обусловлены потреблением свежего молока с  $^{131}\text{I}$  в первые недели после аварии. На рис. 2 приведены средние дозы в щитовидной железе детей и подростков в 1986 году. Средняя доза в щитовидной железе эвакуированных лиц, по оценкам, составила около 500 мГр (от менее 50 мГр до более 5000 мГр). Для более чем шести миллионов жителей загрязненных районов бывшего СССР, которые не были эвакуированы, средняя доза в щитовидной железе составила около 100 мГр, а около 0,7 % из них имели дозы более 1000 мГр. Средняя доза в щитовидной железе детей дошкольного возраста была в два—четыре раза больше, чем у населения в целом. Для 98 миллионов жителей Белоруссии

и Украины и 19 областей России средняя доза была значительно ниже, около 20 мГр; причем большинство (93 %) получили дозы менее 50 мГр. Средняя доза в щитовидной железе жителей других европейских стран составила 1,3 мГр.

Коллективная доза в щитовидной железе у 98 миллионов жителей бывшего Советского Союза составила около 1600 тыс. чел.-Гр. На уровне страны коллективная доза была самой высокой в Украине, 960 тыс. чел.-Гр, распределенная по населению 51 млн человек. На региональном уровне самая высокая коллективная доза была у населения Гомельской области, около 320 тыс. чел.-Гр, что соответствует средней дозе в щитовидной железе около 200 мГр.

Что касается эффективной дозы (без учета дозы в щитовидной железе), то шесть миллионов жителей загрязненных районов бывшего СССР за период 1986—2005 гг. получили среднюю дозу около 9 мЗв, а у 98 млн людей из трех республик средняя доза составила 1,3 мЗв, треть которой была получена в 1986 году. Это незначительная добавка к дозе от радиационного фона за тот же период (50 мЗв). Однако более 200 тыс. людей, живущих в наиболее загрязненных районах, получили среднюю эффективную дозу более 60 мЗв в течение 20 лет.

Около двух третей «чернобыльской» дозы было получено за счет внешнего облучения, остальное — за счет внутреннего облучения. За 20 лет после аварии было получено около 80 % эффективной дозы, ожидаемой в течение человеческой жизни.

У 500 млн населения других стран Европы средняя эффективная доза, по оценкам, составила 0,3 мЗв за этот же период. Коллективная эффективная доза составляет около 125 тыс. чел.-Зв у совокупного населения Белоруссии, Украины и 19 регионов России и около 130 тыс. чел.-Зв у населения остальной части Европы.

### **Ранние эффекты воздействия на здоровье**

Первоначально на наличие признаков острой лучевой болезни (ОЛБ) были исследованы 237 аварийных работников, и у 134 из них этот диагноз был подтвержден. Из этих 134 больных 28 умерли в течение первых четырех месяцев, несмотря на интенсивное лечение в специализированной клинике, и их смерти были непосредственно связаны с высокими дозами радиации [8].

Наибольший вклад в последствия для здоровья дало внешнее облучение всего тела высокими дозами гамма-излучения и бета-облучение кожи. Внутреннее облучение было второстепенным фактором, а вклад нейтронного излучения был незначительным. Основной причиной смертей в течение первых двух месяцев было фатальное поражение костного мозга внешним облучением всего тела.

Каждый пациент с синдромом ОЛБ III–IV степени, как правило, имел также серьезные радиационные повреждения кожи, что усугубляло его состояние. Дозы в коже превышали дозы в костном мозге в 10–30 раз, и некоторые пациенты с ОЛБ получили дозы в коже до 500 Гр. Радиационные ожоги кожи оказались одной из основных причин, по меньшей мере, 19 случаев смерти. Они значительно увеличивали тяжесть ОЛБ, особенно когда ожоги кожи превышали 50 % площади поверхности тела и приводили к серьезным инфекциям. После 50–60 дней, если кожа не заживала, ряду пациентов была пересажена кожа. Кроме того, у одного пациента была ампутирована нога более чем через 200 дней после аварии, у 15 больных наблюдался желудочно-кишечный синдром, и у восьми была радиационная пневмония.

Не было ни одного случая ОЛБ среди населения: ни среди эвакуированных, ни среди тех, кого не эвакуировали. Это согласуется с оценками уровней облучения, которые дают значения доз во всем теле у населения значительно ниже, чем известные пороги дозы для ОЛБ.

### **Отдаленные последствия для здоровья**

**Лица, перенесшие острую лучевую болезнь.** У 106 больных, перенесших ОЛБ, восстановление кровяной функции произошло в течение нескольких месяцев. Однако восстановление иммунной системы заняло, по меньшей мере, полгода, а полная нормализация — несколько лет. Катаракты, рубцы и язвы остаются важными проблемами для лиц, перенесших ОЛБ. В период с 1990 по 1996 гг. 15 лицам, перенесшим ОЛБ с обширными поражениями кожи, сделали операции. Большинство перенесших ОЛБ имели функциональные сексуальные расстройства до 1996 г., однако в семьях перенесших ОЛБ родились 14 нормальных детей в течение первых пяти лет после аварии.

Последующее состояние и тяжесть повреждений кожи зависят от их тяжести в ранний период. У пациентов, которые имели поражения кожи первой степени, проявились различные уровни ее дегенерации, от легкого сглаживания поверхности до более выраженных изменений. Однако по прошествии длительного времени незначительные изменения исчезли почти полностью. При поражениях третьей и четвертой степени остались участки с рубцами, контрактурами и радиационно-индуцированными язвами. Однако с начала 1990-х годов с язвами в значительной степени удалось справиться методами микрохирургии.

У многих пациентов, перенесших ОЛБ в умеренной или тяжелой форме, в первые годы после аварии развились радиационно-индуцированные катаракты с сильной корреляцией между степенью ОЛБ и распространенностью катаракты.

За период 1987–2006 гг. по различным причинам умерли 19 лиц, перенесших ОЛБ. С течением времени причинная связь облучения и смерти становится все менее ясной.

Последующие наблюдения перенесших ОЛБ показывают, что пациенты оправились от первоначальной депрессии гемопоеза, но у многих остались значительные местные повреждения кожи и хрусталика глаза. Наблюдается рост гематологических злокачественных новообразований. Учащение других заболеваний, вероятно, вызвано, главным образом, старением и другими факторами, не связанными с воздействием радиации.

**Рак щитовидной железы.** Через несколько лет после чернобыльской аварии среди детей и подростков (на 1986 г.) Белоруссии, Украины и четырех областей России с наибольшими уровнями радиоактивных выпадений произошло существенное увеличение заболеваемости раком щитовидной железы. В период между 1991 и 2005 гг. среди тех, кому было менее 14 лет в 1986 г, зарегистрировано 5127 случаев

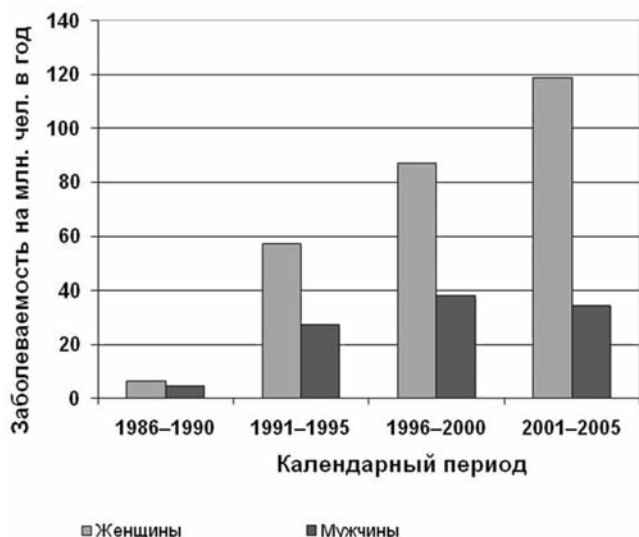


Рис. 3. Заболеваемость раком щитовидной железы в Белоруссии среди детей и подростков (возраст до 18 лет в 1986 г.) [15]

рака щитовидной железы, а у тех, кому было менее 18 лет – 6848 случаев [15]. Существенная доля этих случаев была вызвана внутренним облучением щитовидной железы инкорпорированным радиоактивным йодом.

Увеличение заболеваемости раком щитовидной железы среди детей и подростков стало проявляться через пять лет после аварии и сохраняется до настоящего времени – рис. 3. Фоновая заболеваемость раком щитовидной железы среди детей в возрасте до десяти лет составляет примерно от двух до четырех случаев на 1 млн в год. Было оценено, что 60 % случаев заболевания в Белоруссии и 30 % случаев в Украине среди лиц, которые были детьми или подростками во время аварии, может быть связано с облучением [21]. Остальной рост заболеваемости обусловлен усиленным поиском, улучшением диагностической техники и другими нерадиологическими причинами.

Рост заболеваемости был подтвержден в нескольких аналитических исследованиях типа «случай–контроль» и когортных, которые показали достоверную связь между заболеваемостью раком щитовидной железы и индивидуальными дозами в ней от радиоактивного йода, выброшенного во время аварии. Пока нет убедительных доказательств увеличения заболеваемости среди тех, кто подвергся облучению, будучи взрослыми.

В недавних исследованиях получены свидетельства того, что дефицит йода мог повлиять на риск заболевания раком щитовидной железы в результате воздействия радиоактивных изотопов йода [16].

**Лейкозы и солидные раки.** Учитывая уровень облучения, вполне вероятно, что исследования населения не смогут статистически достоверно выявить риск лейкозов, вызванных облучением, в то время как у ликвидаторов, подвергшихся более значительному облучению, увеличение заболеваемости может быть обнаружено. Последние исследования показывают двукратное увеличение числа случаев лейкозов в период между 1986 и 1996 гг. у российских ликвидаторов, подвергшихся воздействию внешнего облучения более 150 мГр [17]. Поскольку риск возникновения радиационно-индуцированных лейкозов уменьшается спустя несколько десятилетий после облучения, его вклад в заболеваемость и смертность, вероятно, со временем уменьшится.

Было проведено много постчернобыльских исследований заболеваемости лейкозами и раком среди населения загрязненных территорий трех стран. Пока нет убедительных доказательств того, что заболеваемость лейкозами или раком (кроме рака щитовидной железы) возросла у детей, у облученных внутриутробно или у взрослых жителей. Однако, поскольку для большинства солидных раков минимальный латентный период составляет порядка десяти лет, возможно, слишком рано оценивать полные последствия аварии для здоровья.

**Катаракта.** У некоторых лиц, перенесших ОЛБ вследствие воздействия высоких доз радиации, развились клинически значимые катаракты. Кроме того, недавно завершившееся украинско-американское чернобыльское офтальмологическое исследование [18] показало, что возникновение непрозрачности хрусталика у ликвидаторов зависит от полученной дозы. Основным выводом заключается в том, что данные этого исследования несовместимы с порогом зависимости «доза–эффект» более 0,7 Гр и что нижняя оценка порога близка к современному пределу дозы для хрусталика глаза (150 мЗв), хотя это следует еще проверить с учетом неопределенности в дозиметрии.

Следует отметить, что основные выводы в [18] относятся к субклиническим катарактам: 96 % наблюдаемых случаев имели I степень непрозрачности. Еще предстоит выяснить, переходит ли со временем эта непрозрачность, связанная с облучением, в более серьезную катаракту, нарушающую зрительную функцию.

**Заболевания сердечно-сосудистой системы.** В последнее время среди российских ликвидаторов наблюдается некоторый рост заболеваемости и смертности, вызванный болезнями сердечно-сосудистой системы [17]. Эти данные следует интерпретировать с особой осторожностью ввиду возможного косвенного влияния сопутствующих факторов, таких как

стресс и образ жизни (курение, употребление алкоголя и т. п.).

**Аутоиммунный тиреоидит.** Связь аутоиммунного тиреоидита с облучением неоднозначна. Было проведено лишь небольшое число масштабных исследований, в которых рассматривалась связь между аутоиммунным тиреоидитом и радиационным воздействием в результате чернобыльской аварии. Результаты самого масштабного исследования [22] не смогли дать убедительных свидетельств связи между дозой на щитовидную железу и заболеванием аутоиммунным тиреоидитом. Это согласуется с результатами исследований среди других групп населения, подвергшихся облучению.

### Теоретические прогнозы

Чтобы помочь в принятии решений по управлению ресурсами в области здравоохранения, различные группы исследователей предпринимали попытки прогнозировать последствия для здоровья населения, подвергшегося облучению, применяя модели радиационного риска к оценкам полученных населением доз.

Основным источником данных для моделирования заболеваемости радиогенным раком остаются детальные исследования долгосрочных последствий для здоровья людей, переживших атомные бомбардировки в Японии. Однако применение этих данных к группам населения, подвергшимся облучению в результате чернобыльской аварии, требует введения ряда допущений. В частности, надо решить проблему переноса риска между группами людей с различной демографией, этническим происхождением и фоновой частотой заболеваний, а также переноса результатов с больших доз излучения на хронические дозы с уровнями, сравнимыми с естественным фоном, при которых повышения частоты этих заболеваний по существу не наблюдалось.

Интерпретация прогнозов радиационного риска и информирование о них связаны с определенными трудностями адекватной передачи присущих им ограничений общественности и властям. По этой причине, а также из-за неприемлемого уровня неопределенности таких прогнозов НКДАР ООН решил не использовать модели для прогнозирования результатов воздействия излучения с низкими дозами на группы населения в абсолютных числах.

### Новые знания и практические уроки

Четверть века изучения медицинских и экологических последствий чернобыльской аварии принесли большое количество новых научных знаний и практического опыта. Среди многих находок выде-

лим следующие, имеющие первостепенное значение для совершенствования аварийной готовности и реагирования:

- важность  $^{131}\text{I}$  в цепи «пастбище—корова—молоко—человек» как пути облучения щитовидной железы в высоких дозах;
- доказанность того, что  $^{131}\text{I}$  вызывает рак щитовидной железы у детей с неожиданно коротким латентным периодом;
- значение радиационных ожогов кожи для излечения аварийных работников;
- неожиданно высокая радиочувствительность хрусталика глаза в отношении индукции катаракты;
- необходимость принятия срочных и даже превентивных контрмер при тяжелых авариях, в том числе мер по защите щитовидной железы у детей и подростков;
- важная роль типа почвы в переносе радиоцезия в пищевые продукты;
- значимость вклада грибов и другой природной пищи во внутреннее облучение;
- высокая эффективность экологических, в том числе сельскохозяйственных контрмер.

Многие из этих уроков уже вошли в международные стандарты безопасности и руководства по аварийной готовности и реагированию [23, 24 и др.]. В 2011 г. они были широко использованы при реагировании на тяжелую аварию на АЭС «Фукусима-Даичи» в Японии [25].

### Выводы

Из доклада НКДАР ООН 2008 г. [9], основанного на более чем двадцати годах исследований радиологических последствий Чернобыльской аварии, можно сделать следующий вывод. Хотя лица, подвергшиеся облучению радиоактивным йодом в детском или подростковом возрасте, и ликвидаторы, получившие высокие дозы, имеют повышенный риск возникновения радиогенных медицинских эффектов, большинству населения не следует жить в страхе перед серьезными последствиями для здоровья.

Большинство населения подверглось облучению низким уровнем, сравнимым с естественными фоновыми, и облучение продолжает снижаться по мере распада радионуклидов и их рассеяния в окружающей среде. Это верно для населения трех стран, наиболее пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС: Белоруссии, России и Украины и, тем более, для населения других европейских стран.

Хотя международный консенсус в понимании масштабов чернобыльской аварии и ее медицинских и экологических последствий достигнут, исследования принесли большое количество новых научных

знаний и практического опыта. Ряд находок и уроков аварии имеют первостепенное значение для совершенствования аварийной готовности и реагирования во всем мире.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Международная консультативная группа по ядерной безопасности. Чернобыльская авария: дополнение к INSAG-1. Серия безопасности № 75-INSAG-7. – Вена: МАГАТЭ, 1993.
2. *Де Корт М., Дюбуа Г., Фридман Ш.Д. и соавт.* Атлас загрязнения Европы цезием после чернобыльской аварии. Люксембург, Европейская Комиссия. Report EUR 16733, 1998.
3. Научный комитет ООН по действию атомной радиации. Источники и эффекты ионизирующей радиации. Отчет за 2000 год с приложениями. Пер. с англ. под ред. *Ю.С. Рябухина и С.П. Ярмоненко.* – М.: РАДЭКОМ, 2001.
4. Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной станции. Под ред. *А.Е. Романенко.* – Киев: Здоровья, 1989.
5. Международный консультативный комитет. Международный чернобыльский проект. Технический доклад «Оценка радиологических последствий и защитных мер». – Вена: МАГАТЭ, 1992.
6. The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. Ed. by *Karaoglou A., Desmet G., Kelly G.N., Menzel H.G.* Luxembourg, European Commission. Report EUR 16544 EN, 1996.
7. International Atomic Energy Agency. One Decade after Chernobyl: Summing up the Consequences of the Accident. – Vienna: IAEA, 1996.
8. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation (1988 Report to the General Assembly, with Annexes). Annexes D and G. – New York: United Nations, 1988.
9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation (2008 Report to the General Assembly, v. II with Annexes). Annexes D and E. – New York: United Nations, 2011.
10. Международное агентство по атомной энергии. Экологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС и их преодоление: Двадцатилетний опыт. – Вена: МАГАТЭ, 2006.
11. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения. – Женева: ВОЗ, 2006.
12. International Atomic Energy Agency. Chernobyl: Looking Back to go Forward. – Vienna: IAEA, 2008.
13. *Kashparov V.A., Lundin S.M., Zvarich S.I. et al.* Territorial contamination with the radionuclides representing the fuel component of chernobyl fallout. // *Sci. Total Environ.*, 2003, **317**, No.1, P. 105–119.
14. Среднерайонные дозы облучения щитовидной железы у детей и подростков (на момент аварии на Чернобыльской АЭС) в Белоруссии, России и Украине. // *Радиация и риск*, 2006, **15**, №3–4, С. 86–87.
15. *Иванов В.И., Кенигсберг Я.Э., Тронько Н.Д.* Сообщение для Секретариата НКДАР ООН, 2006.
16. *Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al.* Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, **97**, No.10, P. 724–732.
17. *Ivanov V.K., Tsyb A.F., Ivanov S.I. et al.* Medical Radiological Consequences of the Chernobyl Catastrophe in Russia. Estimation of Radiation Risks. – St. Petersburg: Nauka, 2004.
18. *Worgul B.V., Kundiyeu Yu.I., Sergiyenko N.M. et al.* Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. // *Radiat. Res.*, 2007, **167**, No.2, P. 233–243.
19. Наследие Чернобыля: Медицинские, экологические и социально-экономические последствия и рекомендации правительствам Белоруссии, Российской Федерации и Украины. Чернобыльский Форум: 2003–2005. Вена, МАГАТЭ, 2006.
20. *Golikov V.Yu., Balonov M.I., Jacob P.* External exposure of the population living in areas of Russia contaminated due to the Chernobyl Accident. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2002, **41**, P. 185–193.
21. *Jacob P., Bogdanova T.I., Buglova E. et al.* Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident. // *J. Radiol. Prot.*, 2006, **26**, No.1, P. 51–67.
22. *Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A. et al.* Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine-131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000). // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, **91**, No. 11, P. 4344–4351.
23. Международное агентство по атомной энергии. Готовность и реагирование в случае ядерной и радиационной аварийной ситуации. Серия изданий по безопасности № GS-R-2. – Вена: МАГАТЭ, 2004.
24. International Atomic Energy Agency. Criteria for Use in Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. General Safety Guide No. GSG-2: – Vienna: IAEA, 2011.
25. *Wakeford R.* And now, Fukushima. // *J. Radiol. Prot.*, 2011, **31**, P. 167–176.

Поступила: 04.08.2011

Принята к публикации: 14.09.2011

**А.Ю. Бушманов<sup>1</sup>, Н.М. Надежина<sup>1</sup>, И.А. Галстян<sup>1</sup>, Д. Джикия<sup>2</sup>,  
С.В. Филин<sup>3</sup>, В.В. Филиппов<sup>3</sup>, В.Ю. Нугис<sup>1</sup>, И.А. Гусев<sup>4</sup>, Е.Д. Клещенко<sup>1</sup>,  
А.С. Жданов<sup>1</sup>**

### **СОЧЕТАННАЯ ФОРМА ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

**A.Yu. Bushmanov<sup>1</sup>, N.M. Nadejina<sup>1</sup>, I.A. Galstyan<sup>1</sup>, D. Jikia<sup>2</sup>, S.V. Filin<sup>1</sup>,  
V.V. Filippov<sup>3</sup>, V.Yu. Nugis<sup>1</sup>, I.A. Gusev<sup>4</sup>, E.D. Kleschenko<sup>1</sup>, A.S. Jdanov<sup>1</sup>**

### **Combined Form of Acute Radiation Syndrome (Case History)**

#### РЕФЕРАТ

**Цель:** Представить информацию о радиационном инциденте в Грузии, когда в результате случайного контакта с источником ионизирующего излучения пострадали три жителя горного села, а также о лечении одного из них в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

**Материал и методы:** Использованы данные ретроспективной дозиметрии и материалы наблюдения одного из пострадавших в клиническом отделе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

**Результаты:** Проведена оценка доз внешнего крайне неравномерного облучения одного из пострадавших тормозными фотонами. Локальная доза облучения составила до 37 Гр, доза на все тело – 2–4 Гр. Описана проведенная терапия и рассмотрены причины ее неэффективности.

**Выводы:** 1. Расширение контактов населения с источниками ионизирующего излучения диктует необходимость ознакомления врачей амбулаторно-поликлинического звена с особенностями клинических проявлений острых лучевых поражений. 2. Развитие острых лучевых поражений у лиц, нередкоотягощенных серьезными соматическими заболеваниями при первоначальной неясности генеза выявленных изменений, может в дальнейшем требовать изменения тактики лечения и серьезно утяжелять прогноз. 3. При обширных и глубоких лучевых поражениях, сопровождающихся тяжелым поражением нижележащих структур и жизненно важных внутренних органов, локализованных в анатомических областях, не подлежащих ампутации, при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии у больного, хирургическое закрытие кожного дефекта полнослойным лоскутом с осевым кровоснабжением, способным восстановить трофику пораженных тканей, становится очень сложной проблемой.

**Ключевые слова:** радиационная авария, острая лучевая болезнь, местные лучевые поражения

#### ABSTRACT

**Purpose:** To present the information on radiation incident in Georgia when as a result of occasional contact to ionizing radiation source 3 residents of mountain village were exposed, as well as on medical follow-up of one of these patients in Burnazyan FMBC clinic.

**Material and methods:** The data of retrospective dosimetry and materials of treatment of one of patients of clinical department of Burnazyan FMBC are used.

**Results:** The estimation of doses of an external heterogeneous radiation exposure of one of victims was done. The local radiation dose was about 37 Gy, and whole body dose was 2–4 Gy. The applied therapy is described and the reasons of its inefficiency are considered.

**Conclusions:** 1. Increase of amount of occasional contacts of the population to ionizing radiation sources dictates the necessity of acquaintance of medical doctors with clinical features of acute radiation injuries. 2. The development of acute radiation injuries in patients who have serious somatic diseases can demand the change of treatment tactics and seriously aggravates the prognosis. 3. In case of extensive and deep radiation injuries accompanied by a destruction of underlying bone structures and the vital internal organs localized in the anatomic areas which are not subject to amputation and in the presence of a severe concurrent somatic pathology, the surgical grafting with the axial blood supply capable to restore the tissue damage becomes very serious problem.

**Key words:** radiation accident, acute radiation syndrome, acute local radiation injury

#### **Введение**

Изменение структуры встречающихся острых лучевых поражений за счет увеличения доли местных лучевых поражений (МЛП), а также учащение случайных контактов населения с источниками ионизирующего излучения, наблюдаемые в последние десятилетия, заставляют обратить внимание на особенности диагностики, расследования и лечения МЛП при радиационных авариях вне предприятий атомной промышленности и отраслей. Примером подобной ситуации является радиационный инцидент в Лиа (Грузия) в 2001 г.

тилетия, заставляют обратить внимание на особенности диагностики, расследования и лечения МЛП при радиационных авариях вне предприятий атомной промышленности и отраслей. Примером подобной ситуации является радиационный инцидент в Лиа (Грузия) в 2001 г.

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: igoalstyan@rambler.ru

<sup>2</sup> Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

<sup>3</sup> Российский научный центр хирургии им. Акад. Б.В. Петровского, Москва

<sup>4</sup> Международное агентство по атомной энергии, Вена, Австрия.

<sup>1</sup> Burnazyan Federal Medical Biophysic Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: igoalstyan@rambler.ru

<sup>2</sup> Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup> B.V. Pokrovsky Russian Surgery Research Centre, Moscow, Russia

<sup>4</sup> International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria



Расследование инцидента, проведенное грузинскими специалистами, позволило воссоздать ситуацию контакта трех пострадавших с источниками ионизирующего излучения.

### Общее описание радиационного инцидента

2 декабря 2001 г. трое жителей села Лиа (Грузия, 320 км западнее Тбилиси), направились за дровами на грузовике. Во второй половине дня (18 часов) в лесу на 45–50 км восточнее села на дороге они обнаружили два тяжелых (8–10 кг) металлических контейнера цилиндрической формы, размером 10×15 см (рис. 1, 2), вокруг которых в радиусе 1 м отсутствовал снег. Над контейнерами было облако пара.

Один из лесорубов взял в руки цилиндр и сразу же его выпустил, обжегшись. Поскольку лесорубы планировали провести ночь в лесу и с утра вновь заняться сбором дров, они взяли найденные контейнеры с собой в качестве «персональных обогревателей», подвесив цилиндры на проволоке, прикрепив их к палкам и перекинув через плечо. Манипуляции с обвязыванием контейнеров проволокой длились около двух минут. Два лесоруба несли обвязанные проволокой контейнер по очереди, на спине 5–6 км, приблизительно 3,5–4 часа. Спустя это время сперва у одного, потом и у второго начались тошнота и многократная рвота, появились головокружение, головная боль. Они сделали вынужденный привал возле больших камней. В течение ночи лесорубы сидели или лежали около костра. За спинами у них на расстоянии 1 м находились источники тепла. Двое в течение 1–1,5 часов прижимались спинами к контейнерам. Рвота была сильной и, со слов пострадавших, длилась всю ночь (кратность свыше 25). Домой лесорубы вернулись около 17 часов следующего дня.

На второй день после облучения у одного из пострадавших отмечались высыпания «аллергического типа» по всему телу. Через одну неделю у пострадав-

шего, который брал контейнеры в руки, появилась гиперемия и отек пальцев правой кисти. Через три-четыре дня наступило сухое шелушение. На 14-ый день у двух пострадавших появились ощущения жжения и зуда в области спины. На 21-ый день все трое были госпитализированы в местную больницу, через сутки с подозрением на острую лучевую болезнь (ОЛБ) были переведены в Институт гематологии и трансфузиологии г. Тбилиси.

На 81-ый день после облучения (21.02.2002) один из больных с местными лучевыми поражениями тяжелой степени был переведен для лечения в Москву в клинический отдел ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, второй – в госпиталь Перси (Франция).

### Лечение пострадавшего в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Больной Д., 46 лет, сельский житель, по профессии каменотес, поступил в клинику ФМБЦ на 81-ые сутки после радиационного инцидента, в котором он участвовал с двумя другими жителями деревни 02.12.2001 г. Имел место контакт с радиационным источником электрического тока РИТ-90 мощностью 35 ККи. При опросе больной рассказал, что в течение нескольких часов нес источник, прикрепленный на длинной проволоке к палке, которая лежала у него на левом плече. Источник перемещался, приближаясь периодически к спине, так что пострадавший чувствовал от него тепло через кожаную куртку и свитер. Не меняя плеча, больной держал палку то правой, то левой рукой, что обусловило два эпицентра местных лучевых поражений ткани левой половины спины в виде восьмерки с расстоянием между зонами максимумов 27 см.

При поступлении пострадавший предъявлял жалобы на слабость, подъемы температуры по вечерам, боли в области язв на спине.



Рис. 1. Внешний вид найденных контейнеров

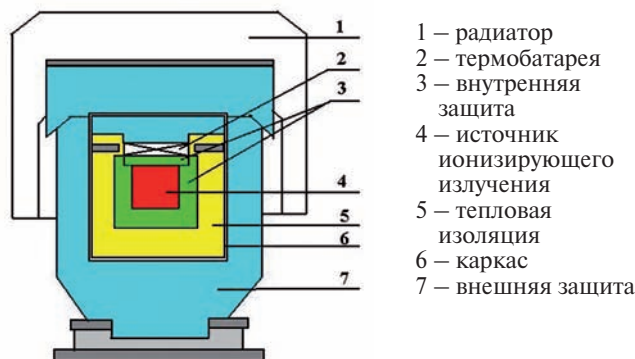


Рис. 2. Радиоизотопный термоэлектрический генератор «РИТ-90»



Рис. 3. Вид местного лучевого поражения на 51-ые сутки после радиационного воздействия

Объективно: состояние средней тяжести. Больной бледный, пониженного питания. При выраженной гиперпигментации и атрофии кожи левой и правой половины спины на левой половине расположены язвенные дефекты в виде «восьмерки» (диаметром 10 и 3 см) (рис. 3). Язвы покрыты густым слоем фибрина со скудным отделяемым. При аускультации дыхательные шумы проводятся во все отделы легких при глубоком дыхании, однако больной дышит поверхностно из-за болевых ощущений в грудной клетке. Область сердца не изменена, тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 98 в мин, АД на момент поступления 110/70 мм. рт. ст.

Первичный цитогенетический анализ был произведен в Грузии проф. А. Зедгенидзе через 21 день после инцидента. Средняя поглощенная доза равнялась 2,8 Гр. При этом доза на наиболее облученную часть тела составила 5,4 и 4,9 Гр (при использовании методов Dolphin и Qdr соответственно) [1]. По результатам цитогенетического исследования костного мозга из грудины и правой подвздошной кости, проведенного в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна — 1,6 Гр and 3,3 Гр, соответственно. Расчетная доза ло-

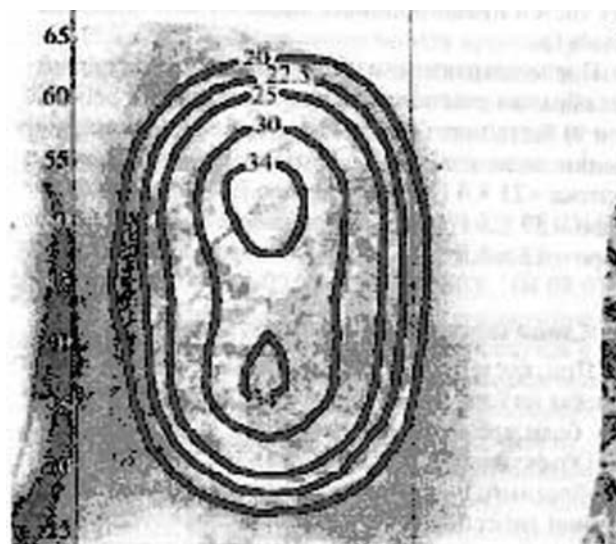


Рис. 4. Распределение поглощенной дозы на поверхности спины, полученное на антропоморфном гетерогенном фантоме, облученном в течение 63 минут

кального облучения на левую половину спины 25–35 Гр. Общая доза облучения, по результатам цитогенетического исследования культуры лимфоцитов периферической крови — 2 Гр.

Предположительные дозы облучения, по данным клинической картины лучевых поражений, приведены в табл. 1.

Расчет поглощенных доз в теле пострадавшего проводили и с использованием геометрической модели тела стандартного человека в виде гетерогенного антропоморфного фантома [2] (рис. 4).

В результате проведенного обследования, на основании данных анамнеза и анализа условий облучения, выраженности первичной реакции (головокружение, тошнота, рвота через два часа после начала контакта с источником), данных о длительности латентного периода для МЛП тканей спины (10–12 дней), динамике лейкоцитов и нейтрофилов (агранулоцитоз продолжался до 30-х суток с учетом введения нейпогена с 24–28 суток (рис. 5), анамнестических данных о гиперемии кожи ладоней с последующим сухим шелушением на 22–23 сутки (рис. 6), клинической картины кожных изменений в области спины, данных цитогенетических исследований, а также восстановле-

Таблица 1

**Предположительные дозы облучения, по данным клинической картины лучевых поражений**

Клинический симптом или синдром	Предполагаемая доза облучения, Гр
Повторная рвота через 2 часа после контакта с источником излучения	2–4 на все тело
Преходящая цитопения на 3–4 неделе	2–4 на все тело
Длительность латентного периода развития лучевого ожога 10–12 дней	Более 20 локально
Участки первичного некроза тканей	Более 35 локально
Остеопороз ребер	Более 10 (при фракционированном облучении) локально
Остеонекроз ребер	15–20 локально
Локальный фиброз легочной ткани	Более 20 локально

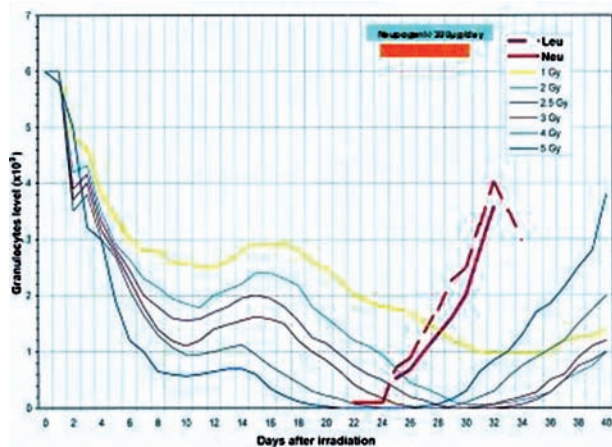


Рис. 5. Динамика показателей лейкоцитов после введения нейпогена в течение 40 дней после облучения по сравнению со стандартными кривыми (1–5 Гр) [3]



Рис. 6. Эритема ладоней (28-ой день после облучения)



Рис. 7. Рентгенограмма легких: инфильтративные очаги, кальцинаты в корнях легких

ния поглощенных доз с использованием антропоморфного гетерогенного фантома, установлен диагноз: ОЛБ тяжелой степени от крайне неравномерного воздействия тормозного излучения от закрытого источника бета-излучения (стронций-90): костномозговой синдром средней степени тяжести, острые МЛП задней поверхности грудной клетки крайне тяжелой степени (IV) – 5 %, тяжелой и средней степени – 10 % и обеих кистей легкой степени (I) – 2 %.

В связи с выявлением в промывных водах при санационной бронхоскопии микобактерий туберкулеза у больного был диагностирован активный туберкулез легких (рис. 7), и оперативное лечение МЛП было отложено. Параллельно с консервативным лечением МЛП сорбирующими, непрлипающими и антисептическими повязками наряду с внутривенным введением сосудистых препаратов, средств, снижающих кислородное голодание в тканях, проводилось противотуберкулезное лечение.

После 2,5 месяцев комплексной противотуберкулезной терапии отмечалась положительная динамика: регресс очагов в легких, уменьшение выраженности интоксикации, больной прибавил в весе, уменьшились анемия, лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг нейтрофилов.

Через три месяца после поступления в клинику (через шесть месяцев после облучения) произведена первая операция: некрэктомия лучевых язв и закрытие свободным расщепленным дерматомным аутолоскутом, взятым с передней поверхности левого бедра.

Однако в послеоперационный период лоскуты кожи не прижились, дно раны представляло собой частично некротизированные ткани с единичными очагами вялых грануляций. Швы в верхних и нижних углах раны разошлись, увеличилось количество отделяемого, из раны высевався патогенный стафилококк, диаметр раны расширился до 16–20 см. Учитывая болезненность обработки раны и наличие выраженной наркотической зависимости, решено было придерживаться тактики хирургического очищения раны, под наркозом с вакуумными повязками и антибиотическими препаратами с учетом чувствительности стафилококка. Однако пациент плохо переносил вакуумные повязки, и дно раны быстро покрывалось фибрином.

Последовательно было выполнено пять некрэктомий. К десятому месяцу после облучения в верхнемедиальном и латеральном краях раны при условии строгого режима вакуумных повязок появились более живые грануляции. Были произведены повторные некрэктомии и пересадка аутолоскутов на участки с грануляциями. Рана очистилась от фибрина, уменьшилась ее глубина. Через месяц практически произошла эпителизация около 70 % поверхности, кроме центральной части и нижнемедиального края.

Еще через месяц произведена некрэктомия неэпителизированных участков и пластика двумя свободными





Рис. 8. Вид поздней лучевой язвы спустя год после облучения



Рис. 9. Вид поздней лучевой язвы спустя два года и четыре месяца после облучения

облучения). В области открытой раневой поверхности отмечалось обильное гнойное отделяемое, продолжалось углубление вторичного некроза мышц, ребер, костной ткани лопаток и позвонков (рис. 9). В повторных посевах из раны выявлялась разнообразная полирезистентная нозокомиальная флора, особенно часто – синегнойная палочка. Посевы крови до 27.04.04 оставались стерильными. 23.04.04 состояние больного резко ухудшилось: появилась высокая лихорадка, признаки дыхательной недостаточности (тахипноэ до 80 в мин.), значительной интоксикации, артериальная гипотония. При рентгенографии легких диагностирована правосторонняя прикорневая пневмония. На фоне массивной антибиотической терапии нарастали признаки полиорганной недостаточности (дыхательной, почечно-печеночной, сердечно-сосудистой, раневого истощения) и интоксикации. 12.05.04 был отмечен подъем температуры до 39°C с ознобом. 13.05.04 АД снизилось до 40/20 мм рт. ст. Состояние было расценено как септический шок, проводилась массивная антибактериальная и инфузионная терапия, вводились вазопрессоры. Позднее присоединилась острая почечная недостаточность в виде олигоанурии, резистентной к проводимой терапии. На фоне прогрессивного ухудшения состояния больного 13.05.04 в 22.55 констатирована смерть вследствие фибрилляции желудочков, остановки сердца.

### Выводы

Расширение контактов населения с источниками ионизирующего излучения диктует необходимость ознакомления врачей амбулаторно-поликлинического звена с особенностями клинических проявлений острых лучевых поражений.

Развитие острых лучевых поражений у лиц из населения, нередко отягощенных серьезными соматическими заболеваниями при первоначальной не-

ясности генеза выявленных изменений, может в дальнейшем требовать изменения тактики лечения и серьезно утяжелять прогноз.

При обширных и глубоких лучевых поражениях, сопровождающихся тяжелым поражением нижележащих структур и жизненно важных внутренних органов, локализованных в анатомических областях, не подлежащих ампутации, при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии у больного, хирургическое закрытие кожного дефекта полнослойным лоскутом с осевым кровоснабжением, способным восстановить трофику пораженных тканей, становится очень сложной проблемой. Укрытие собственными тканями является невозможным, прежде всего, из-за невозможности получения лоскута необходимой площади. Остающийся открытым кожный дефект является воротами для инфекции с дальнейшей ее генерализацией и гибелью больного. Возможно, что решением проблемы в этом случае может быть использование различных коллагеновых пленок или искусственной кожи, которые механически закроют дефект, однако невозможность восстановления трофики в области пораженных тканей оставляет прогноз крайне неблагоприятным.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis for Dose Assessment. – Vienna: IAEA, Technical Reports Series, 1986, No. 260, 69 pp.
2. Cristy M., Eckerman K.F. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal; photon sources. I. Methods. // ORNL Report National Laboratory, 1987.
3. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. и соавт. Острые эффекты облучения человека. – М.: ЦНИИатоминформ, 1986, 79 с.

Поступила: 16.03.2011

Принята к публикации: 14.09.2011

**А.П. Шинкаркина<sup>1</sup>, А.Ю. Абросимов<sup>1</sup>, Е.Ф. Лушников<sup>1</sup>, М.В. Конова<sup>1</sup>,  
Н.С. Петухова<sup>1</sup>, В.Ф. Степаненко<sup>1</sup>, Д.А. Томас<sup>2</sup>, А.Ф. Цыб<sup>1</sup>**

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРОЕКТ “ЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ БАНК ТКАНЕЙ”:  
РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАДИАЦИОННО-  
ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**A.P. Shinkarkina<sup>1</sup>, A.Ju. Abrosomov<sup>1</sup>, E.F. Lushnikov<sup>1</sup>, M.V. Konova<sup>1</sup>,  
N.S. Petuchova<sup>1</sup>, V.F. Stepanenko<sup>1</sup>, G.A. Thomas<sup>2</sup>, A.F. Tsyb<sup>1</sup>**

**The International Project “Chernobyl Tissue Bank”: the Results and the  
Prospects of Thyroid Radiation-Induced Pathology Study**

РЕФЕРАТ

Одним из медицинских последствий чернобыльской аварии, с момента которой прошло уже 25 лет, является увеличение заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) людей, пострадавших от радиоактивных осадков в детском и подростковом возрасте. Для изучения молекулярных механизмов постчернобыльских раков щитовидной железы был создан Чернобыльский банк ткани (ЧБТ). В настоящее время проект ЧБТ поддерживается правительствами России и Украины и совместно финансируется Европейской комиссией, Национальным институтом рака США и Мемориальным фондом Сасакава (Япония). Банк предоставляет аликваты РНК и ДНК, экстрагированные из биологического материала пациентов с известной этиологией заболевания – облучением радиоактивным йодом в детском и подростковом возрасте, обеспечивая базу для проведения исследовательских проектов в Европе, США и Японии ([www.chernobyltissuebank.com](http://www.chernobyltissuebank.com)).

Приведены результаты исследований, посвященных изучению морфологии и молекулярной биологии рака ЩЖ, с использованием материалов ЧБТ. Хотя основным типом постчернобыльского рака является папиллярная карцинома, в последнее время наметилась тенденция к увеличению частоты фолликулярных раков в данной когорте. К настоящему времени не обнаружены молекулярные маркеры радиационного канцерогенеза рака ЩЖ, и предполагается, что, скорее всего, молекулярная биология папиллярного рака связана с возрастом пациента на момент диагноза или продолжительностью латентного периода и не зависит от этиологии. Ожидается, что проведение исследований в подобранных по возрасту группах пациентов позволит отличить радиационно-специфические эффекты биологии опухоли и генетическую предрасположенность от эффектов, связанных с влиянием возраста.

**Ключевые слова:** Чернобыль, банк тканей, рак щитовидной железы, морфология, молекулярная биология

ABSTRACT

Chernobyl accident, the worst technological catastrophe involving massive radiation release into the environment, was passed the 25th anniversary. Its major internationally recognized health consequence is thyroid cancer among the individuals affected by radioiodine at early ages. The largest in the world and unique series of radiation-induced thyroid malignancies has been a subject of investigations in many different aspects of sciences for decades. The Chernobyl Tissue Bank (CTB: [www.chernobyltissuebank.com](http://www.chernobyltissuebank.com)) was established to bolster the studies of the molecular mechanisms of post Chernobyl thyroid cancer. The project is currently supported by the governments of Russia and Ukraine and is co-financed by the European Commission, the National Cancer Institute USA and Sasakawa Memorial Health Foundation, Japan. The Bank provides aliquots of RNA and DNA extracted from biological material of patients with a known etiology of the disease – exposure to radioactive iodine in childhood and adolescence, providing a base for research projects in Europe, USA and Japan. These studies showed that the main type of post-Chernobyl cancer is the papillary thyroid carcinoma. During recent years there has been a tendency to the increase in follicular cancers in this cohort. To date, no molecular markers of radiation thyroid carcinogenesis have been detected and it is expected that the molecular biology of papillary carcinoma is most likely associated with patient age at diagnosis or with the duration of the period of latency rather than it depends on etiology. Studies in adequate age-matched patients groups are expected to allow differentiating the radiation-specific effects of tumor biology and the genetic susceptibility from the age-related effects.

**Key words:** Chernobyl, tissue bank, thyroid cancer, morphology, molecular biology

**Введение**

Четверть века отделяет нас от Чернобыльской аварии, беспрецедентной в истории человечества техногенной катастрофы, отличающейся огромным выбросом радиоактивных изотопов йода в окружающую среду [1]. Щитовидная железа (ЩЖ) детей и

подростков, благодаря способности активно накапливать и связывать йод, оказалась органом-мишенью для действия радиоактивного йода. К моменту аварии научное сообщество располагало данными об эффектах воздействия радиации на ЩЖ [2, 3], которые позволяли прогнозировать рост тиреоидной патологии, особенно в когорте лиц детского и подро-

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Калужская обл., Обнинск, Россия. E-mail: [ashinkarkina@mrrc.obninsk.ru](mailto:ashinkarkina@mrrc.obninsk.ru)

<sup>2</sup> Секретариат Чернобыльского банка тканей, Отдел гистопатологии госпиталя Хаммерсмита, Лондон, Великобритания

<sup>1</sup> Medical Radiological Research Center. Kaluga region, Obninsk, Russia. E-mail: [ashinkarkina@mrrc.obninsk.ru](mailto:ashinkarkina@mrrc.obninsk.ru)

<sup>2</sup> Chernobyl Tissue Bank Secretariat. Department of Histopathology, Hammersmith Hospital, London, UK

сткового возраста. Основываясь на данных, полученных после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки [4], ожидали, что латентный период чернобыльского рака ЩЖ может составить около десяти лет. Однако уже спустя четыре года после аварии было выявлено значительное увеличение заболеваемости раком ЩЖ у детей Белоруссии [5, 6]. С 1993 по 1997 гг. она составила 30 случаев на миллион детского населения в год. Столь ранние сроки и уровень заболеваемости оказались неожиданными, поскольку частота рака ЩЖ у детей в большинстве стран составляет один случай на миллион в год. Ряд последующих работ подтвердил данные о связи детских раков с облучением [7–9]. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что увеличение частоты рака ЩЖ у детей и подростков явилось одним из медико-социальных последствий чернобыльской аварии [10–14].

Значительный рост заболеваемости раком ЩЖ в данной когорте дает уникальную возможность сбора материала для изучения молекулярных механизмов радиационно-индуцированного канцерогенеза.

### **Создание Чернобыльского банка тканей**

Уже в первые годы после аварии многочисленные исследования постчернобыльского рака ЩЖ (морфологические, молекулярно-биологические, эпидемиологические и другие), в том числе в рамках международных проектов, показали необходимость собирать качественный биологический материал, иметь согласованный верифицированный диагноз, получать информацию о поглощенных дозах на ЩЖ, а также исключить конкуренцию различных исследовательских групп в доступе к биологическим образцам и информации. Все эти требования могли быть выполнены только при планомерной организации сбора и хранения биологического материала, верификации диагноза и тщательной морфологической характеристике образцов. Поэтому в октябре 1998 г. начал работу Чернобыльский банк тканей (ЧБТ). Проект был одобрен правительствами трех наиболее пострадавших в результате чернобыльской аварии стран — Белоруссии, России и Украины и поддержан Европейской комиссией, Национальным институтом рака США, японским Мемориальным фондом Сасакава и Всемирной организацией здравоохранения. ЧБТ являет собой пример первого международного сотрудничества для сбора биологического материала пациентов с известной этиологией заболевания — облучением радиоактивным йодом в детском и подростковом возрасте [15].

В основу банка легли шесть важных принципов, одобренных всеми участниками Проекта:

- 1) Интересы пациента должны соблюдаться в первую очередь.
- 2) Неиспользованная в диагностических целях ткань ЩЖ, удаленная во время хирургического вмешательства, представляет научную ценность и должна сохраняться.
- 3) Образцы ткани ЩЖ и крови могут быть помещены в банк только с согласия пациента и с соблюдением законов конкретной страны.
- 4) Банк ткани, крови и нуклеиновых кислот создается в стране, в которой произведено хирургическое вмешательство на ЩЖ.
- 5) Участие в Проекте международных организаций имеет целью предоставление финансовой помощи, оборудования, проведение экспертизы и подготовку специалистов.
- 6) Страны СНГ в полной мере представлены во всех комитетах, образованных для реализации Проекта.

Главная цель ЧБТ — обеспечение исследовательским ресурсом как текущие, так и будущие исследования влияния чернобыльской аварии на здоровье населения. Чтобы сохранить уникальный биологический материал для большего числа проектов, исследователям предоставляются не кусочки ткани, а аликвоты экстрагированных из них ДНК и РНК, а также аликвоты ДНК из крови и сывороток. Это позволяет максимизировать количество научной информации при использовании каждого послеоперационного образца и дает возможность разнообразным молекулярно-биологическим исследованиям выполняться на материале конкретного случая.

### **Структура Чернобыльского банка и характеристика заложенного материала**

В настоящее время проект включает в себя два банка: один из них находится в Медицинском радиологическом научном центре в Обнинске (Россия), другой — в Институте эндокринологии и обмена веществ в Киеве (Украина). Белоруссия принимала участие в проекте с момента его основания до 2001 г. Каждый банк хранит только материалы и информацию о своих пациентах. Кроме того, резервная копия баз данных имеется в координационном центре в Имперском колледже науки, технологии и медицины (Лондон), где поддерживается объединенная база из двух стран (рис. 1). Два банка биологических образцов, базы данных в каждой из двух стран и объединенная база совместно составляют ЧБТ.

Каждый банк имеет:

- парафиновые блоки и замороженные образцы опухолевой, нормальной и, если возможно, метастатической ткани;

- образцы замороженной цельной крови и сыворотки от пациентов, у которых берется ткань ЩЖ;
- нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК), экстрагированные из тканей, и ДНК, экстрагированную из крови и сыворотки;
- компьютерную базу данных с информацией о пациентах и заложенном материале.

ЧБТ включает материалы и информацию о всех пациентах, рожденных после 26 апреля 1967 г., то есть в возрасте до 19 лет на момент чернобыльской аварии, и оперированных, начиная с 1 октября 1998 г. В банк заложено 3139 образцов (по состоянию на март 2011 г.) различных тиреоидных опухолей. 72 % доноров постоянно проживали на загрязненных в результате аварии территориях, 85 % из них рождены до 1 декабря 1986 г. и, следовательно, были подвергнуты воздействию радиоактивного йода внутриутробно. Российский банк на сегодняшний день насчитывает 1160 образцов с верифицированным международной группой патологоанатомов диагнозом (табл. 1). Самая многочисленная группа папиллярных карцином (694 случая) включает классический, фолликулярный, солидный варианты, а также смешанные формы. Банк также располагает представительной группой фолликулярных опухолей (24 карциномы и 236 аденом). Парафиновые блоки имеются для каждого случая, включенного в банк, замороженные ткани — только для случаев, где было достаточно материала.

Таблица

#### Характеристика материала Чернобыльского банка тканей МРНЦ по типам опухолей

Тип опухоли	Количество случаев	
	всего	замороженного материала
Папиллярные карциномы	694	546
Фолликулярные карциномы	24	21
Медуллярные карциномы	25	17
Другие раки	27	20
Фолликулярные аденомы	236	199
Другие доброкачественные фолликулярные опухоли	70	53
Смешанные опухоли	84	72
Всего	1160	928

В настоящее время для банка МРНЦ (Россия) проведена ретроспективная оценка поглощенных доз в ЩЖ 849 человек. Установлено, что у 162 человек (19,1 %) ЩЖ не была облучена радионуклидами йода либо потому, что в “йодный период” после аварии эти люди находились на территориях, не загрязненных радионуклидами, либо же потому, что они

родились после этого периода. У 233 человек (27,4 %) поглощенные дозы в щитовидной железе были менее 10 мГр, у 315 человек (37,1 %) — в диапазоне 10–100 мГр, у 129 человек (15,2 %) — в диапазоне >100–1000 мГр включительно, а у десяти человек (1,2 %) — в диапазоне > 1000–3170 мГр включительно.

РНК и ДНК экстрагируются из гистологически верифицированных образцов ткани, крови и сывороток по международно согласованным протоколам с использованием наборов реагентов фирмы Qiagen. Оценка качества РНК проводится с помощью биоанализаторов на основе технологии «лаборатория на чипе» фирмы Agilent; качество ДНК оценивается электрофоретически.

Каждому образцу присваивается кодовый номер. Индивидуальная информация о пациенте (имя, адрес и т.п.) хранятся отдельно, защищенная паролем, в институтах России и Украины и не доступна для исследователей.

В базе данных указаны дата рождения, дата операции, пол, область проживания на момент аварии и операции, данные о поглощенных дозах на ЩЖ, диагнозы, информация о месте опухоли в ЩЖ и месте материала, взятого для парафиновых блоков и замороженных образцов, цифровое изображение замороженных блоков, из которых экстрагируют нуклеиновые кислоты, количественная характеристика нуклеиновых кислот и цифровые изображения гелей и кривых, характеризующих качество нуклеиновых кислот. Вся эта информация доступна для исследователей, получающих материал из банка для выполнения одобренных проектов.

В базе имеется вся информация об одобренных исследовательских проектах и выданном для них из банка материале.

#### Оценки поглощенных доз в ЩЖ

Оценки поглощенных доз в ЩЖ проводятся с использованием информации, предоставляемой ЧБТ, а именно: кодов включенных в банк тканей лиц, дат их рождения, мест проживания на момент чернобыльской аварии (населенный пункт, сельсовет, район, область). Для ретроспективной оценки индивидуальных доз требуется большое количество дополнительной индивидуальной информации. Для дополнительного поиска данных используется индивидуальная информация, содержащаяся в специальных дозиметрических базах данных (БД) МРНЦ, созданных в процессе выполнения различных радиационно-эпидемиологических исследований.

Главным дозообразующим фактором для ЩЖ является облучение от <sup>131</sup>I, поступившего в организм в первые недели после аварии (не позднее первой де-



кады июня 1986 года, т.к. период полураспада  $^{131}\text{I}$  равен приблизительно восьми суткам). Поскольку  $^{131}\text{I}$  практически распался до начала детальных исследований радиоактивного загрязнения территорий, то в качестве основного показателя степени радиоактивного загрязнения были приняты данные о плотности загрязнения почвы долгоживущим  $^{137}\text{Cs}$ . При этом все имеющиеся немногочисленные сведения о плотности загрязнения почвы  $^{131}\text{I}$  также были использованы при расчетах поглощенных доз в ЩЖ [16]. Что касается поиска дополнительной индивидуальной информации из имеющихся дозиметрических БД, то результат его может быть двояким:

а) Необходимая дополнительная индивидуальная информация найдена. В этом случае она включает в себя (на основе данных индивидуальных опросников): ежедневное употребление молока и пищевых продуктов на основе молока (простокваши, кефира, молочных каш и супов), потребление иных продуктов, источники этих продуктов (частное производство или покупки в магазинах), изменение со временем потребления молока и пищевых продуктов на основе молока, использование препаратов для блокировки захвата йода ЩЖ, изменение мест проживания со временем.

б) Необходимая индивидуальная информация не найдена. В этом случае проводится расчет средних доз по возрасту донора ЧБТ и по населенному пункту его проживания на момент аварии.

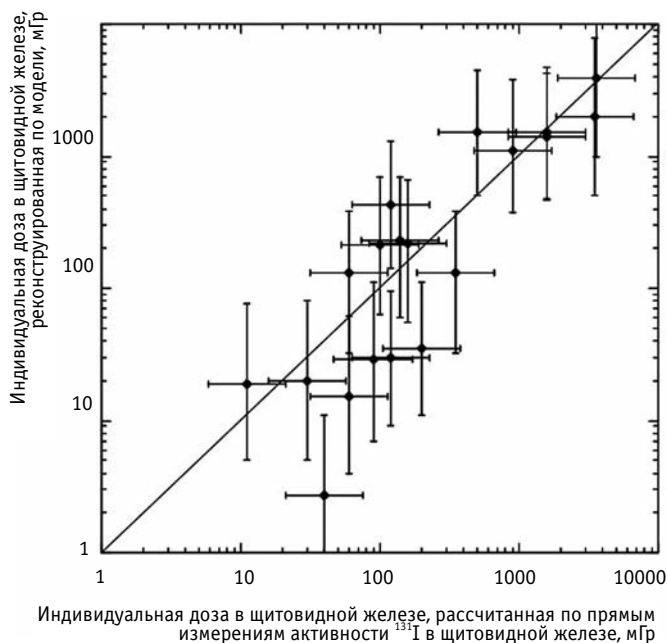


Рис. 1. Сравнение индивидуальных поглощенных доз в щитовидной железе, вычисленных по модели индивидуальной реконструкции доз, с дозами, оцененными по прямым измерениям активности  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе у одних и тех же лиц из ЧБТ

Средние по возрасту и населенным пунктам, а также индивидуализированные дозы, с учетом информации, содержащейся в имеющихся индивидуальных опросниках, оцениваются так, как описано ранее [16–18].

Для верификации примененного метода ретроспективной оценки доз облучения ЩЖ было проведено сравнение индивидуальных поглощенных доз в ЩЖ, определенных на основе так называемых прямых измерений, с результатами ретроспективной оценки доз у этих же лиц, оцененных на основе индивидуальных дозиметрических опросников [16]. Данные сравнения двух рядов оценок индивидуальных доз облучения, полученных двумя различными методами для одних и тех же лиц (19 человек), представлены на рис. 1. Среднегеометрическая величина отношения индивидуальных доз, реконструированных по модели, к величинам индивидуальных доз, оцененным по данным прямых измерений активности  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, равна 0,77 (GSD = 2,9). Статистическое распределение индивидуальных величин отношений близко к логнормальному. Важным результатом данного сравнения является то, что установлена достаточно хорошая линейная корреляция ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,05$ ) при отсутствии статистически значимых систематических различий между двумя рядами оценок индивидуальных доз облучения, полученных двумя различными методами для одних и тех же лиц. На рис. 2 показаны величины поглощенных доз, оце-

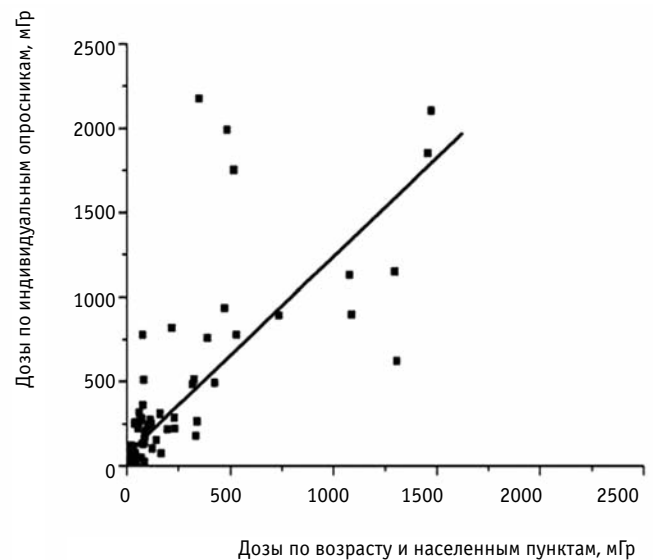


Рис. 2. Величины поглощенных доз, оцененные с применением индивидуальных опросников в зависимости от величин средних по возрасту и населенным пунктам поглощенных доз для одних и тех же лиц из ЧБТ

ненные с применением индивидуальных опросников в зависимости от величин средних по возрасту и населенным пунктам поглощенных доз у одних и тех же лиц из ЧБТ (119 человек). Коэффициент линейной корреляции равен 0,68 при  $p < 0,001$ . Рисунок демонстрирует пользу применения данных индивидуальных опросников, позволяющих индивидуализировать среднюю дозу, что отражается в весьма существенных расхождениях между средними и индивидуализированными дозами для целого ряда точек на рисунке.

**Управление проектом.** Деятельность проекта регулируется рядом комитетов и центров (рис. 3). Ответственен за проект в целом управляющий комитет (УК). Он определяет стратегию развития ЧБТ, контролирует сбор и использование образцов и информации, обеспечивает финансовое управление. Все отчеты о работе проекта отправляются в УК, напрямую или через научный консультативный совет (НКС). УК имеет по одному представителю из каждой финансирующей организации и из министерств здравоохранения Украины и России.

НКС состоит из представителей клинической тиреоидологии, биоинформатики, биоэтики, радиационной дозиметрии, специалистов по сбору тканей, руководителя патологической панели. Обязательно представительство от России и Украины. Задачи НКС – научное развитие проекта, рецензия ежегодных отчетов о деятельности банка, рецензирование и

одобрение протоколов всех научных групп проекта, реагирование на контроль качества биологического материала. Внешняя рецензионная панель – независимая группа исследователей, специализирующихся в области радиобиологии и тиреоидного рака, – рецензирует заявки на материалы для научных исследований, поступающие в банк тканей. Патологическая панель – группа патологоанатомов из России, Украины и других стран, которая регулярно осуществляет пересмотр гистологического материала и определяет диагноз для каждого случая, материал которого заложен в банк.

Группа дозиметрии оценивает величины поглощенных доз в ЩЖ для лиц, представленных в банке тканей. Группа биоинформатики ответственна за проверку информации о случаях, включенных в исследования, и данных, полученных с использованием материала банка.

Взаимодействие всех комитетов и групп регулируется координационным центром, расположенном в настоящее время в Имперском колледже в Лондоне.

**Доступ к материалам и информации.** ЧБТ предоставляет материалы и информацию для международных исследовательских групп. Процесс обращения включает официальную заявку, составленную по форме (доступна на сайте ЧБТ), и рецензию внешней панели. Одобрение для доступа основывается на рецензии участников панели и, если необходимо, руководителя научного совета.

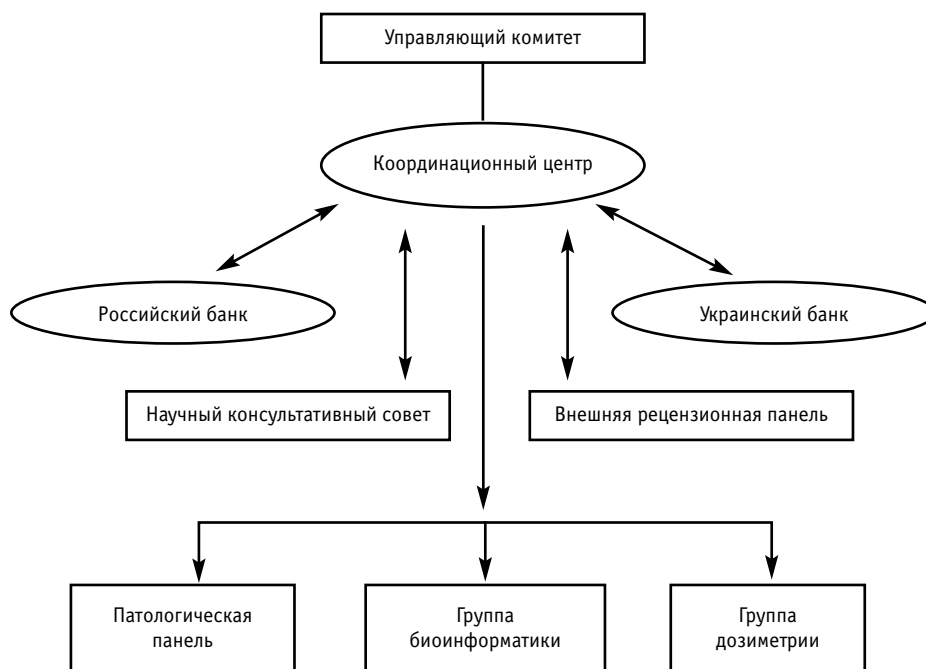


Рис. 3. Схема управления Чернобыльским банком тканей

## **Основные направления научных исследований с использованием материала ЧБТ**

Механизмы радиационного канцерогенеза, морфологические и молекулярные особенности радиационно-индуцируемых тиреоидных раков являются предметом интенсивного изучения исследовательских групп во всем мире. За время своего функционирования ЧБТ поставил материал для десятков исследовательских проектов в Европе, США и Японии, посвященных изучению постчернобыльского рака ЩЖ. Для поиска молекулярных маркеров, которые могли бы выявлять раки, возникающие после радиационного облучения, изучался широкий спектр молекулярно-генетических событий: активация компонентов MAP-киназного сигнального каскада (перестановки RET/PTC, NTRK, AKAP9-BRAF), мутации генов BRAF, RAS, TP53, полиморфизм одного нуклеотида, нестабильность микросателлитных повторов ДНК, профиль экспрессии генов (с помощью ДНК-микрочипов), эпигенетические изменения в ДНК, профиль микроРНК.

**Морфология постчернобыльского рака ЩЖ.** Большинство случаев тиреоидного рака, диагностированных после Чернобыля среди пострадавших в детском и подростковом возрасте из загрязненных районов Белоруссии, Украины и России, представлены папиллярным раком ЩЖ (ПРЩЖ). Этот рак наиболее часто диагностируют и в необлученных популяциях. В соответствии с классификацией эндокринных опухолей 2004 г., ПРЩЖ – это злокачественная опухоль, характеризующаяся наличием характерного ряда морфологических изменений ядер опухолевых клеток. Эти изменения заключаются в увеличении размера, приобретении вытянутой формы, просветлении с утолщением ядерной мембраны, появлении внутриядерных цитоплазматических включений, ядерных борозд и присутствии мелких ядрышек, тесно прилежащих к ядерной мембране. Остальные гистологические формы рака (фолликулярный с капсулярной и сосудистой инвазией, иногда выделяемый в онкоцитарный вариант, медуллярный рак) встречаются значительно реже папиллярного.

Пересмотрев все случаи рака ЩЖ из загрязненных областей Украины, России и Белоруссии, включенных в ЧБТ, международная группа патологов столкнулась с некоторыми трудностями в постановке диагноза. Хотя для большинства образцов удалось категорично классифицировать опухоли как доброкачественные или злокачественные новообразования и определить их типы, в ряде случаев определенный диагноз поставить было невозможно. Такой вид пограничных новообразований встречается и в необлученной популяции. Наличие неопределенных

типов опухолей в исследуемой когорте привело патологов к обсуждению вопроса о внесении изменений в классификацию тиреоидных неоплазий [19]. Было предложено дополнительно выделять следующие категории: а) фолликулярная опухоль неопределенного потенциала злокачественности – инкапсулированная опухоль без характерных для ПРЩЖ изменений ядер опухолевых клеток, но с наличием подозрительной капсулярной инвазии, которой, однако, недостаточно для классификации опухоли как инвазивного фолликулярного рака; б) высококодифференцированная опухоль неопределенного потенциала злокачественности – инкапсулированная опухоль, характеризующаяся незначительными ядерными изменениями, характерными для ПРЩЖ. Последние две категории представляют опухоли “пограничной” (или “серой”) зоны, которые клинически зачастую имеют доброкачественный характер.

В ранних сообщениях о патологии постчернобыльского тиреоидного рака говорилось об особо высокой частоте солидных и солидно-фолликулярных вариантов ПРЩЖ. Эти варианты также встречаются у необлученных детей. В сообщении [20] высказывалось предположение о связи между облучением и морфологическими вариантами (солидный или фолликулярный) ПРЩЖ у детей из загрязненных после аварии районов. В более поздних исследованиях вновь был поднят вопрос о причинных отношениях между облучением и солидной/фолликулярной архитектурой этого рака. Было показано, что морфологический тип строения и агрессивность ПРЩЖ зависит от латентного периода у облученных в разном возрасте детей и, как предполагается, не зависит от возраста при облучении [21]. С увеличением срока с момента аварии доля ПРЩЖ, которую составляют опухоли с преимущественно папиллярной структурой, возросла, в то время как частота вариантов солидно-фолликулярного строения уменьшилась. Более того, процент микрокарцином (опухолей размером  $\leq 1$  см) увеличился со временем, что может быть результатом более тщательного скрининга или следствием уменьшения степени роста или агрессивности опухолей [21].

При сравнении постчернобыльских ПРЩЖ детей из Белоруссии, России и Украины с карциномами детей из Англии и Японии, не контактировавшими с радиацией, высказано предположение, что йодный дефицит может увеличить частоту выявления, сократить латентный период развития и повлиять на морфологию опухоли и ее агрессивность [22].

Проведенное патологической панелью ЧБТ сравнение типа опухолей у детей и подростков Украины и России из загрязненных и незагрязненных областей в зависимости от времени, прошедшего

го с момента аварии на ЧАЭС, показало, что в загрязненных регионах доля и фактическое число случаев внутри каждого типа опухоли существенно не менялось. В загрязненных регионах количество папиллярных и медуллярных карцином также не имело значительных вариаций во времени. Однако в группе фолликулярных карцином с более длительным латентным периодом было выявлено вторичное повышение частоты. Эти данные позволяют предположить, что, хотя главный прирост заболеваемости раком ЩЖ после Чернобыльской аварии обусловлен ПРЩЖ, видимо, в дальнейшем можно ожидать увеличения числа фолликулярных карцином с более длительным латентным периодом, возможно, возникающих вследствие прогрессии аденомы в рак.

**Молекулярно-биологические исследования постчернобыльского рака.** Молекулярные исследования чернобыльского тиреоидного рака могут быть охарактеризованы как попытки определить маркеры радиационного облучения или маркеры радиационной чувствительности. Первый тип исследований охватывает частоту и вклад различных мутаций при сравнении радиационно-индуцированного и спорадического тиреоидного рака. Исследования второго типа пытаются выяснить, могут ли определенный профиль генной экспрессии или генетические факторы являться маркерами облучения или влиять на наследственную предрасположенность развития рака после радиационного облучения.

**Исследование мутаций.** Начальными работами в чернобыльской серии были, в основном, исследования мутаций. Перестановки с участием гена RET, приводящие к образованию онкогена RET/PTC, – наиболее часто встречающееся генетическое событие у молодых пациентов с радиационно-индуцированным ПРЩЖ. Среди 17 типов RET/PTC, описанных к настоящему времени, чаще выявляются RET/PTC1 и RET/PTC3, возникающие в результате парацентрических инверсий длинного плеча хромосомы 10.

В ряде работ вскоре после аварии сообщалось, что имеется более высокая, чем ожидалось, частота генетических перестановок гена RET в постчернобыльских детских папиллярных тиреоидных раках (57–76 %), и предполагалось, что некоторые типы могут быть отнесены к маркерам радиационного повреждения [23, 24]. Более поздние сообщения не выявили связи между облучением и перестановками RET. Однако было показано, что RET/PTC3 в постчернобыльских случаях ПРЩЖ может отражать связь с солидным морфологическим подтипом и возрастом пациента на момент диагноза, а не этиологию рака и, кроме того, может быть связан с агрессивностью опухоли [25, 26].

Другие исследования подтверждают сложность установления связи перестановок RET с возрастом на момент диагноза в случаях спорадического детского рака, а также указывают на отсутствие корреляции с выраженностью заболевания, размером опухоли или наличием рецидива [27].

Более того, обнаружено, что присутствие RET/PTC не ограничивается злокачественными фенотипами, но определяется и в доброкачественных опухолях детей, пострадавших в результате чернобыльской аварии [28, 29], причем наличие их не связано с молодым возрастом пациентов, а частота в облученной когорте не выше, чем при спорадическом раке. Авторы предполагают, что какие-то другие факторы, возможно, генетические или этнические особенности, совокупно с радиацией могут запускать механизмы повреждения ДНК, приводящие к активации RET-протоонкогена. В работе [30] исследованы все клетки постчернобыльских карцином, но перестановок RET/PTC в них не найдено; предполагается, что клетки с перестановками могут образовывать кластеры (быть сгруппированы). Степень кластеризации, видимо, связана с латентностью опухолей: опухоли, возникающие в более короткий промежуток времени после облучения, дают более однородный профиль, чем опухоли с более длительным латентным периодом [31]. Эти находки подтверждают или поликлональную природу опухолей, или что наличие этих мутаций – более позднее событие в тиреоидном канцерогенезе, чем предполагали раньше. Дополнительную неопределенность в специфику взаимосвязи перестановок RET/PTC и ПРЩЖ вносит широкая вариабельность в частоте их выявления, связанная с чувствительностью метода выявления, а также со степенью вовлеченности неопластических клеток в мутационный процесс [32].

Таким образом, несмотря на то, что RET/PTC – генетическое событие, четко связанное с постчернобыльскими ПРЩЖ, значимость их пока не до конца ясна, и, видимо, все еще остается большая доля ПРЩЖ, для которых необходимо идентифицировать альтернативные молекулярные пути.

Исследования частоты перестановок NTRK1, которые также ассоциированы с папиллярными тиреоидными карциномами, выявили низкий процент этих мутаций в постчернобыльских ПРЩЖ [33]. Точечные мутации в генах P 53, H-, N- и K-RAS, часто выявляемые при различных нозологиях человеческого рака, отсутствовали или редко обнаруживались в незначительном проценте радиационно-индуцированных случаев рака [34, 35]. Высказано предположение, что мутации RAS не являются первостепенным событием в развитии постчернобыльских ПРЩЖ, мутации P 53, видимо, не важны на этапе

инициации опухоли, но могут играть роль в прогрессировании к более агрессивному фенотипу.

Онкоген BRAF – наиболее часто мутированный онкоген при ПРЩЖ у взрослых. Наиболее часто встречающейся мутацией, составляющей до 80 % всех повреждений гена, является трансверсия T1799A в 15 экзоне, приводящая к замене валина на глутаминовую кислоту. Частота мутаций этого гена в папиллярных раках варьирует от 36 до 69 % [36].

Частота мутаций BRAF в постчернобыльских случаях (у пациентов в возрасте до 18 лет на время операции) намного ниже – менее 10 % и значительно не отличается от частоты в спорадических ПРЩЖ у детей [37].

Патологическая панель ЧБТ, анализируя частоту мутаций гена BRAF и перестановок гена RET при детальной характеристике патологии и известном возрасте пациента в момент операции, пришла к выводу, что, скорее всего, частота перестановок RET и мутаций BRAF не связана с действием радиации, а зависят от возраста пациентов на момент диагноза. Во всех проанализированных случаях наличие перестановок RET и мутаций BRAF было взаимоисключающим событием. Случаи, негативные по BRAF у молодых пациентов с папиллярным раком, необязательно были позитивны по перестановкам RET.

Продолжением исследования мутации BRAF в ПРЩЖ стало обнаружение новой перестановки, включающей инверсию хромосомы 7, приводящей к слиянию части гена BRAF с геном AKAP9. Рекомбинантный ген AKAP9-BRAF был найден в радиационно-индуцированных папиллярных детских карциномах с короткой латентностью в 11 % случаях, в то время как точечная мутация BRAF отсутствовала в этой группе. Возможно, в случаях радиационно-индуцированного рака компоненты пути MAPK преимущественно активируются через парацентрические инверсии, в то время как при спорадическом раке – через точечные мутации [38].

Исследования частоты и вклада различных мутаций при сравнении чернобыльского и спорадического тиреоидных раков показало, что ни генные перестановки (RET/PTC, NTRK, AKAP9-BRAF), ни точечные мутации (генов семейства BRAF, RAS) не могут быть идентифицированы как радиационно-специфические. Молекулярная биология постчернобыльских раков, скорее всего, может быть связана с возрастом пациента или с продолжительностью латентного периода, а не с этиологией.

**Хромосомная нестабильность.** Первое исследование хромосомной нестабильности методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) было выполнено на группе 60 детских папиллярных карци-

ном из ЧБТ [39]. Изменения числа копий ДНК имели около 30 % лиц в этой группе. Наиболее часто обнаруживались вставки на хромосомах 2, 7q11.2-21, 13q21-22, 21 и делеции на хромосомах 16p/q, 20q, 22q. Интересно, что делеции на хромосомах 22q и 16p/q при тиреоидном раке ранее связывали с агрессивностью опухоли [40]. Поэтому авторы предположили, что эти изменения могут быть характеристикой более агрессивного фенотипа постчернобыльских ПРЩЖ. Это исследование не выявило корреляции между статусом RET/PTC опухоли и специфическим дисбалансом ДНК. Авторы предполагают, что делеция на хромосоме 22q как в RET/PTC-позитивных, так и в RET/PTC-негативных опухолях является отражением существования альтернативного пути канцерогенеза ЩЖ или генетической гетерогенности опухоли, подтверждая существование олигоклонального пути развития рака. В пользу данного предположения свидетельствуют наблюдения о неоднородности вклада RET/PTC в ядрах клеток опухолевой ткани [41].

Для выяснения дополнительных генетических изменений в папиллярных карциномах с известным статусом RET/PTC проведено исследование на группе 25 карцином (12 взрослых и 13 детей) из ЧБТ с использованием метода сравнительной геномной гибридизации на бактериальной хромосоме (BAC-based array CGH) [42]. Иерархический кластерный анализ выявил различные группы опухолей с увеличением на хромосомах 19 и 21 и потерей на хромосомах 1, 6, 9, 13, и 20. В ходе статистического анализа (*t*-тест максимального числа перестановок) выявлена значительная разница между RET/PTC-позитивными опухолями взрослых и детей на хромосоме 1p и между RET/PTC-позитивными и негативными случаями у взрослых на хромосомах 1p, 3q, 4p, 7p, 9p/q, 10q, 12q, 13q и 21q. Гены-кандидаты на связь с опухолью в этих регионах – JAK1, RAB3B (1p), BCHE (3q), RBAK (7p), TXK-RHOH (4p), JAK2 (9p), DEC1, DBC1 (9q), FAX, PTEN (10q), TCF1 (12q), SLITRK1-3 (13q) и EGR (21q). Потери на хромосоме 1p, очевидно, связаны с папиллярными раками взрослых, в то время как потери на хромосоме 1q характерны для случаев RET/PTC-позитивного рака у взрослых. Увеличения на хромосоме 19 специфичны для RET/PTC-позитивных случаев, потери на хромосоме 19 – у RET/PTC-негативных взрослых. Делеции на хромосоме 13 были найдены только в RET/PTC-позитивных случаях у детей. Эти результаты также были подтверждены в ходе анализа FISH для специфических регионов хромосом [31]. Для выяснения, какой из генов совместно с перестановкой RET/PTC стимулирует рост и какой обеспечивает альтернативный путь роста опухоли, необходимы дальнейшие исследования.

Другое исследование 23 чернобыльских и 20 спорадических папиллярных карцином с использованием сравнительной геномной гибридизации выявило двух-четырёхкратное преобладание повторов ДНК у облученных пациентов по сравнению с необлученными и даже десятикратное увеличение при сравнении периодически повторяющихся последовательностей [43]. Потери ДНК обнаруживались, в основном, при спорадическом раке. Авторы сообщают, что они определили уникальные последовательности, с помощью которых возможно отделить радиационно-индуцированные и спорадические папиллярные карциномы (хромосомы 1p36.32-.33, 2p23.2-.3, 3p21.1-.31, 6p22.1-.2, 7q36.1, 8q24.3, 9q34.11, 9q34.3, 11p15.5, 11q13.2-12.3, 14q32.33, 16p13.3, 16p11.2, 16q21-q12.2, 17q25.1, 19p13.31-qter, 22q11.21, 22q13.2). Предполагается, что изменение числа копий ДНК, особенно вставки, в постчернобыльских карциномах связаны с облучением и возрастом пациентов на момент облучения. Однако из-за небольшого количества случаев и различного вклада индивидуальных доз на ЩЖ в данном исследовании оценка зависимости «доза–эффект» труднодоказуема.

С использованием метода картирования 50К, были недавно проанализированы данные десяти детей с постчернобыльскими папиллярными карциномами, чтобы продемонстрировать, что вставки ДНК более характерны для хромосом 5p, 9q, 12q, 13q, 16p, 21q и 22q, а делеции – для 1q, 6q, 9q, 10q, 13q, 14q, 21q, and 22q [44]. Анализ генной экспрессии показал, что большинство измененных генов имели изменения экспрессии как в спорадических, так и в постчернобыльских случаях. Гены с наибольшим увеличением экспрессии для постчернобыльского детского рака – TESC, PDZRN4, TRAA/TRDa, GABBR2 и CA12, а с максимальным уменьшением экспрессии – PAPSS2, PDLIM3, BEX1, ANK2, SORBS2 и PPARC1A. При сравнительном анализе вариаций числа копий генов и генной экспрессии были выявлены гены, имеющие одновременно с изменением числа копий и нарушение экспрессии. Шесть генов: *SAMK2N1*, *AK1*, *DHRS3*, *FBXO2*, *ECE1* и *PDE9A* – были уникальны для детских радиационно-индуцированных папиллярных карцином.

Данных, полученных в исследованиях методом сравнительной геномной гибридизации, пока недостаточно для выявления маркеров радиационного воздействия. Не всегда исследователи сообщают о проверке достоверности экспериментов, иногда они применяют совершенно разные платформы, трудные для сопоставления результатов. Однако эти исследования предоставляют информацию об областях генома, генах-кандидатах и функциональных путях, вовлеченных в связанный с радиацией тиреоидный карциногенез.

**Профили генной экспрессии.** Несколько исследований было предпринято в целях выявления профилей экспрессии постчернобыльских тиреоидных неоплазий.

В исследовании [45] на микрочипах проанализировано 12 карцином пациентов из Украины, 8 спорадических карцином пациентов из Франции и 13 тиреоидных аденом. Используя различные алгоритмы классификации (контролируемый и неконтролируемый), авторы не смогли различить радиационно-связанные и спорадические папиллярные карциномы, возможно, частично из-за относительно малого числа тестируемых генов. Однако, основываясь на характеристике экспрессии 36 генов, было достигнуто отделение как чернобыльского, так и спорадического рака от доброкачественных тиреоидных опухолей. Важность этих исследований состоит в получении доказательств молекулярного сходства между папиллярными карциномами различной этиологии, которые подтвердили предыдущие наблюдения их морфологического сходства, еще раз доказав, что радиационно-индуцированный и спорадический рак – тесно связанные заболевания, вероятно, похожие патогенетически.

Анализ экспрессии более 29 тысяч генов [46] в группе 11 чернобыльских пациентов в возрасте 15–22 лет на момент постановки диагноза и 41 пациента из юго-восточной Германии в возрасте 15–83 лет выявил 646 в различной степени гиперэкспрессируемых и 677 – гипоекспрессируемых генов (при более чем пятикратной разнице между группами). Интересно, что гены, преимущественно гиперэкспрессируемые в постчернобыльских опухолях, включали G-белки (гены семейства RAS), факторы роста, рецепторы (VEGFA, EGFL9, PDGFC, PDGFRB, IGF1R, IGBP1) и некоторые ферменты (циклооксигеназы (PTGS2), супероксиддисмутаза (SOD1)), которые связаны с агрессивностью опухоли и менее благоприятным прогнозом. Гиперэкспрессия этих генов авторами рассматривается как возможное объяснение представления о постчернобыльских карциномах как опухолях высокой агрессивности с частыми метастазами в лимфатические узлы и экстраклеточной инвазией. В работе также определен молекулярный классификатор, состоящий из семи генов (SFRP1, MMP1, ESM1, KRTAP2-1, COL13A1, BAI1 и PAGE1), который позволял уверенно классифицировать спорадические и связанные с радиацией папиллярные карциномы.

Еще в одном исследовании [47] на микрочипах проводился анализ 8000 генов на 12 чернобыльских и 14 спорадических карциномах пациентов из Франции. Как и в предыдущей работе этих авторов [45], не было выявлено различий между двумя группами в

целом. Однако это исследование примечательно тем, что в нем были приняты во внимание эффекты действия возможных этиологических агентов: по-видимому, гамма-облучения в постчернобыльских и перекиси водорода в спорадических опухолях. Перекись водорода образуется в ходе синтеза тиреоидных гормонов и может играть роль в канцерогенезе щитовидной железы. Кроме того, она является мощным повреждающим агентом ДНК, продуцирующим не только однонитевые разрывы ДНК и модификацию оснований, но также и двунитевые разрывы и перестановки RET/PTC1 в линии клеток ЩЖ человека [48]. Авторы обнаружили, что в клеточной линии В-лимфоцитов, обработанной десятью различными генотоксическими агентами *in vitro*, экспрессия генов на действие 200 мкМ перекиси водорода и на гамма-облучение в дозе 2,5 Гр были наиболее похожими. Выявлены, однако, 293 гена, уровень экспрессии которых отличался более чем в 1,5 раза у этих двух видов воздействия, 118 из которых после удаления генов, ответственных за иммунные реакции, были подвергнуты анализу для выявления сравнительных профилей экспрессии. В результате было получено разделение на чернобыльские и спорадические папиллярные карциномы с погрешностью 15–27 %.

Кроме того, было показано, что гены, продукты которых участвуют в пяти основных механизмах репарации ДНК, могут представлять собой классификатор. Исходя из того, что восстановление ДНК, в основном, осуществляется в течение нескольких часов после повреждения, а дифференциальная экспрессия генов в опухолях сохранялась в течение многих лет, было сформулировано предположение, что такие профили могут быть оценкой чувствительности к различным этиологическим формам РЩЖ. Если эти результаты подтвердятся в независимых сериях исследований папиллярных карцином, они вполне могут рассматриваться как подтверждение существования наследственной предрасположенности к развитию радиационно-индуцированного рака.

### Заключение

Быстро растущий массив данных свидетельствует о том, что определение молекулярной радиационной метки «рак ЩЖ», вероятно, станет возможным в ближайшие годы. Несомненно, чернобыльская когорта — неоценимый источник знаний в этой области. Непрерывное наблюдение и тщательное исследование данной когорты обеспечивает выход на более высокий уровень понимания радиационного канцерогенеза. Международный проект «Чернобыльский банк тканей» является важным вкладом в решение данной проблемы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Дедов В.И. Чернобыль: радиоактивный йод — щитовидная железа.— М.: Медицина, 1996, 234 с.
2. Duffy B.J., Fitzgerald P.J. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1950, **10**, P. 1296–1308.
3. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. // Radiat. Res., 1995, **141**, P. 259–277.
4. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part 11: Solid tumors, 1958–1987. // Radiat. Res., 1994, **137**, P. 17–67.
5. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. Thyroid cancer after Chernobyl. // Nature, 1992, **359**, P. 21–22.
6. Baverstock K., Egloff B., Pinchera A. et al. Thyroid cancer after Chernobyl. // Nature, 1992, **359**, P. 23–24.
7. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. и соавт. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). — М.: Медицина, 1996, 208 с.
8. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). — Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997, 200 с.
9. UNSCEAR — United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. — Vol. II. New York: United Nations, 2000.
10. Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. — М.: Медицина, 2006, 128 с.
11. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. // J. Natl. Cancer Inst., 2005, **97**, P. 724–732.
12. Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl Accident. // Health Phys., 2007, **93**, No. 5, P. 502–511.
13. Williams E.D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. // Oncogene, 2009, **27**, P. 9–18.
14. Saenko V., Yamashita S. Chernobyl thyroid cancer 25 years after: in search of a molecular radiation signature. // Hot Thyroidol., 2010, October, HT 8/10.
15. Thomas G.A. The Chernobyl Tissue Bank—integrating international research on thyroid cancer. // Internat. Congress Series, 2003, **1258**, P. 21–30.
16. Stepanenko V.F., Voileque P.G., Gavrillin Yu.I. et al. Estimating individual thyroid doses for a case-control study of childhood thyroid cancer in Bryansk Oblast, Russia. // Radiat. Protect. Dosimetry, 2004, **108**, No. 2, P. 143–160.

17. Реконструкция дозы излучения 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. – М., 2000, 37 с.
18. Власов О.К., Шукина Н.В. Модификация действующих методик реконструкции доз внутреннего облучения щитовидной железы и всего тела жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на ЧАЭС в 1986 г. Часть 4. // Радиация и риск, **19**, № 3, С. 71–93.
19. Williams E.D., Abrosimov A.Yu., Bogdanova T.I. et al. Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. // Int. J. Surg. Pathol., 2000, **8**, P. 181–183.
20. Williams E.D., Abrosimov A.Yu., Bogdanova T.I. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl, latent period, morphology and aggressiveness. // Brit. J. Cancer, 2004, **90**, P. 2219–2224.
21. Bogdanova T.I., Zurnadzhy L.Y., Greenebaum E. et al. // A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: pathology analysis of thyroid cancer cases in Ukraine detected during the first screening (1998–2000). // Cancer (Phila), 2006, **107**, P. 2559–2566.
22. Williams E.D., Abrosimov A.Yu., Bogdanova T.I. et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. // Thyroid, 2008, **18**, P. 847–852.
23. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A. et al. Oncogenic rearrangement of the RET protooncogene in papillary thyroid carcinoma from children exposed to the Chernobyl accident. // Cancer Res., 1995, **55**, P. 5617–5620.
24. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E.P. et al. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumours of children from Belarus after Chernobyl reactor accident. // Oncogene, 1995, **11**, P. 2459–2467.
25. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of RET oncogene rearrangement in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. // Cancer Res., 1997, **57**, P. 1690–1694.
26. Thomas G.A., Bunnell H., Cook H.A. et al. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian Post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid/follicular variant. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, **84**, P. 4232–4238.
27. Fenton C.L., Lukes Y., Nicholson D. et al. The RET/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, **85**, P. 1170–1175.
28. Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, **86**, P. 3211–3216.
29. Sadezki S., Calderon-Margalit R., Modan B. et al. RET/PTC activation in benign and malignant thyroid tumors arising in a population exposed to low-dose external-beam irradiation in childhood. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, **89**, P. 2281–2289.
30. Unger K., Zitzelsberger H., Santoro M. et al. Heterogeneity in the distribution of RET/RTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, **89**, P. 4272–4279.
31. Unger K., Zurnadzhy L., Walch A. et al. RET rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas with a short latency analysed by interphase FISH. // Brit. J. Cancer, 2006, **94**, P. 1472–1477.
32. Zhu Z., Ciampi R., Nikiforova M.N. et al. Prevalence of RET/RTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006, **91**, P. 3603–3610.
33. Beimfohr C., Klugbauer S., Demidchik E.P. et al. NTRK1 re-arrangement in papillary thyroid carcinomas of children after the Chernobyl reactor accident. // Int. J. Cancer, 1999, **80**, P. 842–847.
34. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N., Gnepp D.R., Fagin J.A. Prevalence of mutations of RAS and p53 in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after the Chernobyl nuclear accident. // Oncogene, 1996, **13**, P. 687–693.
35. Santoro M., Thomas G.A., Vecchio D. et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancer. // Brit. J. Cancer, 2000, **82**, P. 315–322.
36. Cohen Y., Xing M., Mambo E. et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. // J. Natl. Cancer Inst., 2003, **95**, No. 8, P. 625–627.
37. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. // Cancer Res, 2003, **63**, P. 1454–1457.
38. Ciampi R., Knauf J.A., Rerler R. et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. // J. Clin. Res., 2005, **63**, P. 1454–1457.
39. Richter H., Braselmann H., Hieber L. et al. Chromosomal imbalances in post-chernobyl thyroid tumors. // Thyroid, 2004, **14**, No. 12, P.1061–1064.
40. Hemmer S., Wasenius V.M., Knuutila S. et al. DNA copy number changes in thyroid carcinoma. // Amer. J. Pathol., 1999, **154**, P. 1539–1547.



41. Unger K., Zitzelsberger H., Salvatore G. et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, **89**, P. 4272–4279.
42. Unger K., Malisch E., Thomas G. et al. Array CGH demonstrates characteristic aberration signatures in human papillary thyroid carcinomas governed by RET/PTC. // *Oncogene*, 2008, **27**, No. 33, P. 4592–4602.
43. Kimmel R.R., Zhao L.P., Nguyen D. et al. Microarray comparative genom hybridization reveals genome-wide patterns of DNA gains and losses in host-Chernobyl thyroid cancer. // *Radiat. Res.*, 2006, **166**, P. 519–531.
44. Stein L., Rothschild J., Luce J., Cowell J.K. et al. Copy number and gene expression alterations in radiation-induced papillary thyroid carcinoma from Chernobyl pediatric patients. // *Thyroid*, 2010, **20**, No. 5, P. 475–487.
45. Detours V., Wattel S., Venet D. et al. Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancer. // *Brit. J. Cancer*, 2005, **92**, P. 1545–1552.
46. Port M., Boltze C., Wang Y. et al. A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers. // *Radiat Res*, 2007, **168**, P. 639–649.
47. Detours V., Delys L., Libert F. et al. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers. // *Brit. J. Cancer*, 2007, **97**, P. 818–825.
48. Ameziane-El-Hassani R., Boufraquech M., Lagente-Chevallier O. et al. Role of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in RET/PTC1 chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells. // *Cancer Res.*, 2010, **70**, No. 10, P. 4123–4132.

Поступила: 25.01.2011

Принята к печати: 30.03.2011

**С.А. Игумнов<sup>1</sup>, В.В. Дроздович<sup>3</sup>, Т.В. Докукина<sup>1</sup>, А.Л. Орлов<sup>1</sup>,  
В.В. Евсеенко<sup>2</sup>, А.О. Козмидиади<sup>1</sup>**

**ПРОСПЕКТИВНОЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ И  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОГОРТЫ  
АНТЕНАТАЛЬНО ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ**

**S.A. Igumnov<sup>1</sup>, V.V. Drozdovitch<sup>3</sup>, T.V. Dokukina<sup>1</sup>, A.L. Orlov<sup>1</sup>,  
V.V. Evseenko<sup>2</sup>, A.O. Kozmidiadi<sup>1</sup>**

**The Prospective Psychological and Neurophysiological Investigation of the  
Cohort of Antenatally Irradiated Persons**

РЕФЕРАТ

**Цель** Изучение особенностей психического развития лиц, подвергшихся воздействию радиации на различных сроках антенатального развития, с детальным клиническим, психологическим и нейрофизиологическим исследованием, анализом полученных результатов и их сравнением с имеющимися данными о связанной выборке.

**Материал и методы:** Обследование выборки проводилось в двух исследовательских центрах в городах Минск и Гомель. В состав объединенной основной группы вошли 73 человека обоего пола, которые находились в период антенатального и раннего развития на территориях с плотностью загрязнения радионуклидами более 550 кБк·м<sup>-2</sup>. Объединенная контрольная группа составила 73 человека обоего пола, которые находились в период антенатального и раннего развития на территориях с плотностью загрязнения радионуклидами не более 200 кБк·м<sup>-2</sup>. Было получено согласие всех испытуемых на добровольное участие в исследовании после разъяснения целей и методов исследования. Средний возраст обследованных в обеих группах составил 23±0,5 года. Гендерный состав основной и контрольной групп сбалансирован. Уровень образования участников исследования оказался сравнимым. Изучены социально-демографические характеристики обеих групп и уровень их социальной адаптации, учтены также семейные аспекты.

Запись ЭЭГ проводилась на электроэнцефалографе "Мицар" (Россия) в монополярном монтаже с отдельными ушными электродами с последующей визуальной и компьютерной обработкой полученного сигнала с помощью периодометрического и спектрального анализов в программе ЭЭГ 2000.

**Результаты:** По общему показателю интеллекта основная группа соответствует контрольной. Уровень вербального интеллекта оказался более высоким в контрольной группе. Визуальные характеристики ЭЭГ в обеих обследованных группах не различаются. Значения пиковой частоты альфа-ритма ЭЭГ у лиц основной и контрольной групп соответствуют показателям нормы и не имеют различий между собой.

**Заключение:** Выявленные динамические особенности могут свидетельствовать о положительной динамике уровня интеллектуального развития антенатально облученных лиц. Биоэлектрическая активность головного мозга данной группы лиц не вышла за рамки возрастных нормативов.

**Ключевые слова:** антенатальное облучение, тест интеллекта WASI, социально-психологическая адаптация, электроэнцефалография

ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the characteristics of the mental development of persons exposed to radiation at various time periods of antenatal development, with detailed clinical, psychological and neurophysiological tests and analysis of the results in comparison with the available data related to the sample.

**Material and methods:** The survey sample was conducted in two research centers in the cities of Minsk and Gomel. The composition of major groups has included 73 persons of both genders who were in the antenatal period and early development in areas with radionuclide contamination of more than 550 kBq·m<sup>-2</sup>. Joint control group has consisted of 73 persons of both genders who were in the antenatal period and early development in areas with radionuclide contamination of 200 kBq·m<sup>-2</sup>. All subjects have consented on voluntary participation in the study after explaining the objectives and methods. The average age of examinees in both groups was 23±0.5 years. Gender composition of the exposed and control groups was balanced. Level of education of study participants was comparable.

Diagnosis of primary (antenatally irradiated) and control group with regards to the level of intellectual development was carried out using the test of Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). Socio-demographic characteristics of both groups and their level of social adaptation including family issues were investigated.

EEG examination was performed using the Mitsar (Russia) electroencephalograph with the monopolar assembly and separate ear electrodes followed by visual and computer processing of the received signal using periodometrical and spectral analysis under EEG 2000.

**Results:** As a general indicator of intelligence, the core group has matched the target. The level of verbal intelligence was significantly higher in the control group. Visual characteristics of the EEG did not differ in both examined groups. The peak frequency of alpha-rhythm of EEG in patients and control group corresponds to the performance standards and do not have differences among themselves.

**Conclusions:** The identified dynamic features may be the evidence of positive dynamics of the level of intellectual development of antenatally irradiated individuals. The revealed changes of bioelectric activity of the brain show distinct age dependency.

**Key words:** antenatal exposure, WASI intelligence test WASI, socio-psychological adaptation, electroencephalography

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Белоруссия. E-mail: sigumnov67@gmail.com

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Белоруссия

<sup>3</sup> Объединенный институт ядерных и энергетических проблем «Сосны», Минск, Белоруссия

<sup>1</sup> Republican Research Center of Mental Health, Minsk, Belarus. E-mail: sigumnov67@gmail.com

<sup>2</sup> Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

<sup>3</sup> Joint Institute of Power and Nuclear Research "Sosny", Minsk, Belarus

## Введение

Среди проблем, связанных с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, представляется важной проблема оценки психического развития лиц, перенесших антенатальное (*in utero*) облучение во время проживания их матерей на загрязненной территории. Исследование, проведенное по программе преодоления последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006–2010 гг., «Современная диагностика, лечение и реабилитация психических расстройств у лиц, подвергшихся воздействию радиации», включало изучение социально-психологической адаптации переселенцев, уровень интеллектуального развития, личностные особенности и регистрацию биоэлектрической активности головного мозга. Целью его явилось изучение особенностей психического развития лиц, подвергшихся воздействию радиации на различных сроках антенатального развития, с детальным клиническим, психологическим и нейрофизиологическим исследованием, анализом полученных результатов и их сравнением с имеющимися данными по связанной выборке. Настоящая работа является продолжением лонгитюда, начатого белорусскими учеными в 1991 г. [1–3].

Имеется ряд публикаций в периодических изданиях по данной теме, раскрывающих особенности заболеваний, психического развития облученных *in utero*. Показано, что ионизирующее облучение оказывает множественные дозозависимые эффекты на головной мозг, поведение, когнитивные функции и функции ЦНС [4–6].

Особенности психики лиц, облученных внутриутробно в результате чернобыльской аварии, стали предметом исследования ряда белорусских ученых. В их работах показано, что основными причинами возникновения психических расстройств у внутриутробно облученных детей явились демографические и социально-культурологические факторы. Повышенная частота специфических расстройств развития речи и эмоциональных нарушений, а также более низкий усредненный балл общего IQ при большем числе случаев пограничного IQ у антенатально облученных жителей Белоруссии были связаны с социальными и психологическими факторами. Корреляция же между внутриутробным облучением и снижением IQ, а также ухудшением психического здоровья детей не выявлена [2, 3, 7].

Анализ результатов, полученных в ходе выполнения пилотного проекта Всемирной организации здравоохранения «Внутриутробное повреждение головного мозга» в 1992–1995 гг. в Белоруссии, Российской Федерации и на Украине в рамках Международной программы изучения медицинских последствий чернобыльской катастрофы, показал следующее:

распространенность легкой умственной отсталости у внутриутробно облученных детей несколько превышает таковую в контрольных группах; возрастает частота эмоционально-поведенческих расстройств у детей, облученных *in utero*; распространенность пограничных нервно-психических расстройств у родителей пренатально облученных выше, чем в контроле [6]. А.И. Нягу и соавторы (1992–2004) уделили значительное внимание проблеме внутриутробного повреждения головного мозга в результате аварии на ЧАЭС [6]. В результате их исследования выявлено учащение случаев умственной отсталости легкой степени, пограничного и низкого IQ, эмоциональных и поведенческих расстройств, уменьшение количества детей с высоким IQ среди облученных *in utero*.

В последнее время опубликованы результаты радионейроэмбриологических исследований, в которых обосновывается положение о том, что пренатальное облучение может повысить риск возникновения шизофрении, рассматриваемой авторами исследования как нейродегенеративное заболевание, в основе которого могут лежать нарушения развития головного мозга [8].

Нейрофизиологическое обследование детей, матери которых находились в момент аварии на ЧАЭС на территориях жесткого радиационного контроля Украины, будучи на различных сроках беременности, показало наличие большей частоты низкоамплитудного и эпилептиформного паттернов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с левополушарной латерализацией дисфункции; преобладание  $\delta$ - и  $\beta_1$ -активности при снижении  $\alpha$ - и  $\Theta$ -ритмики, а также преобладанием межполушарных асимметрий в сочетании с пароксизмальной активностью. Одним из паттернов биоэлектрической активности головного мозга антенатально облученных детей были средне- и низкоамплитудные дезорганизованные ЭЭГ с обилием медленноволновой и пароксизмальной активности [9].

Однако вопрос о специфичности изменений биоэлектрической активности головного мозга у лиц, подвергшихся антенатальному облучению, остается дискуссионным [3, 4].

Таким образом, результаты последних исследований неоднозначны, но большинство из них свидетельствуют о том, что как возможное радиационное повреждение эмбриона и плода человека, так и негативные социально-психологические последствия радиационных аварий могут сопровождаться когнитивным дефицитом и нервно-психическими расстройствами, проявления которых необходимо изучать на клиническом, психологическом и нейрофизиологическом уровнях. Последние события на АЭС Фукусима в Японии свидетельствуют о чрезвычайной важности продолжения подобных исследований.

Таблица 1

**Гендерный состав выборки**

№	Исследовательские центры	Основная группа (n = 73)		Контрольная группа (n = 73)	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
1	РНПЦ психического здоровья, Минск	25 (53 %)	22 (47 %)	22 (46 %)	26 (54 %)
2	РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель	8 (31 %)	18 (69 %)	7 (28 %)	18 (72 %)
3	ВСЕГО	33 (45 %)	40 (55 %)	29 (40 %)	44 (60 %)

**Материал и методы**

Обследование выборки проводилось в двух исследовательских центрах в Минске и Гомеле. В состав объединенной основной группы вошли 73 человека обоего пола, которые находились в период антенатального и раннего развития на территориях с плотностью загрязнения радионуклидами более 550 кБк·м<sup>-2</sup>. Объединенная контрольная группа составила 73 человека обоего пола, которые находились в период антенатального и раннего развития на территориях с плотностью загрязнения радионуклидами не более 200 кБк·м<sup>-2</sup>. У всех испытуемых было получено согласие на добровольное участие в исследовании после разъяснения его целей и методов. Участникам, пожелавшим узнать результаты индивидуально-группового обследования, была предоставлена такая возможность (результаты были сообщены на индивидуальном приеме или по электронной почте). Подавляющее большинство участников отнеслись к исследованию с интересом.

Средний возраст обследованных в обеих группах составил 23,0±0,5 года. Гендерный состав основной и контрольной групп сбалансирован (табл. 1). Уровень образования участников исследования оказался сравнимым (табл. 2).

Диагностика уровня интеллектуального развития лиц основной (состоящей из антенатально облученных) и контрольной групп проводилась с помощью теста Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) – сокращенного теста интеллекта Векслера (The Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, 1999), предварительно адаптированного и содержащего четыре субтеста: 1) «словарный» – толкование значений слов; 2) «кубики Коса» – складывание узоров по рисункам; 3) «сходство» – нахождение общего между двумя понятиями; и 4) «прогрессивные матрицы» – нахождение закономерностей в рисунках-схемах. Изучены социально-демографические характеристики обеих групп и уровень их социальной адаптации, в том числе проанализированы состав семьи и состояние внутрисемейных отношений с помощью специально разработанной анкеты [10].

Таблица 2

**Уровень образования обследованных лиц**

№	Уровень образования	Основная группа (n = 73)	Контрольная группа (n = 73)	Всего (n = 146)
1	среднее	11 (15,0 %)	4 (5,4 %)	15 (10,2 %)
2	среднее специальное	31 (42,4 %)	30 (41,0 %)	61 (41,7 %)
3	высшее	18 (24,6 %)	19 (26,0 %)	37 (25,3 %)
4	студент	13 (17,8 %)	20 (27,3 %)	33 (22,6 %)

Запись ЭЭГ проводилась на электроэнцефалографе «Мицар» (Россия) в монополярном монтаже с отдельными ушными электродами с последующей визуальной и компьютерной обработкой полученного сигнала при помощи периодометрического и спектрального анализов по программе ЭЭГ 2000.

Накопление и первичная обработка результатов исследования была проведена в MS Excel, статистическая обработка – в программе Statistica 5.5.

**Результаты и обсуждение**

*Изучение структуры и качества семейных отношений* пациентов обеих групп показало, что в основной группе, обследованной в Минске, у пациентов преобладают полные семьи (83 %). В минской контрольной и основной группах преобладают молодые люди, не состоящие в браке. В контрольной группе, набранной в Гомеле, почти четверть родительских семей типа мать+отчим, чего почти не было зарегистрировано в минских группах. В обеих гомельских группах в два раза больше испытуемых, находящихся в браке. Структура семейных взаимоотношений в целом по обоим центрам исследования почти одинакова (табл. 3).

Лица как основной, так и контрольной группы по трехбалльной шкале (хорошие; нечто среднее; плохие отношения) в подавляющем большинстве декларируют хорошие взаимоотношения с матерью, на порядок хуже характеризуются отношения с отцом (в обеих группах дельта = 15 %). При оценке семейного самочувствия по четырехбалльной шкале (очень хорошее; просто хорошее; неудовлетворительное; плохое самочувствие) большая часть опрошенных в обеих группах дает удовлетворительные отзывы (97,2 % в основной и 90,4 % в контрольной). Семейную атмосферу по шестибальной шкале, учитывающей нарастание степени конфликтности взаимоотношений, подавляющее большинство опрошенных в каждой из групп оценили позитивно (степени 1–3, данные представлены в табл. 3, п. 3). В целом приведенные данные свидетельствуют о позитивной

Таблица 3

## Семейные взаимоотношения

№	Характеристики семейных взаимоотношений	Основная группа, $n = 73$		Контрольная группа, $n = 73$	
		чел	%	чел	%
1	<i>Взаимоотношения с родителями:</i>				
	хорошие взаимоотношения с матерью	66	90,4	62	84,9
	хорошие взаимоотношения с отцом	55	75,3	50	68,4
2	<i>Семейное самочувствие:</i>				
	самочувствие в семье очень хорошее	34	46,5	29	39,7
	самочувствие в семье просто хорошее	37	50,6	37	50,6
3	<i>Оценка семейной атмосферы:</i>				
	мирная, очень хорошая	11	15,1	5	6,8
	хорошая, иногда бывают разногласия	42	57,5	40	54,7
	иногда бывают конфликты, не вносящие надолго раздор, обиды в отношения	9	12,3	15	20,5

семейной обстановке в обеих обследованных группах с примерно одинаковым распределением характеристик отношений.

**Исследование уровня интеллектуального развития.**

На этапе проверки гендерных различий в проявлении уровня интеллекта специфических особенностей не было выявлено ни в основной, ни в контрольной группе. Юноши и девушки дали достаточно близкие результаты по всем четырем субтестам WASI: «словарный» – толкование значений слов, «сходство» – нахождение общего между двумя понятиями, «кубики Коса» – складывание узоров по рисункам и «прогрессивные матрицы» (табл. 4). На достоверном уровне ( $p = 0,020$ ) обнаружены различия между группами по шкале вербального интеллекта. Так, в основной группе этот показатель составил 109,95 пунктов IQ, а в контрольной – 117,25 IQ, оба значения лежат в диапазоне высокой нормы. По шкале невербального интеллекта различий между испытуемыми обеих групп не было обнаружено. Средний уровень по шкале составил 93,71 (основная) и 96,17 пунктов IQ (контрольная группа), оба значения лежат в диапазоне нормы. Как следствие, по общему показателю интеллекта группы достоверно различаются ( $p = 0,033$ ). Среднее значение для основной группы составило 101,76 пунктов IQ, для контрольной – 107,21 IQ, при этом оба значения оказались в диапазоне средней нормы.

Таблица 4

**Средние значения по показателям интеллекта – основная группа**

Показатели интеллекта	Основная группа, $n = 73$		Контрольная группа, $n = 73$	
	мужчины, IQ-баллы	женщины, IQ-баллы	мужчины, IQ-баллы	женщины, IQ-баллы
Вербальный	107,52	112,85	115,14	118,96
Невербальный	91,92	95,81	96,66	95,76
Общий	99,32	104,66	106,52	107,76

ной – 107,21 IQ, при этом оба значения оказались в диапазоне средней нормы.

В качестве дополнительного показателя исследовалось время, затраченное испытуемыми, на выполнение субтестов «словарный», «сходство» и «матрицы», причем при предъявлении прогрессивных матриц время засекалось отдельно по первой половине субтеста, отдельно – по второй, более сложной (табл. 5). Анализ различий показал следующее: на достоверном уровне группы различаются лишь по субтестам «словарный» ( $p = 0,001$ ) и «матрицы (2-я часть)» ( $p = 0,029$ ).

Как видно из табл. 5, испытуемые контрольной группы быстрее справлялись со словарным субтестом, при том, что средние значения по данному субтесту практически очень схожи. В то же время, переселенцы быстрее справлялись с более сложной частью «матриц», показав в среднем почти тот же результат, что их сверстники (основная группа – 7,36, контрольная – 7,93).

Найдены два принципиальных различия между основной и контрольной группами. Лица контрольной группы показали более высокий уровень по вербальной и по общей шкале, а также по времени выполнения вербального субтеста. При этом указанные различия у представителей обеих групп не вышли за пределы уровня средней нормы по общему показателю IQ.

Таблица 5

**Средние значения по отдельным субтестам WASI**

Субтесты	Основная время в с.	Контрольная время в с.
Словарный	503,53	401,87
Матрицы (1-я часть – задания 7–21*)	138,24	130,21
Матрицы (2-я часть – задания 22–35)	339,35	413,60

**Примечание:**

\* – с учетом возраста обследуемой выборки исследование началось с задания № 7

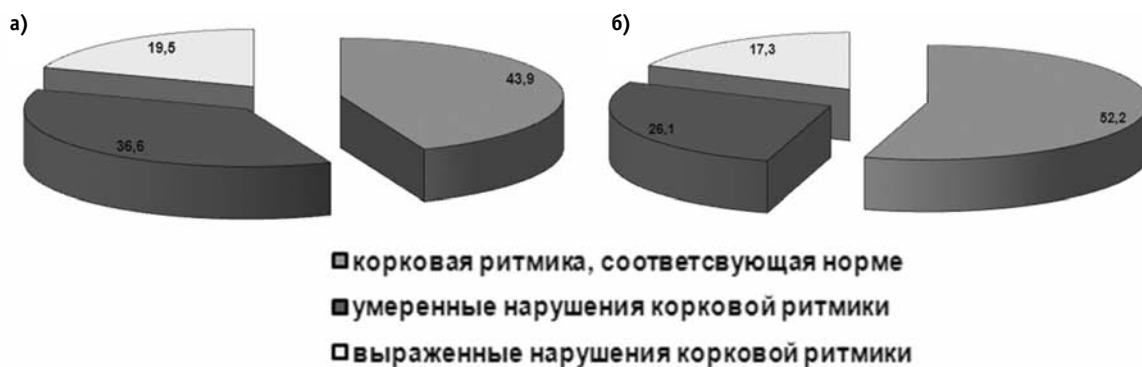


Рис. 1. Степень нарушения корковой ритмики в основной (а) и контрольной (б) группах

Исходя из обнаруженных закономерностей по тесту интеллекта, нельзя исключить, что парциальное снижение интеллектуальных функций представителей основной группы может быть связано с фактом антенатального облучения.

**Динамическое исследование интеллекта.** Динамическое исследование вербального, невербального и общего показателей интеллекта проводилось на связанной выборке в два этапа: 10–12 лет, 15–16 лет. На актуальном, третьем этапе (возраст пациентов – 23 года) исследованием была охвачена часть связанной выборки ( $n = 33$ ). Статистическая оценка динамики производилась с помощью метода  $t$ -тест для зависимых выборок путем сравнения различий между последним измерением и аналогичными показателями, измеренными на двух предыдущих этапах (табл. 6).

Выявленные динамические особенности интеллектуального развития заключаются в следующем: актуальный уровень вербального интеллекта испытуемых оказался на уровне хорошей нормы и достоверно отличается от двух предыдущих измерений; невербальный показатель остается на среднем уровне, но достоверно различается лишь от показателя в подростковом возрасте; общий показатель в настоящий момент также остается в среднем диапазоне, хотя и несколько повысился, достоверно различается лишь от показателя в старшем детском возрасте (10–12 лет). Выявленные динамические особенности могут свидетельствовать о положительной динамике уровня интеллектуального развития антенатально облученных лиц и оптимальном уровне адаптации их когнитивной сферы к субкультуре крупных городов (Минск, Гомель).

**Нейрофизиологическое исследование.** На первом этапе обработки данных все ЭЭГ были подвергнуты визуальной оценке для определения их принадлежности к той или иной группе по классификации Е.А. Жирмунской в модификации Н.Н. Мисюка [11].

Принадлежность по рисунку ЭЭГ к группе используемой классификации позволила распределить полученные в ходе исследования электроэнцефалограммы по степени нарушения организации корковой ритмики на четыре группы: норма, легкая, умеренная и выраженная степень нарушения.

По степени нарушения корковой ритмики обследованные группы распределились следующим образом: норма или легкая степень нарушения встречалась в основной группе у 43,9 %, в контрольной – у 52,2 %, умеренная – у 36,6 % и 26,1 % соответственно, выраженная – у 19,5 % и 17,3 %. Полученные данные представлены на рис. 1.

Качественный анализ полученных данных с использованием критерия хи-квадрат показал, что значимых различий между исследуемыми группами нет.

Более детальный анализ организации корковой ритмики, вклада в рисунок ЭЭГ основных ритмов возможен при использовании математических методов анализа электроэнцефалограмм. Нами был использован метод периодометрического анализа для оценки дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов по индексу. Для расчета медленной активности применялся метод пересечения нулевой линии, для альфа- и

Таблица 6

**Возрастная динамика статистических значений по показателям интеллекта антенатально облученных испытуемых**

Показатели интеллекта	Статистические показатели	Возраст испытуемых, лет		
		10–12	15–16	23
Вербальный	М	94,15*	99,91*	112,45
	SD	10,17	10,27	17,43
Невербальный	М	95,12	99,36*	92,76
	SD	6,87	7,20	9,29
Общий	М	94,39*	99,61	102,52
	SD	8,73	8,69	13,64

**Примечание:**

\* – показатель отличается от актуального показателя интеллекта, измеренного в 23 года, на уровне  $p < 0,05$

Таблица 7

## Значения индексов основных ритмов ЭЭГ у обследованных лиц

Ритм	Группа	Отведения (M±SD)				
		Лобно-полюсные (Fp)	Лобные (F)	Центральные (C)	Теменные (P)	Затылочные (O)
дельта	контрольная	31,3±15,2	20,4±11,8	15,4±11,0	9,9±9,3	6,5±9,4
	основная	40,2±14,6	24,9±12,2	19,8±13,8	15,3±10,6	10,3±8,3
тета	контрольная	31,4±5,7	37,5±4,7	35,7±5,5	27,5±9,1	23,6±8,9
	основная	30,0±6,2	36,2±6,3	35,8±7,3	30,8±8,1	24,3±9,2
альфа	контрольная	50,7±12,2	53,4±9,5	58,9±9,3	68,5±11,1	71,1±14,4
	основная	60,9±13,8	64,2±13,2	67,9±14,8	74,2±15,8	76,8±18,0
бета	контрольная	35,1±15,8	32,8±14,2	29,9±14,8	23,6±13,8	21,8±14,6
	основная	20,8±12,3	16,8±7,3	16,1±7,0	11,6±8,2	9,8±10,2

бета-активности – локальных экстремумов. Полученные результаты представлены в табл. 7.

Значения индексов дельта- и тета-активности в обследованных группах не имеют значимых различий по представленности изучаемого ритма в различных областях головного мозга. Зональное распределение медленной активности одинаково в обеих группах: максимальные значения медленной активности регистрируются в области лобных отведений, минимальные – в затылочных, что характерно для нормальной организации этих ритмов.

Показатель индекса альфа-ритма имеет обратное распределение: максимальный – в затылочной области, минимальный – в лобной. Именно так распределяется основной ритм покоя в исследованных группах.

Для оценки функционального состояния генератора альфа-ритма использовалось значение пиковой частоты, которая рассчитывается при помощи спектрального анализа. Как показали полученные результаты, пиковая частота в основной группе составила  $10,2 \pm 0,2$  Гц, а в контрольной –  $10,3 \pm 0,6$  Гц ( $M \pm m$ ). Данные значения сопоставимы между группами и соответствуют цифрам этого показателя, характерным для данной возрастной группы.

### Заключение

В ходе 13-летнего проспективного исследования можно констатировать наличие положительной социальной адаптации и удовлетворительного уровня интеллектуального развития лиц из группы риска по антенатальному облучению. На основании комплексной оценки с помощью медико-психологических и нейрофизиологических методов обследованные лица были отнесены к одной из выделенных категорий по степени выраженности нарушений со-

стояния психического здоровья: первая группа – «норма» (психически здоровые), вторая группа – «имеется риск психического расстройства», третья группа – «имеются отдельные признаки психического расстройства», четвертая группа – «имеются явные признаки психического заболевания». По итогам комиссионного заключения к первой группе были отнесены 77,6 %, ко второй – 19,4 %, к третьей – всего 2,9 %. Среди обследованных не было выявлено ни одного человека с явными признаками психических заболеваний психотического уровня.

Проведенное исследование позволило сформулировать следующие выводы:

1. Основная (антенатально облученные) и контрольная группы сбалансированы по гендерному составу. Имеются определенные отличия между гомельскими и минскими группами по числу находящихся в браке испытуемых и по составу их родительских семей. Семейная психологическая атмосфера в обеих группах в целом характеризуется по ряду параметров как позитивная.
2. По общему показателю интеллекта основная группа соответствует контрольной. Уровень вербального интеллекта достоверно выше в контрольной группе.
3. Визуальные характеристики ЭЭГ в обеих обследованных группах не различаются. Значения пиковой частоты альфа-ритма ЭЭГ у лиц основной и контрольной групп соответствуют показателям нормы и не имеют различий между собой.

**Выражение благодарности.** Настоящее исследование выполнено при поддержке Союзного государства Белоруссии и России в рамках программы по преодолению последствий чернобыльской катастрофы на 2006–2010 гг. «Современная диагностика, лечение и реабилитация психических расстройств у лиц, подвергшихся воздействию радиации».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гайдук Ф.М., Игумнов С.А., Шалькевич В.Б.* Комплексная оценка нервно-психического развития детей, подвергшихся радиационному воздействию в пренатальном периоде в результате чернобыльской катастрофы. // Социальная и клиническая психиатрия, 1994, **4**, № 1, С. 45–49.
2. *Игумнов С.А.* Антенатальное облучение: нейропсихиатрические аспекты. – М.: РАДЭКОН, 2002, 208 с.
3. *Игумнов С.А. и соавт.* Исследование динамики психического развития молодых людей из группы риска по антенатальному облучению. – Минск: Пара Ла Оро, 2010, 124 с.
4. *Авин А.И., Игумнов С.А.* Особенности мозговых механизмов адаптации у детей, матери которых подверглись воздействию патогенных радиоэкологических факторов на различных сроках беременности. // Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. Аналитико-информационный бюллетень, 1997, № 2, С. 8–11.
5. *Александровский Ю.А.* Психоневрологические расстройства при аварии на Чернобыльской АЭС. // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. – Киев: Здоровья, 1988, С. 171–177.
6. *Нягу А.И., Чебан А.К., Саламатов В.А.* Психосоматическое здоровье детей, облученных *in utero* вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. // Социально-психологические и психоневрологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Материалы научной конференции стран Содружества с международным участием, Киев, 28–30 сентября 1992 г. – Киев, 1993, С. 265–270.
7. *Kolominsky Y., Igumnov S., Drozdovitch V.* The psychological development of children from Belarus exposed in the prenatal period to radiation from the Chernobyl Atomic Power Plant. // *J. Child Psychol. Psychiatry*, 1999, **40**, No. 2, P. 299–305.
8. *Антипчук К.Ю.* Нейропсихологічний метод у діагностиці радіаційних уражень головного мозку. // Укр. мед. часопис., 2004, № 3 (41), С. 121–128.
9. Неврозы: Экспериментальные и клинические исследования. Под общ. ред. *В.Б. Захаржевского*. – Л.: Наука. Ленингр. отделение, 1989, 222 с.
10. *Орлов А.Л.* Состав семьи и семейные взаимоотношения у подростков с нарушениями поведения. // Адукацыя і выхаванне, 2010, № 7, С. 55–65.
11. *Мисюк Н.Н., Докукина Т.В.* Картирование ЭЭГ в клинической практике. – Минск.: Книгосбор, – 2008, 156 с.

Поступила: 30.03.2011

Принята к публикации: 14.09.2011



**Л.Ф. Романова, Е.Е. Станякина, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев,  
Р.И. Габуня, М.О. Гончаров**

**УРОВНИ ОСТЕОКАЛЬЦИНА У БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ  
МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ  
ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ХЛОРИДОМ СТРОНЦИЯ-89**

**L.F. Romanova, E.E. Stanyakina, A.D. Ryzhkov, S.V. Shiryayev, R.I. Gabunij,  
M.O. Goncharov**

**Value of Levels of Osteocalcin in Breast Cancer and Prostate Cancer Patients  
with Bone Metastases after System Radionuclide Therapy of Strontium-89  
Chloride**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучить клиническое значение уровня остеокальцина (ОК) при мониторинге больных с костными метастазами рака предстательной (РПЖ) и молочной желез (РМЖ) после системного лечения хлоридом стронция-89.

**Материал и методы:** В исследование включено 95 пациентов, леченных хлоридом стронция-89. Из них: рак простаты – 49, рак молочной железы – 46. Уровень ОК у больных определялся в плазме крови с помощью РИА-наборов фирмы CIS biointernational (Франция). Радиоиммунологические исследования и радиоизотопные исследования по визуализации костных метастазов проводились непосредственно перед введением хлорида стронция-89 и через три – шесть месяцев после начала лечения. Рассчитывали изменения уровня ОК (в %) у каждого больного после системного лечения по сравнению с первоначальными данными (до лечения).

**Результаты:** Обобщая данные, полученные в группах больных РПЖ и РМЖ, у которых произошла регрессия метастатических очагов и наблюдалось (по данным скинтиграфии и рентгенографии) преобладание репаративных процессов (положительная динамика) после системной терапии хлоридом стронция-89, мы получили следующие результаты. Уровень ОК снижался до 44,3±5,4 % при РПЖ и до 58,1±1,4 % при РМЖ у 100 % и у 80 % больных соответственно. На скинтиграммах у этих больных отмечалось уменьшение накопления <sup>99m</sup>Tc-технефора в метастатических очагах и угнетение болевого синдрома.

В категории больных с прогрессированием метастатического процесса в костях (отрицательная динамика), когда не наблюдался лечебный эффект (не было снижения болевого синдрома) от радионуклидной терапии, уровень ОК увеличивался от исходных значений до 173,5±38,6 % при РПЖ и до 77,4±18,0 % при РМЖ у 75 % и у 100 % больных соответственно. На скинтиграммах у этих больных определялись очаги повышенного накопления <sup>99m</sup>Tc-технефора.

У больных с объективной стабилизацией процесса уровень ОК повышался до 54,2±19,5 % в 53,3 % случаев при РПЖ и до 60,4±20,6 % в 46,7 % случаев при РМЖ и снижался на 34,9±8,5 % у 46,7 % больных при РПЖ и на 18,8±5,1 %, у 53,4 % больных при РМЖ, что, скорее всего, свидетельствовало о неустойчивости стабилизационного процесса.

**Выводы:** Репаративные процессы как при РПЖ, так и при РМЖ и угнетение болевого синдрома сопровождалось у 100 и у 80 % больных снижением уровня ОК до 40 и до 60 % соответственно по сравнению с первоначальными данными (до системного лечения), тогда как прогрессирование заболевания и отсутствие снижения болевого синдрома сопровождалось значительным ростом уровня ОК до 77,4 и 173,5 % по сравнению с первоначальными данными у 75 % и у 100 % больных при РПЖ и РМЖ соответственно. Таким образом, уровень ОК является, вероятно, отражением костного патологического метаболизма при метастазах в кости в ответ на системное лечение хлоридом стронция-89, отражает потенциал регрессии или прогрессии костных метастазов и может служить дополнительным способом оценки этих изменений, наряду со скинтиграфией костей.

**Ключевые слова:** уровень остеокальцина, эффект терапии, радионуклидная терапия, хлорид стронция-89

## ABSTRACT

**Purpose:** To study clinical value of osteocalcin levels (OC) in observed patients with bone metastases of prostate cancer (PC) and breast cancer (BC) after systemic treatment of strontium-89 chloride.

**Material and methods:** 95 patients treated by strontium-89 chloride were included into research. From them: PC are 49 and BC are 46. Levels of OC were determined in blood plasma applying RIA-kit of CIS Biointernational (France). Radioimmunological bioassays and radionuclide imaging visualization of bone metastases were spent directly ahead of administration of strontium-89 chloride and 3–6 months after the beginning of treatment. Also changes of OC levels were counted (per %) in each patient after conducted systemic treatment in comparison to initial data (before treatment).

**Results:** According to a scintigraphy and radiographic data in PC and BC patients which had the regression of the metastatic locuses and reparation after systemic therapy of strontium-89 chloride (the positive dynamic) we have received following results. Levels of OC have decreased down to 44.3±5.4 % in PC patients (100 %) and to 58.1±1.4 % in BC patients (80 %). The reduction of accumulation of <sup>99m</sup>Tc-MDP in the metastatic locuses was shown by scintigrams and the oppression of a pain syndrome was found in these patients.

Levels of OC have increased from initial values up to 173.5 ± 38.6 % in PC patients (75 %) and up to 77.4±18.0 % in BC patients (100 %) with advance of bone metastatic process (the negative dynamic) and absence of the therapeutic effect (lack of reduction of a pain syndrome) after systemic therapy. The locuses of the increased accumulation of <sup>99m</sup>Tc-MDP were determined by scintigrams of these patients.

Levels of OC increased up to 54.2±19.5 % in PC patients (53.3 %) and up to 60.4±20.6 % in BC patients (46.7 %) with stabilization processes. Level of OC dropped to 34.9±8.5 % in PC patients (46.7 %) and to 18.8±5.1 %, in BC patients (53.4 %), that, most likely, testified to instability of process.

**Conclusion:** Reparation processes and oppression of a pain syndrome were accompanied by reduction of OC levels to 40–60 % in comparison with initial values of OC levels both in PC patients (100 %) and in BC patients (80 %), accordingly. Thus, possibly, OC level reflects pathological metabolism of bone metastases in reply to systemic treatment of strontium-89 chloride and can serve as an additional tool for an estimation of these changes via bone scintigraphy.

**Key words:** levels of osteocalcin, effect of treatment, radionuclide therapy, strontium-89 chloride

## Введение

Костные метастазы наиболее часто встречаются у больных при раке предстательной (РПЖ), молочной (РМЖ), щитовидной железы, почек и других злокачественных опухолях. Одним из проявлений тяжести состояния больных с метастазами в кости является болевой синдром. Боли в костях значительно снижают качество жизни пациентов: приводят к иммобилизации, развитию тревоги, депрессии. В настоящее время альтернативой дистанционной лучевой терапии стало применение внутрикостного облучения с помощью радионуклидов, тропных к костной ткани. К таким радионуклидам относятся стронций-89, самарий-153 и рений-188. Из перечисленных радионуклидов наиболее широкое применение получил хлорид стронция-89 [1].

При мониторинге больных с костными метастазами применяются различные диагностические средства визуализации: скintiграфия, рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, а также измерение уровней серологических маркеров. В клинической практике широко используются маркеры СЕА и СА 15-3 при РМЖ и РСА при РПЖ [2–5]. В последнее время ряд работ был посвящен изучению клинического значения уровня остеокальцина (ОК) в мониторинге и оценке лечения больных с костными метастазами различной природы [6–12].

Остеокальцин представляет собою неколлагеновый костный протеин, синтезируемый остеобластами и одонтобластами, и является наиболее специфичным маркером остеобластической активности. Рост уровня ОК в сыворотке крови отражает активность остеобластов при повышении активности костеобразования [11, 13, 14].

Мнения о клинической значимости теста по уровню ОК у пациентов с костными метастазами довольно противоречивы. Одни авторы отмечают повышение уровня ОК у больных с метастазами в кости, тогда как в других исследованиях отмечаются нормальные значения ОК при такой же патологии. В работе Arai Y. et al. [7] было выявлено, что перед началом лечения уровень ОК у больных с костными метастазами значительно выше ( $p < 0,01$ ), чем у больных без метастазов и что величина этого показателя перед началом лечения имеет прогностическое значение. У пациентов с первоначально высоким уровнем ОК даже на фоне лечения прогрессия опухоли начинается раньше. Кроме того, авторы показали, что уровень ОК коррелировал с режимом химиогормонального лечения. Был сделан вывод о том, что уровень ОК отражает эффективность лечения и этот тест может использоваться в мониторинге больных. В то же время, о невысокой диагностической значи-

мости уровня ОК говорится в исследованиях Berrutti A. et al. [8] и Shimozuma K. et al. [9]. Уровень ОК находился в пределах нормы при выявлении метастазов с помощью скintiграфического исследования скелета [11], а сниженный уровень ОК отмечался у больных с остеолитическими метастазами [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической значимости уровня ОК при мониторинге больных с костными метастазами при РПЖ и РМЖ, получивших системную терапию хлоридом стронция-89.

## Материал и методы

В исследование включено 94 пациента, получивших системную терапию хлоридом стронция-89. Из них 48 случаев РПЖ и 46 — РМЖ с метастазами в кости. Показанием для назначения хлорида стронция-89 служило наличие болевого синдрома, метастатических очагов на скintiграммах и рентгенограммах и адекватная гематологическая картина (лейкоциты не менее 3,5 тыс., тромбоциты — 150 тыс.). Все больные до применения хлорида стронция-89 были прооперированы или получали химиогормональное лечение. Хлорид стронция-89 активностью 150 МБк в 4,0 мл раствора вводился внутривенно. Количество и объем метастатических очагов до лечения и в процессе лечения определялись посредством остеоскintiграфических исследований, которые проводились через три часа после внутривенного введения 370–740 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора.

Уровень ОК определялся в плазме крови с помощью РИА-наборов фирмы CIS Biointernational (Франция). Радиоиммунологические исследования и исследования по визуализации проводились непосредственно перед введением хлорида стронция-89 и через три–шесть месяцев после начала лечения и вычислялись в процентном отношении уровня ОК после системного лечения по отношению к первоначальному уровню ОК до лечения.

## Результаты и обсуждение

После проведения системной терапии с помощью хлорида стронция-89 у пациентов определялась положительная или отрицательная динамика, которая отражалась в регрессии — репарации или прогрессии метастатического процесса в костях либо временной стабилизации процесса. Были выявлены различия в радиоиммунологических и скintiграфических исследованиях, определялся % увеличения или снижения уровня ОК после системной терапии по сравнению с первоначальным.

У 100 % больных с репарацией в остеобластических метастазах РПЖ после системного лечения, уровень ОК снизился на  $44,3 \pm 5,4$  %. При прогресси-

Таблица 1

**Динамика изменений уровня ОК (%) после системной терапии по отношению к первоначальному уровню ОК (до лечения) у больных РПЖ в зависимости от характера метастатического процесса в костях и анальгезирующего эффекта хлорида стронция-89**  
**Остеобластические метастазы**

	+ %	n	- %	n
Репарация	0		-44,3±5,4	18/100%
Прогрессия	+173,5±32,6	12/75 %	-54,3±13,4	3/25 %
Стабилизация	+54,2±19,5	8/53,3 %	-34,9±8,5	7/46,7 %
Репарация/прогрессия	$p < 0,05$			
(n = 18) / (n = 12)				
Наличие обезболивания	+75,8±26,95	4/16,7%	-38,4±4,7	25/83,3%
Отсутствие обезболивания	+130,3±33,0	12/80%	-31,5±12,15	3/20 %
	$p < 0,05$			

ровании заболевания у 75 % больных уровень ОК возрастал на 173,5±32,6 %, в одном случае оставался неизменным, и лишь у трех больных отмечено снижение уровня ОК на 54,3±13,4 % (всего 25 % случа-

ев). При стабилизации метастазов в костях снижение уровня ОК на 34,9±8,5 % наблюдалось у 46,7 % больных, а повышение уровня ОК на 54,2±19,5 % наблюдалось у 53,3 % больных, что, скорее всего, свидетельствовало о неустойчивой стабилизации (табл. 1).

При РПЖ в зависимости от изменения уровня болевого синдрома результаты уровня ОК распределялись следующим образом. При угнетении болевого синдрома в 83,3 % случаев уровень ОК снижался на 38,4±4,7 %, тогда как при слабом угнетении боли либо при его отсутствии уровень ОК возрастал в 80 % случаев на 130,3±32,9 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Если учесть, что снижение болевых ощущений зависит от замедления процессов остеолита, на что организм отвечает снижением реактивного костеобразования, то полученные результаты не выглядят неожиданными. Боль, вероятно, зависит от активности работы остеокластов и связана с выработкой простагландинов и других медиаторов. Снижение агрессивности течения процесса обусловлено, очевидно, замедлением остеолита.

На рис. 1, 2 представлены скинтиграммы больного К. с диагнозом РПЖ, состояние до и после системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89. На остеосквинтиграммах (рис. 1) до систем-



Рис. 1. Состояние до системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89. ОК до лечения 376 нг/мл

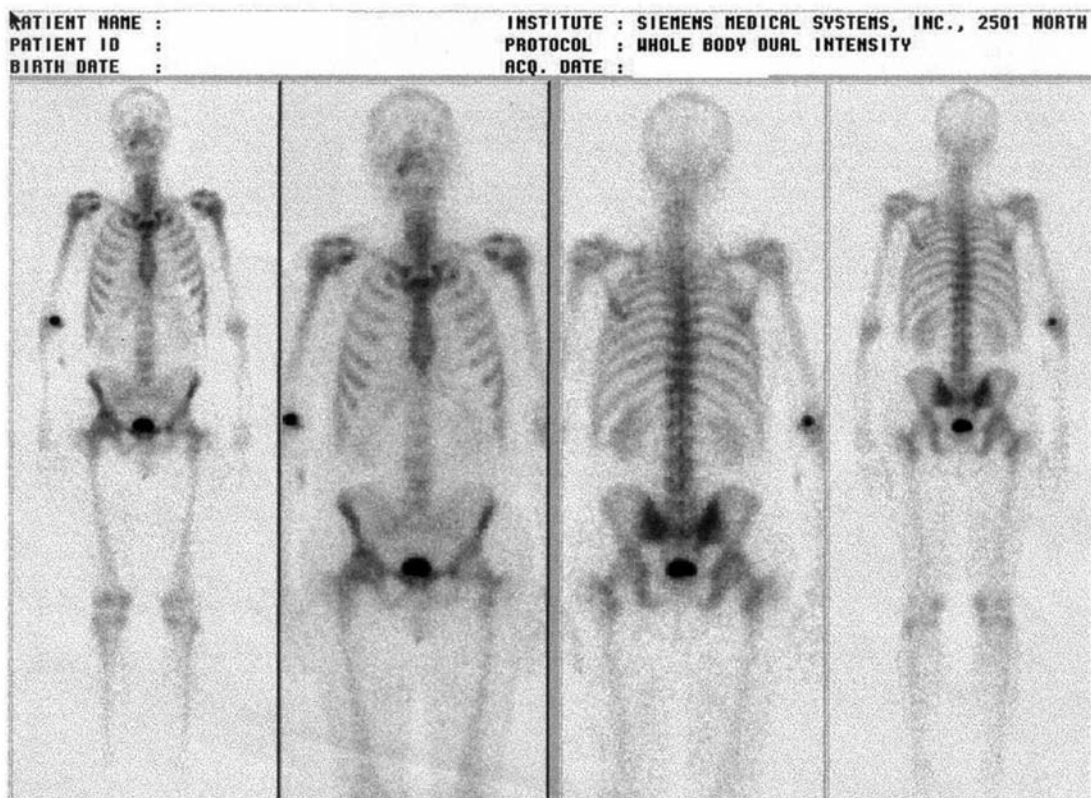


Рис. 2. Состояние после системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89, положительная динамика. ОК после лечения 47 нг/мл

ной терапии определяется диффузное повышение накопления РФП в костях осевого и добавочного скелета: позвоночнике, костях таза, ребрах, грудине, ключицах, лопатках, проксимальных отделах плечевых и бедренных костей вследствие поражения скелета метастазами РПЖ. Уровень ОК до лечения 376 нг/мл.

Контрольные остеосцинтиграммы (рис. 2) выполнены через три–восемь месяцев после двух курсов системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89. Отмечается снижение накопления РФП в пораженном скелете практически во всех ранее перечисленных костях – положительная динамика. Уровень ОК у данного больного снизился на 56 % после первого курса лечения (с 376 до 165 нг/мл) и на 87,5 % (с 376 до 47 нг/мл) после второго.

На следующих остеосцинтиграммах представлен пример наблюдения с отрицательной динамикой (рис. 3, 4) у больного В. при том же диагнозе – РПЖ.

На остеосцинтиграммах (рис. 3) до системной терапии определяются множественные очаги гиперфиксации РФП в позвоночнике, костях таза (больше в правой половине), ребрах, лопатках, грудине, ключице, костях свода черепа, множественные очаги поражения костной системы. Уровень ОК до лечения 104 нг /мл.

На контрольных остеосцинтиграммах (рис. 4), выполненных через четыре месяца после курса системной терапии хлоридом стронция-89, визуально отмечается увеличение числа и площади очагов поражения в костях, приобретающее в осевом скелете тотальный сливной характер (суперскан). В очаговый процесс вовлечены плечевые и бедренные кости – отрицательная динамика. Уровень ОК у данного больного после курса радионуклидной терапии 276 нг/мл, т.е. он повысился на 165,4 % по сравнению с первоначальным уровнем до лечения.

Больные с костными метастазами при РМЖ были представлены менее монолитной группой и подразделялись на две подгруппы, выделенные по рентгенорадиологическим данным в зависимости от констатированной репарации: бластические – 11 больных; из них четверо с репаративными процессами и семеро с прогрессией заболевания. Ко второй подгруппе отнесены 35 больных со смешанной репарацией. 13 из них с процессами репарации, семеро с прогрессией заболевания и 15 в стадии стабилизации (табл. 2).

Общие тенденции, определенные для РПЖ, сохраняются и при РМЖ. Так, при репарации в остеобластических метастазах РМЖ уровень ОК у 80 % больных уменьшился на  $58,1 \pm 1,4$  %, тогда как при

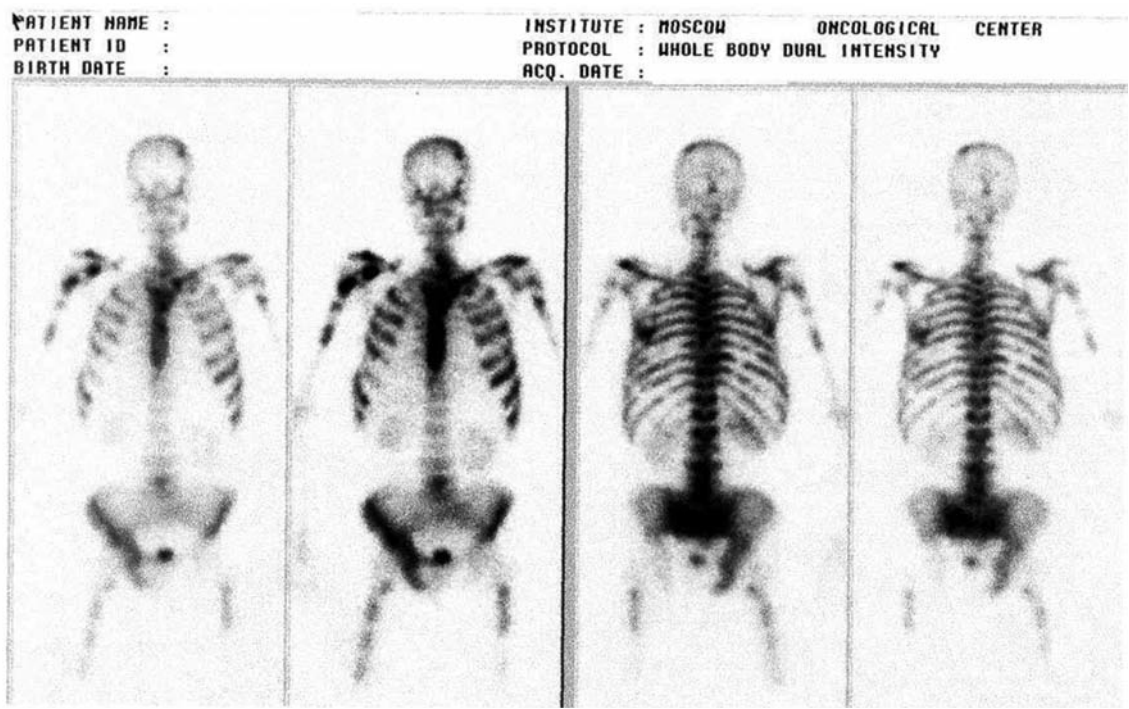


Рис. 3. Состояние до системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89. ОК до лечения 104 нг/мл

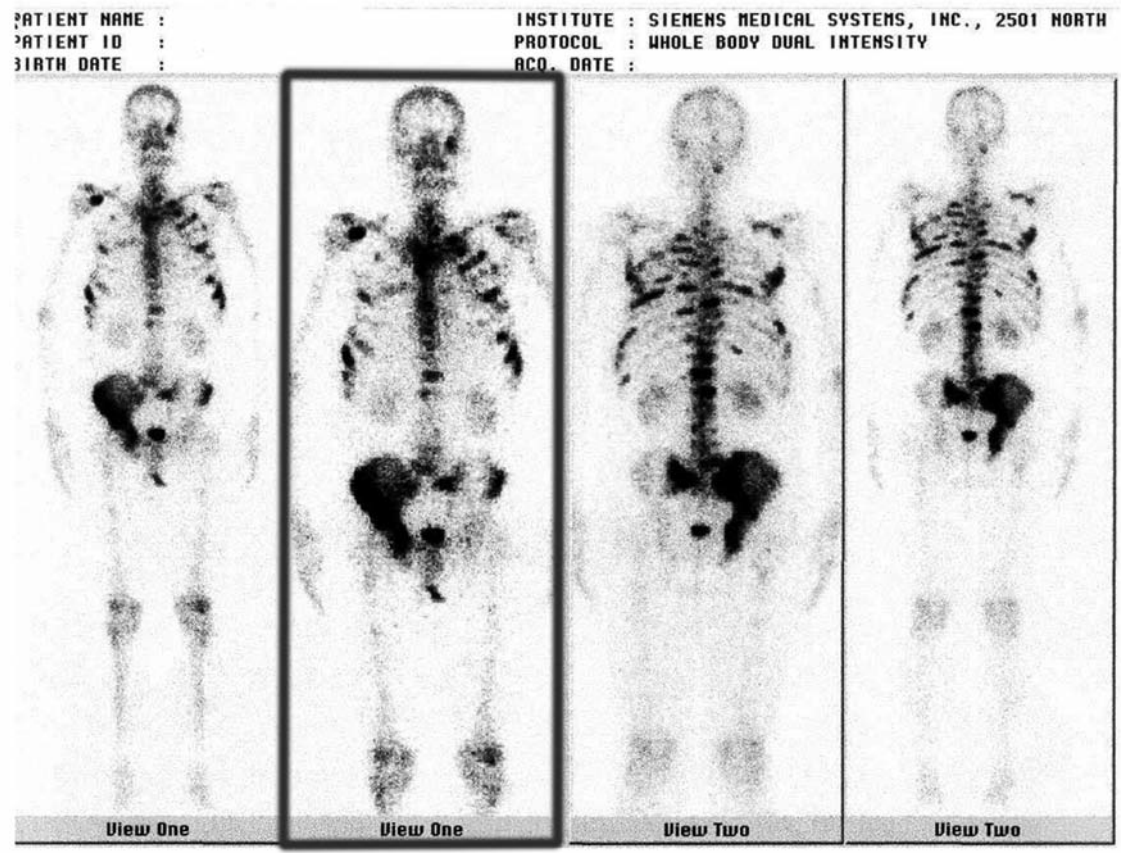


Рис. 4. Состояние после системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89, отрицательная динамика. ОК после лечения 276 нг/мл

Таблица 2

**Динамика изменений уровня ОК (%) после системной терапии по отношению к первоначальному уровню ОК (до лечения) у больных РМЖ в зависимости от характера метастатического процесса в костях и анальгезирующего эффекта хлорида стронция-89**

	Остеобластические метастазы			Смешанные метастазы			
	<i>n</i>	+ %	– %	<i>n</i>	+ %	<i>n</i>	– %
Репарация	4 / 100 %		–58,0±1,4			13 / 100 %	–55,2±8,1
Прогрессия	7 / 100 %	+70,8±16,6		7 / 100 %	+90,5±30,1		
Стабилизация				7 / 46,7 %	+60,4±26,6	8 / 53,3 %	–18,8±5,1
Наличие обезболивания	4 / 100 %		–58,1±1,4	5 / 23,8 %	+103±45,9	16 / 76,2 %	–49,3±6,6
Отсутствие обезболивания	7 / 100 %	+70,8±16,6		11 / 78,6 %	+51,6±15,5	3 / 20,4 %	–13,6±6,0

прогрессировании процесса он возрос на 77,4±18,0 % от первоначальной величины у 100 % больных ( $p < 0,05$ ). У 100 % больных при репарации смешанных метастазов уровень ОК снижался на 56,4±8,0 %, а при прогрессировании заболевания он повышался на 90,5±30,1 % также у 100 % больных ( $p < 0,05$ ). В условиях стабилизации процесса у 46,7 % больных уровень ОК повысился на 60,4±26,6 %, а у 53,3 % снизился на 18,8±5,1 %.

Угнетение болевого синдрома при РМЖ коррелировало у 100 % больных со снижением уровня ОК на 58,1±1,4 % при репарации в остеобластических метастазах, а при отсутствии снижения боли уровень ОК возрастал на 70,8±16,6 % также у 100 % больных ( $p < 0,05$ ).

При репарации в смешанных метастазах снижение болевого синдрома сочеталось со снижением уровня ОК на 49,3±6,6 % у 76,2 % больных, и лишь у 23,8 % больных он повысился на 102,9±45,9 %. При отсутствии эффекта угнетения болевого синдрома у 73,3 % больных РМЖ уровень ОК повышался на 51,6±15,5 %, и лишь у 26,7 % больных он незначительно снижался на 13,6 ±6,0 %.

При положительной динамике на скинтиграммах у больных РМЖ с метастазами в костях наблюдалась следующая картина. На рис. 5 представлены остеосцинтиграммы больной с метастазами в кости РМЖ до проведения системной терапии хлоридом стронция-89. На скинтиграммах определяются очаги гиперфиксации диагностического РФП в правой теменной кости, отдельных позвонках, костях таза, правой лопатке, проксимальных отделах левой плечевой и левой бедренной костей, шестом левом ребре. Уровень ОК составил 110 нг/мл.

На рис. 6 представлены остеосцинтиграммы той же больной после проведения системной терапии хлоридом стронция-89. Уровень включения  $^{99m}\text{Tc}$ -технефора в очагах снизился – положительная дина-

мика. Уровень ОК снизился на 95,5 % и составил 5 нг/мл.

Таким образом, как при РПЖ, так и при РМЖ, репаративные процессы и угнетение болевого синдрома сопровождалось снижением уровня ОК до 44,3±5,4 % (РПЖ) и 58,1±1,45 % (РМЖ) у 100 % и у 80 % больных соответственно по сравнению с первоначальным (до системного лечения) уровнем. Прогрессирование же заболевания и отсутствие эффекта снижения болевого синдрома сопровождалось ростом уровня ОК до 173,5 ±32,6 % (РПЖ) и до 77,4±18,0 % (РМЖ) по сравнению с первоначальными данными у 75 % и у 100 % больных соответственно. У больных со стабилизационными процессами уровень ОК повышался до 54,2±19,5 % при РПЖ в 53,3 % случаев и до 60,4±20,6 % при РМЖ в 46,7 % случаев. В то же время, снижение уровня ОК до 34,9±8,5 % наблюдалось при РПЖ у 46,7 % больных, тогда как при РМЖ уровень ОК снижался до 18,9±5,1 % у 53,3 % больных, что, скорее всего, свидетельствовало о неустойчивости стабилизации у этого контингента больных.

Снижение уровня ОК в 80–100 % случаев, при наступлении частичной ремиссии после проведенного лечения и повышение уровня ОК в 75–100 % случаев при прогрессировании заболевания позволяет сделать вывод, что этот показатель отражает эффект проведенного лечения хлоридом стронция-89 у больных при РПЖ и РМЖ, что согласуется с исследованиями Arai Y. et. al. [7]. Однако полученные нами результаты не коррелируют с исследованиями Tarle M. et. al. [12], в котором уровень ОК повышался через месяц после терапии при наступлении частичной ремиссии после химиолучевого лечения. Вместе с тем, достоверные различия ( $p < 0,05$ ) мы получили, в основном, у больных с метастазами РПЖ. В группе РМЖ достоверные различия не были получены ввиду малочисленности отдельных подгрупп, и можно

PATIENT NAME :  
PATIENT ID :  
BIRTH DATE :  
INSTITUTE : SIEMENS MEDICAL SYSTEMS, INC., 2501 NORTH  
PROTOCOL : WHOLE BODY DUAL INTENSITY  
ACQ. DATE :

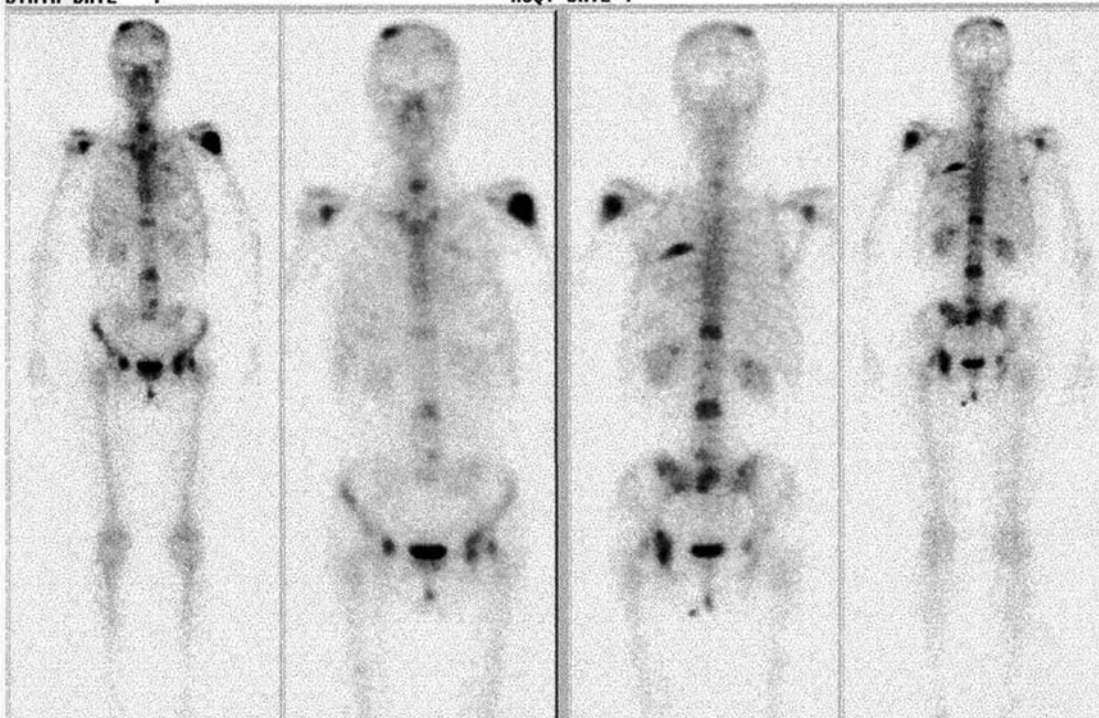


Рис. 5. Состояние до системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89. ОК до лечения 110 нг/мл

PATIENT NAME :  
PATIENT ID :  
BIRTH DATE :  
INSTITUTE : SIEMENS MEDICAL SYSTEMS, INC., 2501 NORTH  
PROTOCOL : WHOLE BODY DUAL INTENSITY  
ACQ. DATE :

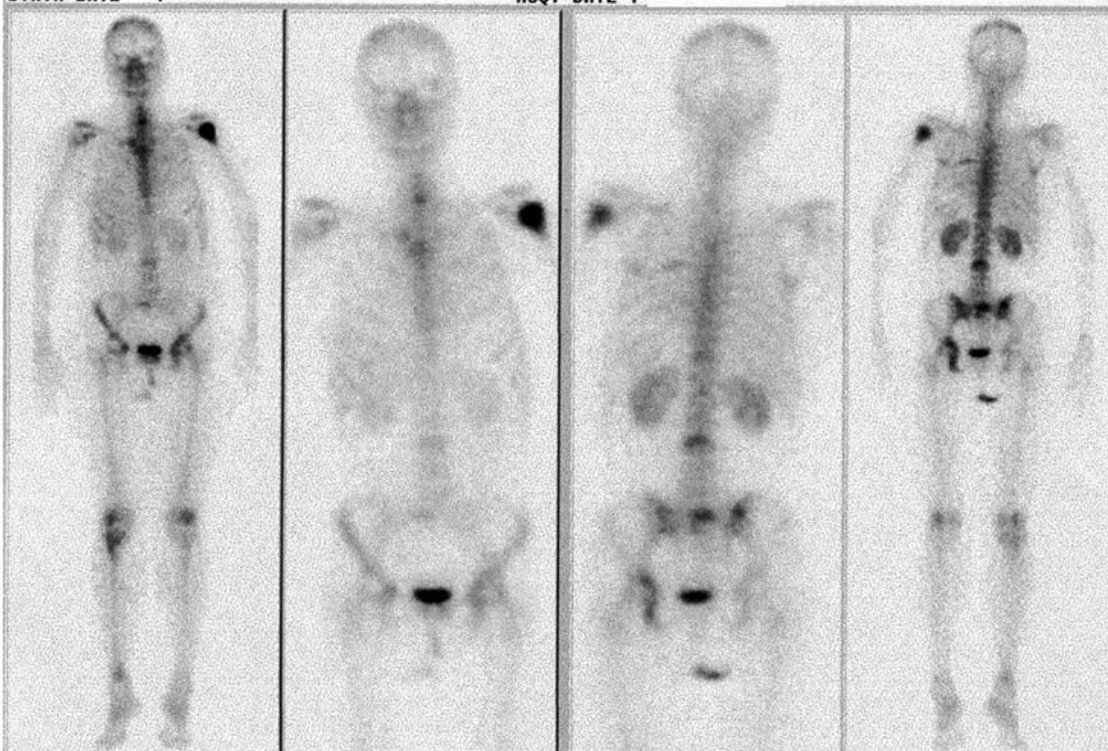


Рис. 6. Состояние после системной радионуклидной терапии хлоридом стронция-89, положительная динамика. ОК после лечения 5 нг/мл

говорить только о тенденции снижения уровня ОК при положительной динамике и повышении уровня ОК при отрицательной динамике метастатического процесса в костях. Значимым изменением уровня ОК, при котором можно адекватно оценивать динамику, является порог в 50 %.

Таким образом, как при РПЖ, так и при РМЖ репаративные процессы и угнетение болевого синдрома сопровождались снижением уровня ОК по сравнению с первоначальным (до системного лечения), тогда как прогрессирование заболевания и отсутствие снижения болевого синдрома сопровождалось ростом уровня ОК по сравнению с первоначальными данными. У больных со стабилизацией метастазов в костях как при РПЖ, так и при РМЖ в половине случаев уровень ОК снижался, а в половине — повышался, что, возможно, отражает потенциал регрессии или прогрессии костных метастазов.

### Выводы

1. Изменение уровня ОК является отражением изменения костного патологического метаболизма при метастазах в кости в ответ на системное лечение хлоридом стронция-89, отражает потенциал регрессии или прогрессии костных метастазов и может служить дополнительным способом оценки этих изменений, наряду со скинтиграфией костей.

2. Снижение уровня ОК на 40–60 % и более коррелирует с положительным эффектом лечения и регрессией костных метастазов у 80 % и у 100 % больных при РМЖ и РПЖ соответственно.

3. Повышение уровня ОК до 77,4 % и 173,5 % коррелирует с отсутствием терапевтического эффекта и прогрессированием заболевания у 75 % и у 100 % больных при РПЖ и РМЖ соответственно.

4. Уровень ОК находится в прямой зависимости от интенсивности боли: у 83 % больных с остеобластическими метастазами в костях при РПЖ и у 100 % больных при РМЖ уровень ОК снижался при уменьшении боли после системного лечения хлоридом стронция-89 и повышался при отсутствии эффекта у 80 % и у 100 % больных соответственно.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.Ю., Щербаков С.Д., Краснова Э.В. и соавт. Опыт лечения костных метастазов хлоридом стронция-89. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2003, **48**, № 4, С. 66–69.
2. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры: молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы. Пособие для врачей. — М.: Макс Пресс, 2003, С. 53–59.

3. Высоцкая И.В., Поддубная И.В., Романова Л.Ф., Иванов В.М. Определение опухолевых маркеров РЭА, ТПА, СА 15-3 у больных раком молочной железы. // Вестник ОНЦ АМН России, 1993, № 1, С. 25–29.
4. De La Lande B., Hacene K., Floiras J.L. et al. Prognostic value of CA 15-3 kinetics for metastatic breast cancer. // Internat. J. Biol. Markers, 2002, **17**, No. 4, P. 231–238.
5. Bidart J.M., Thuillier F., Augereau C. et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. // Clin. Chem., 1999, **45**, P. 1695–1707.
6. Plebani V., Bernardi D., Zanninotto M. et al. New and traditional serum markers of bone metabolism in the detection of skeletal metastases. // Clin. Biochem., 1996, **29**, P. 67–72.
7. Arai Y., Takeuchi H., Oishi K., Yoshida O. Osteocalcin: is it a useful marker of bone metastases and response to treatment in advanced prostate cancer? // Prostate, 1992, **20**, No. 3, P. 169–177.
8. Berruti A., Torta V., Piovesan F. et al. Biochemical picture of bone metabolism in breast cancer patients with bone metastases. // Anticancer Res., 1995, **15**, No. 6B, P. 2871–2875.
9. Shimojima K., Sonoo H., Fukunaga V. et al. Biochemical marker of bone turnover in breast cancer patients with bone metastases: a preliminary report. // Jpn. J. Clin. Oncol., 1999, **29**, No. 1, P. 16–22.
10. Froberg M.K., Garg U.C., Stronck D.F. et al. Changes in serum osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone pain in donors receiving granulocyte-colony-stimulating factor for peripheral blood stem and progenitor cell collection. // Transfusion, 1997, **39**, No. 4, P. 410–414.
11. Shih W.J., Collins J., Wierzbinski B. et al. Tc-99m HMDP bone scintigraphic findings in associated with concurrent serum osteocalcin measurements. // Radiat. Med., 1991, **9**, No. 4, P. 62–66.
12. Tarle M., Kovacic K., Strelkov-Alfirevic A. Correlation between bone scans and serum levels of osteocalcin, prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in monitoring patients with disseminated cancer of the prostate. // Prostate, 1989, **15**, No. 3, P.211–219.
13. Козинец Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. — Москва: Триада-Х, 2000, С. 25–29.
14. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. — Москва: Издатель Мокеев, 2000, С. 100–101.

Поступила: 23.12.2011

Принята к публикации: 20.04.2011



**О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк, Л.Е. Самойленко, В.Б. Сергиенко,  
И.Е. Чазова**

**РОЛЬ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**O.A. Arkhipova, T.V. Martynyuk, L.E. Samoilenko, V.B. Sergienko,  
I.E. Chazova**

**Role of Radionuclide Methods of Examination in the Estimation of Functional  
Ability of Right Ventricle in Patients with Pulmonary Hypertension**

РЕФЕРАТ

За последнее десятилетие отмечен значительный прогресс в изучении механизмов развития болезни, диагностике и лечении пациентов с легочной гипертензией. Однако целый ряд вопросов, связанных со своевременной диагностикой, оценкой степени выраженности и прогноза этого заболевания, а также с объективизацией эффекта проводимой терапии пока не решены и требуют глубокого исследования. Очевидно, что у пациентов с легочной гипертензией наиболее перспективным диагностическим методом является оценка функциональных изменений правых отделов сердца.

На сегодняшний день исследование правых камер сердца и сосудов малого круга кровообращения по-прежнему остается сложной диагностической проблемой. Основным методом диагностики легочной гипертензии является катетеризация правых отделов сердца, однако она может быть проведена только в высокоспециализированных медицинских учреждениях, поскольку является инвазивным методом.

В статье освещены методики, применяемые в настоящее время для неинвазивной визуализации правых отделов сердца: эхокардиография, многосрезовая спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и метод радионуклидной вентрикулографии, который существует в двух модификациях: радионуклидная вентрикулография по первому прохождению и равновесная радионуклидная вентрикулография. В свою очередь, равновесная радионуклидная вентрикулография подразделяется на планарную (плоскостную) радионуклидную вентрикулографию и томовентрикулографию.

**Ключевые слова:** радионуклидная вентрикулография по первому прохождению, радионуклидная планарная равновесная вентрикулография, радионуклидная томовентрикулография, легочная гипертензия

ABSTRACT

Over the last decade, the considerable progress of investigations of disease development mechanism, changes in diagnostic process and treatment of patients with pulmonary hypertension has been reached. But there are quite a numbers of non-settled questions of timely diagnosis, assessment degree of manifestation and prognosis for this disease, objectification of effect of therapy that claims in-depth study. *Ex facte*, the assessment of functional changes in right ventricle in patients with pulmonary hypertension is most promising.

At present, the investigation of right ventricle and blood vessels of small circulation continues to be a complicated diagnostic problem. The key-element of pulmonary hypertension diagnostics is a right heart catheterization, but it can be only proceed in high-specialized clinics because of its invasiveness.

The goal of present literature survey is to introduce the techniques currently utilized for the non-invasive imaging of the right heart: echocardiography, cardiac computed tomography, cardiac magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. Radionuclide ventriculography consists of two modifications: first pass radionuclide ventriculography and equilibrium radionuclide ventriculography. In turn, equilibrium radionuclide ventriculography is subdivided into multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging and ECG-gated blood pool single-photon emission computer tomography.

**Key words:** first-pass radionuclide ventriculography, equilibrium radionuclide angiography, ECG-gated blood pool single-photon emission computer tomography, pulmonary hypertension

**Введение**

Легочная гипертензия (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, давления в легочной артерии (ЛА) и ее ветвях, а также в правых отделах сердца. Это, в свою очередь, приводит к ремоделированию сердца и сосудов, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

ЛГ может быть следствием заболеваний соединительной ткани, патологии легких, врожденных поро-

ков сердца (ВПС), поражения левых отделов сердца, например, острого миокардита или стеноза митрального клапана, хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В шести из 1 млн случаев ЛГ имеет идиопатический характер [1].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие отмечен значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов развития, диагностике и лечении ЛГ, целый ряд вопросов, связанных со своевременной диагностикой, оценкой степени выраженности и прогноза этого заболевания, а также с объекти-

визацией терапевтического эффекта, пока не решен и требует глубокого исследования. Решение некоторых из поставленных задач стало возможным с развитием и внедрением в клиническую практику точных и воспроизводимых неинвазивных методов исследования. Очевидно, что у пациентов с ЛГ наиболее перспективными и необходимыми являются методы, позволяющие оценить функциональные и структурные изменения правых отделов сердца, поскольку именно функциональная способность правого желудочка (ПЖ) является одним из главных прогностических факторов при данной патологии. Наряду со значительной дисфункцией и признаками недостаточности ПЖ, предикторами плохого прогноза у больных с ЛГ являются высокое давление в правом предсердии (ПП), сниженный сердечный индекс, и, как следствие, сниженная функциональная способность миокарда ПЖ, высокий функциональный класс заболевания, плохая толерантность к физическим нагрузкам [1]. Неизвестно, почему у некоторых пациентов с высоким давлением в ЛА длительное время сохраняется удовлетворительная функциональная способность сердца, в то время как у других больных, имеющих равные или меньшие показатели давления, быстро развивается правожелудочковая недостаточность и наступает летальный исход.

Одним из факторов, препятствующих изучению функции ПЖ при легочной гипертензии, является отсутствие достаточного количества неинвазивных методов, дающих надежное отображение структурных и функциональных изменений ПЖ, несмотря на то, что за последнее десятилетие клиническая практическая медицина получила ряд точных и воспроизводимых методик. ПЖ характеризуется серповидной формой и тонкими стенками. Он как бы «оборачивает» собой левый желудочек. Согласно данным патологоанатомических исследований, по мышечной массе ПЖ меньше левого желудочка (ЛЖ) в 1,9–4,1 раза, однако по объему ПЖ не уступает левому или даже больше его [2]. Анатомические особенности формы и ориентация ПЖ затрудняют оценку его объемов, систолической и диастолической функции существующими неинвазивными методами исследования.

На сегодняшний день исследование правых камер сердца и сосудов малого круга кровообращения по-прежнему остается сложной диагностической проблемой. Ключевым звеном диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца (КПС), однако она может быть проведена только в высокоспециализированных медицинских учреждениях, поскольку является инвазивным методом. Гемодинамическое определение легочной артериальной гипертензии подразумевает повышение среднего давления в ЛА ( $ДЛА_{cp}$ ) более 25 мм рт. ст. в покое, легоч-

ного сосудистого сопротивления более 3 единиц Вуда (или  $240 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$ ) при давлении заклинивания легочных капилляров, менее или равном 15 мм рт. ст. [1].

Для неинвазивной визуализации сердца в настоящее время применяются эхокардиография (ЭхоКГ), многосрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и радионуклидные методы исследования.

### **Эхокардиография**

Наиболее распространенным в клинической практике неинвазивным методом исследования при подозрении на ЛГ является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Метод практически повсеместно доступен, является недорогим и безопасным, что позволяет проводить повторные исследования столько раз, сколько необходимо для достижения поставленной цели. ЭхоКГ позволяет определить степень повышения давления в легочной артерии, оценить размеры камер сердца, систолическую и диастолическую функции ПЖ, а также установить возможные причины ЛГ, к примеру, диагностировать ВПС, заболевания левых отделов сердца, способных привести к повышению давления в легочной артерии [3].

Большинство исследователей сообщают о высокой корреляции результатов ЭхоКГ и КПС относительно объемов правых камер сердца и уровня систолического давления в ЛА [4]. Вместе с тем, ряд авторов отмечает значительные различия в результатах КПС и ЭхоКГ при определении объемов ПЖ [5], так же как и при сравнении ЭхоКГ с МРТ [6]. Как отмечалось выше, различия в количественной оценке объемов ПЖ при использовании различных методик, в первую очередь, связаны с неправильной геометрической формой ПЖ, невозможностью получения разных проекций правого желудочка при проведении планарной ЭхоКГ и отсутствием специально созданных программ для обработки изображений ПЖ.

Внедрение в клиническую практику методов трехмерной ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ) позволило оценить полный объем ПЖ, исследовать все его стенки. В целом ряде работ было показано, что анализ морфологии и функции ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ высоко коррелирует с результатами МРТ. Наглядно доказано преимущество 3D-ЭхоКГ перед одно- и двумерной Эхо-КГ при определении объемов и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В более поздних работах, посвященных изучению диагностических возможностей 3D-ЭхоКГ и МРТ у больных с ЛГ, была продемонстрирована высокая точность оценки сократительной функции ЛЖ при проведении «живой» 3D-ЭхоКГ [7]. Что касается исследования функцио-

нальной способности ПЖ с помощью метода 3D-ЭхоКГ, особенно у пациентов с ЛГ, то что-либо однозначно сказать пока невозможно из-за недостаточного количества исследований, посвященных этому вопросу. Метод 3D-ЭхоКГ достаточно «молодой» и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, у Эхо-КГ есть ряд ограничений, связанных с конституциональными особенностями пациента, наличием сопутствующей патологии (например, патологии легких), отсутствием специально созданных программ обработки изображений ПЖ и большой зависимостью от опыта оператора, что снижает воспроизводимость результатов и, следовательно, ограничивает применение метода для динамического наблюдения в процессе лечения.

### **Многосрезовая спиральная томография**

МСКТ сердца без контрастного усиления выполняется, преимущественно, для уточнения наличия кальцинированных структур внутри сердца, чаще всего – для выявления кальцинатов коронарных артерий. Разрешение по контрастности между пулом крови и другими тканями достигается после внутривенной инъекции йодосодержащего препарата. Поэтому КТ с высокой разрешающей способностью может обеспечить морфологическое отображение камер сердца, включая ПЖ. Современный метод исследования КТ с контрастированием позволяет визуализировать сердечные камеры, клапаны, большие сердечные сосуды и даже просвет коронарных артерий [8]. Поскольку запись КТ синхронизирована с непрерывной записью ЭКГ, то реконструкция изображения возможна в любой фазе сердечного цикла. Таким образом, конечно-систолические и конечно-диастолические изображения могут быть использованы для определения объемов желудочков сердца и оценки их функции. Однако МСКТ не занимает лидирующего места в оценке морфологических изменений сердца, потому что Эхо-КГ и/или МРТ могут обеспечить достаточную информацию в большинстве клинических ситуаций без применения контрастных препаратов. МСКТ с контрастным усилением может быть полезна у пациентов с электрокардиостимулятором (ЭКС) или другими устройствами, при которых проведение МРТ невозможно, а также для визуализации ЛА и ее ветвей для исключения ТЭЛА.

### **Магнитно-резонансная томография**

Одним из наиболее точных неинвазивных методов исследования анатомических структур сердца является магнитно-резонансная томография (МРТ). Метод обладает хорошей воспроизводимостью. МРТ сердца позволяет определить у больных с ЛГ расширение правых отделов сердца, гипертрофию миокарда

ПЖ, расширение ЛА и ее ветвей, небольшие размеры левых отделов вследствие сдавливания их расширенными правыми, что является характерным для данной патологии. Существенным достоинством МРТ является хорошая трехмерная визуализация всех отделов сердца, включая правые, без артефактов от костных структур и воздуха у пациентов с различными конституциональными особенностями и сопутствующей патологией. Это позволяет не только диагностировать ЛГ, но и исключить, либо, напротив, выявить большинство причин ее возникновения, например ВПС, ТЭЛА, патологию левых отделов сердца. При сопоставлении морфологических МР-изменений с параметрами гемодинамики при КПС были выявлены достоверные корреляции между  $DLA_{cp}$  и диаметром ЛА ( $r = 0,64, p = 0,002$ ),  $DLA_{cp}$  и диаметром ПП ( $r = 0,5, p < 0,05$ ), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО) ПЖ и величиной сердечного индекса (СИ) ( $r = -0,66$  и  $r = -0,90$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Функциональный класс (NYHA) недостаточности кровообращения тесно коррелировал с КДО ПЖ, диаметром и объемом ПП ( $r = 0,47; 0,5; 0,65$  соответственно,  $p < 0,05$ ) [9].

Как и у других методик, у МРТ-исследований имеется ряд ограничений. Противопоказано проведение исследования при наличии имплантатов, например, ЭКС, электронных имплантатов среднего уха из-за возможности нарушения их работы, смещения устройств или их нагревания в магнитном поле. Смещение металлических клипс на сосудах может привести к кровотечению. Проведение исследования невозможно у тяжелых пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких и получающих постоянную внутривенную терапию через инфузомат, а также у пациентов, страдающих клаустрофобией (1–4 %). На интерпретацию результатов могут повлиять нарушения ритма сердца, а также многочисленные гипертрофированные трабекулы в ПЖ, затрудняющие визуализацию эндокарда. Кроме того, само исследование занимает длительное время, что затрудняет его проведение тяжелым пациентам, которые не могут находиться столь продолжительное время в фиксированном положении. Обработка результатов исследования также отличается высокими временными затратами, требует высококвалифицированных подготовленных специалистов, прекрасно ориентирующихся не только в тонкостях методики, но и в кардиологии, поэтому даже при наличии соответствующей аппаратуры исследования сердца выполняются в крайне малых объемах. Кроме того, высокая стоимость аппаратуры не позволяет в настоящее время внедрить МРТ сердца так же широко, как Эхо-КГ. Если выполнение Эхо-КГ возможно в настоящее время практически повсеместно, то прове-

дение МРТ сердца — только в единичных специализированных учреждениях.

### **Радионуклидные методы исследования**

Радионуклидные методы исследования объемов, систолической и диастолической функции желудочков сердца получили на сегодняшний день большую распространенность и значимость в силу их высокой точности и надежности. Складывается впечатление, что известные методики переживают «второе рождение».

В настоящее время для оценки объемов и функции ЛЖ и ПЖ применяется метод радионуклидной вентрикулографии (РНВГ), который существует в двух модификациях: радионуклидная вентрикулография по первому прохождению (РНВГПП) и равновесная радионуклидная вентрикулография (РРНВГ). В свою очередь, РРНВГ подразделяется на планарную (плоскостную) радионуклидную вентрикулографию (РПРНВГ) и томовентрикулографию (РНТВГ). Метод на протяжении многих лет с успехом применяется у пациентов с ИБС, кардиомиопатиями, ВПС и другими заболеваниями сердца. В отличие от рентгеноконтрастной вентрикулографии, при проведении радионуклидного исследования не требуется катетеризация полостей сердца, поскольку радиофармпрепарат (РФП), которым осуществляется метка пула крови, вводится внутривенно.

РНВГ стала применяться в клинической практике более 30 лет назад. Среди неинвазивных методов исследования, применяемых для оценки внутрисердечной гемодинамики, глобальной и региональной функции желудочков сердца, РНВГ является одним из наиболее информативных, точных, воспроизводимых и в то же время безопасных методов. РНВГ нашла широкое распространение в диагностике и оценке эффекта лечения у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с острым коронарным синдромом, коронарным тромбозом, хроническими формами ИБС, постинфарктной аневризмой, поражением клапанов, кардиомиопатиями и врожденными пороками сердца, как метод оценки объемов, ФВ, скоростных показателей систолы и диастолы желудочков сердца. Кроме того, РНВГ позволяет достаточно хорошо оценить движение пула крови в результате сокращения ЛЖ и ПЖ на протяжении сердечного цикла и выявить локальные нарушения сократимости миокарда (гипокинезию, акинезию и дискинезию). РНВГ все шире применяется при обследовании больных с заболеваниями, сопровождающимися поражением ПЖ сердца.

*Радионуклидная вентрикулография по первому прохождению (РНВГПП)*, также называемая радионуклидной ангиографией по первому прохождению, включает короткую последовательность сердечных циклов, записанных во время транзита болюса РФП через камеры сердца. Это обеспечивает высокое разрешение для разделения ПЖ и ЛЖ, позволяя проводить исследование объемов и ФВ, некоторых показателей систолы и диастолы, а также проводить непосредственную диагностику регургитации крови при недостаточности трикуспидального или аортального клапанов и внутрисердечных шунтах. Выполнение РНВГПП возможно в сочетании с нагрузочными тестами. Несмотря на отличные результаты, полученные при идеально выполненном исследовании, имеется целый ряд особенностей, которые необходимо знать и учитывать как во время накопления данных, так и при обработке изображения сердца.

Поскольку речь идет о регистрации прохождения радиоактивного препарата через камеры сердца, внутривенное введение РФП должно быть быстрым, т.е. в виде болюса. Как правило, для этого используют канюлю большого диаметра, установленную в ближайшей к сердцу вене (обычно в кубитальной области). Предпочтительна медиальная вена правой руки, при этом рука может быть отведена для того, чтобы сократить время прохождения РФП по вене до сердца. Инъекции в центральный венозный катетер нежелательны, поскольку прохождение болюса через ПЖ в таком случае будет занимать меньше четырех сердечных сокращений. Болюс должен быть чрезвычайно сконцентрирован (<1 мл), в связи с чем необходима и быстрая промывка канюли солевым раствором (обычно, физиологическим раствором) в объеме не менее 10 мл. Если болюс не отвечает данным требованиям и введение РФП оказывается размытым, результаты не могут быть проанализированы. Как и при записи других ЭКГ-синхронизированных методик, необходимо, чтобы сердечный ритм оставался устойчивым во время исследования. Для получения адекватного результата исследования должно быть зарегистрировано не менее четырех сердечных циклов [10]. Случайное смещение пациента во время записи изображения также может повлиять на конечный результат.

При обработке полученных изображений кривая «время—активность» должна быть сформирована с учетом положения нижней полой вены, желудочков, легких и фоновой активности. Для оптимизации оценки функции ПЖ прохождение болюса по верхней полой вене должно длиться от двух до трех секунд, что меньше, чем для исследования ЛЖ [10]. Таким образом, для получения точного результата необходимо учитывать все детали проведения исследо-

вания, тщательно, методично и последовательно проводить обработку и интерпретацию данных.

При проведении прямых сравнительных исследований ФВ ПЖ, выполненных методом термомоделиции при КПС и методом РНВГПП, были получены неоднозначные данные: в части исследований получили достаточно хорошие корреляции между показателями ФВ двух методов [11], а также с тестом шестиминутной ходьбы (Т6МХ), функциональным классом (NYHA) и показателями Эхо-КГ [12]. Другие авторы сообщают о достоверных различиях и плохой корреляции показателей ФВ, полученных при КПС и РНВГПП. Было показано, что значения ФВ при КПС достоверно ниже показателей ФВ по данным РНВГПП, что, по всей видимости, свидетельствует о занижении ФВ методом термомоделиции [13].

Тем не менее, несмотря на технические особенности при выполнении РНВГ по первому прохождению и на наличие противоречивых данных, полученных при сравнении с показателями при КПС, РНВГПП признана золотым стандартом в определении ФВ ПЖ.

**Равновесная радионуклидная вентрикулография (РРНВГ)**, в свою очередь, может выполняться в планарном и томографическом режимах записи изображения пула крови, находящегося в полостях сердца.

**Планарная равновесная вентрикулография (РПРНВГ)** — выдержавший испытание временем метод, прежде всего, из-за простоты его проведения и обработки и высокой воспроизводимости результатов. В иностранной литературе метод РПРНВГ известен как *gated cardiac blood-pool imaging*, либо *multigated acquisition (MUGA)*, либо *gated equilibrium radionuclide angiography (RNA)*.

РПРНВГ позволяет получить количественную и полуколичественную информацию о большей части основных параметров, характеризующих функцию миокарда. Метод хорошо зарекомендовал себя при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Количественное определение показателей внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда клинически важно для прогноза и динамического наблюдения за пациентами с широким спектром болезней, включая ИБС, кардиомиопатии, сердечную недостаточность, врожденные и приобретенные пороки сердца, идиопатическую (первичную) легочную гипертензию.

РПРНВГ позволяет получить информацию об общей и региональной систолической функции желудочков, ФВ, объемных показателях желудочков и параметрах систолической и диастолической функции. По соотношению ударных объемов ЛЖ/ПЖ можно судить о наличии регургитации на митраль-

ном или трикуспидальном клапанах, а также о наличии объемной перегрузки желудочков [14]. Метод с высокой степенью точности позволяет определить наличие аневризмы ЛЖ. Методика может быть применена как в покое, так и в сочетании с нагрузочными пробами, как с фармакологическими, так и с физической нагрузкой, что позволяет, например, уточнить показания для проведения коронароангиографии или имплантации клапана.

Метод РПРНВГ, в отличие от вентрикулографии по первому прохождению, основан на относительно длительной (не менее 300 сердечных циклов) процедуре регистрации данных, синхронизированной с ЭКГ, после полного разведения РФП в крови. Мечение пула крови  $^{99m}\text{Tc}$  при проведении планарной РНВГ осуществляется, преимущественно, с помощью двух основных методических приемов. Первый из них заключается в последовательном мечении эритроцитов *in vivo*, второй — в использовании не диффундирующих из крови радиоактивных индикаторов, среди которых наиболее широкое распространение получил альбумин человеческой сыворотки [15]. Поскольку оба эти РФП не диффундируют из кровеносного русла, регистрация функции сердца является, по сути своей, отражением движения пула крови в полостях сердца при сокращении и расслаблении желудочков.

Для оценки внутрисердечной гемодинамики и показателей сократимости желудочков и ФВ протокол записи, синхронизированной с ЭКГ, должен содержать минимум 16 кадров за интервал RR, однако для оценки параметров диастолического наполнения и абсолютного измерения объемов предпочтительна более высокая скорость записи изображения (32–64 кадров за интервал RR).

У метода есть ряд ограничений, присущих любому способу планарной визуализации, которые становятся особенно очевидными, когда оцениваются объемы и ФВ ПЖ. Некоторая погрешность в определении ФВ неизбежно связана с индивидуальным опытом исследователя, который сказывается при выборе угла поворота и наклона детектора для оптимального разделения камер сердца при регистрации изображения, а также при выборе уровня отсечки фона при обработке результатов исследования.

Выбор угла поворота и угла наклона детектора для обеспечения оптимального разделения ЛЖ и ПЖ и исключения взаимоналожения предсердий и желудочков сердца крайне важен при проведении РПРНВГ. При этом необходимо учитывать анатомические особенности расположения сердца, а также иметь представление о механизмах развития патологических процессов в миокарде и процессов ремоделирования ЛЖ и ПЖ сердца при исследуемой пато-

логии, к примеру, выраженной гипертрофии и дилатации ЛЖ или ПЖ сердца, гиперволемии в малом круге кровообращения.

При анализе изображения и оценке ФВ следует обращать внимание на корректность определения границ ЛЖ, что может существенно повлиять на показатели сократительной функции миокарда. Неточное определение границ ЛЖ может быть следствием взаимного наложения ЛП и ЛЖ, неправильного разделения ПЖ и ЛЖ, высокой тканевой фоновой активности в зоне интереса, недостаточного вычитания фоновой активности, некорректной ЭКГ-синхронизации.

По данным некоторых авторов, возможна недооценка ФВ ЛЖ у больных с передним инфарктом миокарда и, напротив, завышение показателей у больных с нижним инфарктом миокарда. Тем не менее, многочисленные исследования у больных ИБС [16] показали высокую корреляцию ФВ и объемов ЛЖ с результатами рентгеноконтрастной вентрикулографии. По данным разных авторов, эта корреляция для ФВ ЛЖ колеблется от 0,87 до 0,93. Также были показаны хорошие достоверные корреляции для КДО ЛЖ ( $r = 0,76, p < 0,001$ ) и КСО ЛЖ ( $r = 0,75, p < 0,001$ ).

РПРНВГ может применяться для оценки ФВ ПЖ сердца, однако не рекомендуется в качестве основной методики из-за погрешности вычислений, связанной со сложностью вычленения предсердного вклада при оценке функции желудочков на основании только одной проекции [17].

*Томографическая равновесная радионуклидная вентрикулография (РНТВГ)*, также называемая *ECG-gated blood pool single-photon emission computer tomography*, в последние годы все чаще используется для оценки сердечной функции при различных заболеваниях.

Реконструкция трехмерного изображения при РНТВГ позволяет избежать большинства из вышеупомянутых ограничений, характерных для РПРНВГ. Методика впервые была описана Strauss и др. еще в 1971 и поначалу использовалась для определения ФВ и объемов только ЛЖ [18]. Была показана хорошая воспроизводимость метода и хорошая корреляция для ФВ и объемов при сравнении с данными, полученными при проведении рентгеноконтрастной вентрикулографии и при фантомных исследованиях. Методика в тот период отличалась большой продолжительностью обработки, необходимостью проводить оконтуривание ЛЖ вручную или полуавтоматически, несовершенством и недоступностью программ обработки. Однако за прошедший период метод получил большую распространенность и приобрел высокую значимость в силу высокой точ-

ности и надежности, чему способствовали разработка и внедрение доступного программного обеспечения (например QBS, 4D-MSPECT, CUBE и метод 35 %-ой максимальной пороговой активности), стандартных протоколов исследования, а также в обработке полученных данных [19].

РНТВГ с успехом применяется для оценки общей и региональной сократимости миокарда, исследования объемов и ФВ камер сердца в автоматическом режиме, количественного определения клапанной регургитации, оценки диастолической функции у пациентов с аритмогенной дисплазией ПЖ.

Принципы подготовки пациента, введение РФП, укладка пациентов для проведения исследования схожи с таковыми при проведении РПРНВГ. ЭКГ-синхронизированная запись изображения сердца осуществляется при вращении детектора на  $180^\circ$  вокруг тела пациента в автоматическом режиме, при этом регистрируется 32–64 проекции.

Истинная трехмерная природа процесса обработки позволяет проводить оценку региональной сократимости всех сердечных камер при отсутствии их взаимного наложения. Изображения сердца могут быть рассмотрены под любым углом зрения, включая продольную ось, короткую ось, апикальную четырехкамерную позицию. В дополнение к оценке региональной сократимости возможно точное определение объемов и ФВ желудочков. Кроме того, в отличие от РПРНВГ, РНТВГ не нуждается в активной коррекции фона и не требует многократного просмотра изображений для анализа региональной сократимости.

Важным диагностическим компонентом исследования является определение объемных скоростей гемодинамики ЛЖ и ПЖ для систолы и диастолы. К показателям систолической дисфункции, наряду с ФВ, относится пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков PER (peak ejecting rate). Диастолическую дисфункцию характеризуют: пиковая объемная скорость наполнения желудочков PFR (peak filling rate), средняя скорость наполнения ЛЖ в первую треть диастолы MFR/3 (mean filling rate for first third of cardiac cycle following end diastole); при наличии у диастолы двух и более пиков наполнения желудочков вычисляется пиковая скорость наполнения во время второго пика PFR2 (secondary peak filling Rate), а также TTPF (time to peak filling) – время от начала диастолы до пикового уровня наполнения желудочка. Из-за значительной разницы в размерах желудочков у различных пациентов, объемные скорости измеряются в единицах КДО в секунду и в норме они составляют: PER 2 – 3 КДО/с, PFR 2 – 3 КДО/с, MFR/3 1,5 – 2 КДО/с, TTPF 100 – 150 мс. У пациентов с сердечной недостаточностью происходит нару-

шение глобальной сократимости желудочков, что приводит к их дилатации и выражается в увеличении КДО и КСО, снижении ударного объема и ФВ, уменьшении PER, PFR, MFR/3 и удлинении фазы диастолы TTRF [20].

Программы обработки позволяют создавать фазовые полярные карты и фазовые гистограммы, на которых цветом отражается последовательность сокращения сегментов желудочков. Таким образом, происходит визуализация синхронности сокращения различных отделов желудочков и межжелудочковой десинхронии.

РНТВГ применяется у пациентов с ВПС и идиопатической легочной гипертензией [21], ЛГ на фоне ХОБЛ [22], ИБС [23], у пациентов с ЛГ вследствие ТЭЛА [24, 25], а также для динамической оценки ФВ и объемов ПЖ после проведения тромбоэндартерэктомии [26]. Однако нет однозначного мнения относительно непосредственной оценки функции ПЖ. Большинство авторов сообщают о наличии хорошей корреляции ФВ между РНТВГ и РНВГПП [24]; ФВ и объемов ПЖ между РНТВГ и МРТ [21] и между РНТВГ и МСКТ [26]. Вместе с тем, показана слабая корреляция для ФВ ПЖ при сопоставлении РНТВГ с РНВГПП и РПРНВГ у больных с дилатационной кардиомиопатией [27].

При сопоставлении абсолютных значений большинство исследователей сообщают о наличии различий средних значений разной выраженности между РНТВГ и РНВГПП для ФВ ПЖ, а также объемов и ФВ между РНТВГ и МРТ [23, 26].

При сравнении с КПС у больных с легочной артериальной гипертензией достоверно были выявлены более высокие средние значения ударного объема ПЖ по РНТВГ, причем эти значения, измеренные методом РНТВГ, были практически равны у больных и здоровых. Кроме того, было исключено большое количество пациентов (29 %) из-за наличия аритмии или отказа реконструкции QBS [28].

В исследовании на двухкамерном фантоме сердца были получены хорошие корреляции для ФВ и объемов обоих желудочков между РНТВГ и истинными значениями, хотя объемы и ФВ ПЖ были выше, чем истинные [29].

В более позднем исследовании на четырехкамерном фантоме сердца при помощи различных программ обработки (QBS, QUBE, 4D-MSPECT и VP-SPECT) были показаны хорошие корреляции между данными РНТВГ и истинными значениями ФВ и объемов ПЖ, однако сообщается о завышении ФВ и недооценке объемов ПЖ большинством программ, причем разница в объемах пропорционально увеличивалась с увеличением размеров желудочков. Авторы считают, что это обусловлено погрешностью

при автоматическом определении границ ПЖ из-за исключения из расчетов выносящего тракта, являющегося частью ПЖ [30].

И только при изучении внутри- и межоператорной воспроизводимости мнения исследователей схожи: метод обладает хорошей воспроизводимостью [24, 29].

Таким образом, РНВГПП является золотым стандартом для определения ФВ ПЖ, но сопряжена с немалыми техническими сложностями в проведении исследования и обработке результатов. РПРНВГ из-за возможной погрешности вычислений, обусловленных взаимоналожением предсердий и желудочков и сложностью вычленения предсердного вклада не может быть надежным методом оценки ФВ и объемов ПЖ. РНТВГ является неинвазивным, доступным, хорошо воспроизводимым методом для оценки глобальной и локальной сократимости, гемодинамических показателей работы обоих желудочков. В настоящее время метод пока недостаточно распространен в широкой клинической практике, а проводимые исследования носят противоречивый характер, в связи с чем представляется перспективным его дальнейшее изучение, особенно у больных с вовлечением в патологический процесс правых отделов сердца и, прежде всего, у больных с легочной гипертензией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2009. European society of cardiology. //Eur. Heart J., 2009, **30**, P. 2493–2537.
2. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. – М.: Медицина, 1987, С. 45–73.
3. Шиллер Н., Осунов М.А. Клиническая эхокардиография. – Мир, 1993, 347 с.
4. Denton C.P., Cailles J.B., Phillips G.D. et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. //Brit. J. Rheumatol., 1997, **36**, P. 239–243.
5. Penning S., Robinson K.D., Major C.A., Garite T.J. A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. //Amer. J. Obstet. Gynecol., 2001, **184**, No. 7, P. 1568–1570.
6. Anavekar N.S., Gerson D., Skali H. et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. //Echocardiography, 2007, **24**, No. 5, P. 452–456.
7. Саидова М.А. Трехмерная эхокардиография: вчера, сегодня, завтра. // Consilium medicum, 2006, № 5, P. 127–132.

8. Schoenhagen P., Stillman A., Halliburton S., White R. CT of the heart: principles, advances, clinical uses. // Cleveland Clinic. Med., 2005, **72**, No. 2, P.127–138.
9. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Сеницин В.С. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. – М.: Видар, 1997, 142 с.
10. Friedman J.D., Berman D.S., Borges-Neto S. et al. Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology. First-pass radionuclide angiography. //J. Nucl. Cardiol., 2006, **13**, P. 42–55.
11. Huang P.J., Su C.T., Lee Y.T. et al. Right ventricular ejection fraction. Validation of first-pass radionuclide studies by contrast angiography. //Jpn. Heart J., 1984, **25**, No. 4, P. 533–546.
12. Zafrir N., Zingerman B., Solodky A. et al. Use of noninvasive tools in primary pulmonary hypertension to assess the correlation of right ventricular function with functional capacity and to predict outcome. //Int. J. Cardiovasc. Imaging, 2007, **23**, No. 2, P. 209–215.
13. Starling R.C., Binkley P.F., Haas G.J. et al. Thermodilution measures of right ventricular ejection fraction and volumes in heart transplant recipients: a comparison with radionuclide angiography. // J. Heart Lung Transplant., 1992, **11**, No. 6, P. 1140–1146.
14. Beers M.H., Porter R.S., Jones T.V. et al. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Eighteenth Edition. Cardiovascular Disorders. 2006, P. 570–773.
15. Scheiner J., Sinusas A., Wittry M.D. et al. Guideline for gated equilibrium radionuclide ventriculography. Society of Nuclear Medicine procedure. Version 3.0. // J. Nucl. Med., 2002, **38**, No. 10, P. 1658–1661.
16. Strauss H.W., Zaret B.L., Hurley P.J. et al. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. // Amer. J. Cardiol., 1971, **28**, No. 5, P. 575–580.
17. Остроумов Е.Н., Шумаков Д.В., Мочкин И.А. Применение основных принципов межжелудочкового взаимодействия при прогнозе интраоперационной необходимости в механической поддержке кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 2001, № 10, С. 28–33.
18. Strauss H.W., Zaret B.L., Hurley P.J. et al. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. //Amer. J. Cardiol., 1971, **28**, No. 5, P. 575–580.
19. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Практическое руководство. – Томск: STT, 2004, 394 с.
20. Бугрий М.Е., Сергиенко В.Б. Роль радионуклидной 4D-томовентрикулографии в диагностике нарушений насосной функции сердца. // Радиология и практика, 2009, № 4, P. 18–33.
21. Nichols K., Saouaf R., Ababneh A.A. et al. Validation of SPECT equilibrium radionuclide angiographic right ventricular parameters by cardiac magnetic resonance imaging. //J. Nucl. Cardiol., 2002, **9**, No. 2, P. 153–160.
22. Tang B.X., Zhang Q.X., Sun P.Z. A study on the radionuclide method for assessment of right ventricular function in COPD with cor pulmonale. // Zhonghua Nei Ke Za Zhi., 1994, **33**, No. 11, P. 770–772.
23. Sibille L., Bouallegue F.B., Bourdon A. et al. Comparative values of gated blood-pool SPECT and CMR for ejection fraction and volume estimation. // Nucl. Med. Commun., 2011, **32**, No. 2, P. 121–128.
24. Daou D., Kriekinge S.D., Coaguila C. Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT. //J. Nucl. Cardiol., 2004, **11**, No. 3, P. 293–304.
25. Завадовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. //Мед. визуализация, 2009, № 3, С. 24.
26. Clements I., Mullan B., M. Connor O. et al. Assessment of pulmonary thromboendarterectomy by tomographic electrocardiogram-gated equilibrium radionuclide angiocardiology compared with electron beam computed tomography. //J. Nucl. Cardiol., 2007, **14**, No. 1, P. 92–99.
27. Hacker M., Hoyer X., Kupzyk S. et al. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. //Int. J. Cardiovasc. Imaging, 2006, **22**, No. 3–4, P. 407–416.
28. Dunet V., Bergot E., Le Gall M. et al. Value of right ventricular output (RVO) and RVEF using gated blood pool (gbp)-SPECT in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): A comparative study with right cardiac catheterization (RCC). //J. Nucl. Med., 2008, **49**, Suppl. 1, P. 205.
29. De Bondt P., Nichols K., Vandenberghe S. et al. Validation of gated blood-pool SPECT cardiac measurements tested using a biventricular dynamic physical phantom. // J. Nucl. Med., 2003, **44**, No. 6, P. 967–972.
30. De Bondt P., Claessens T., Rys B. et al. Accuracy of 4 different algorithms for the analysis of tomographic radionuclide ventriculography using a physical, dynamic 4-chamber cardiac phantom. //J. Nucl. Med., 2005, **46**, P. 165–171.

Поступила: 27.07.2011

Принята к публикации: 14.09.2011



**В.В. Калашников<sup>1</sup>, А.А. Молин<sup>1</sup>, Е.П. Павлов<sup>1</sup>, И.И. Самойленко<sup>2</sup>,  
В.Н. Корсунский<sup>1</sup>, Э.Г. Тушов<sup>1</sup>**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ, ВВЕДЕННЫХ  
В ЭСПУАТАЦИЮ В 2000–2007 гг.**

**V.V. Kalashnikov<sup>1</sup>, A.A. Molin<sup>1</sup>, E.P. Pavlov<sup>1</sup>, I.I. Samoylenko<sup>2</sup>,  
V.N. Korsunsky<sup>1</sup>, E.G. Tushov**

**Radiation Sterilization Efficiency of Health Care Products on a Line of New  
Enterprises During 2000–2007 Years**

**РЕФЕРАТ**

**Цель:** Изучение эффективности радиационной стерилизации медицинской продукции на 26 предприятиях, выпускающих радиационно стерилизуемые изделия и материалы медицинского назначения.

**Материал и методы:** Объекты исследования – культуры микроорганизмов, выделенные на производстве и из промышленных образцов изделий медицинского назначения одноразового применения (всего свыше 100 наименований), выпускаемых на этих предприятиях. В работе использованы обычные микробиологические и другие известные методы исследований.

**Результаты:** Начальная контаминация продукции не превышает нормативных показателей. Высокорадиорезистентные микроорганизмы, для которых показатели  $D_{10}$  превышают 5 кГр, не обнаружены в составе производственной микрофлоры. Установлено, что доза излучения 15 кГр достаточна для достижения эффективности радиационной стерилизации  $10^9$ .

**Заключение:** Производственная микрофлора изученных за период 2000–2007 гг. предприятий принципиально не отличается по показателям радиорезистентности от производственной микрофлоры, выделенной в 80-х гг., что свидетельствует об отсутствии опасности увеличения радиорезистентности микрофлоры.

**Ключевые слова:** эффективность инактивации, стерилизующая доза, биоагрузка, медицинская продукция

**ABSTRACT**

**Purpose:** The study radiation sterilization efficiency of health care products of 26 enterprises – industrial producers of radiation sterilized health care products and materials.

**Material and methods:** Objects of study – cultures of microorganisms selected from industrial samples of expendable health care products (all more than 100 names), which are made at these enterprises and industrial media and investigated by conventional methods.

**Results:** The bioburden of production does not exceed normative parameters. High radioresistance microorganisms, for which the parameters  $D_{10}$  exceed 5 kGy, are not found out in structure of industrial microflora. It established, that the dose radiation 15 kGy is sufficient for radiation sterilization efficiency  $10^9$ .

**Conclusion:** The industrial microbial populations of the investigated enterprises for the period 2000–2007 does not differ essentially on radioresistance parameters from industrial microflora, allocated in 80-eth, that testifies to absence of danger of increase microbial radioresistance.

**Key words:** inactivation efficiency, sterilizing dose, bioburden, medical production

**Введение**

В 1970-х годах в стране была внедрена промышленная технология радиационной стерилизации медицинской продукции на основе использования мощных радионуклидных установок и ускорителей электронов [1, 2]. За прошедшие десятилетия производство стерильных изделий медицинского назначения освоили около 120 предприятий, которые задействовали для работ по стерилизации почти 20 исследовательских ускорителей электронов.

До стерилизации медицинские изделия, хотя и в небольших количествах, контаминированы микроорганизмами [3]. В соответствии с установленной технологией стерилизации, оценка популяции биоагрузки медицинских изделий [4] проводится при контроле санитарно-гигиенических условий на про-

изводстве [5] посредством изучения кинетики инактивации микроорганизмов [6], определения радиорезистентности микроорганизмов [7] и оценки эффективности радиационной стерилизации [8].

Известно, что в процессе выпуска стерильных изделий производство становится чище в плане микробиологической контаминации, однако существует опасность увеличения резистентности производственной микрофлоры к действию стерилизующего агента. Все это требует проведения микробиологических и санитарно-гигиенических исследований на действующих и вновь вводимых в действие предприятиях.

В данной статье суммированы результаты исследований на 26 предприятиях, которые были введены в эксплуатацию в 2000–2007 гг.

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: radtehmed@yandex.ru

<sup>2</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

<sup>1</sup> Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: radtehmed@yandex.ru

<sup>2</sup> Gamaley Scientific Research Epidemiology and Microbiology Institute of RAMS

## Материал и методы

Объектами исследования были как рабочие поверхности в производственных помещениях, так и промышленные образцы изделий для службы крови (систем отбора и переливания крови, компонентов крови и кровезаменителей, емкостей для хранения компонентов крови, плазмодифильтров), шприцы одноразового применения, катетеры, зонды, хирургический шовный материал, дентальные имплантаты, изделия из латекса (в том числе перчатки), ватно-марлевые материалы (гигровата, салфетки, бинты), одежда хирургическая одноразового использования, хирургические наборы одноразового использования, акушерско-гинекологические наборы одноразового использования, скарификаторы, глазные капельницы и глазные гели и др. — всего свыше 100 наименований.

Начальная контаминация образцов изделий оценивается по числу колониеобразующих единиц (КОЕ) после инкубации проб в течение 1–14 дней при температуре 30–35°C на агаризованной тиогликолевой среде и в среде Сабуро (предприятие НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова) [4].

Радиационную устойчивость производственной микрофлоры изучали перекисным методом [6,7] и методом радиоселекции [8].

## Результаты и обсуждение

Начальная контаминация для полимерных шприцев и дентальных имплантатов составляла единичные КОЕ/изделие, изделий для службы крови, катетеров, зондов, скарификаторов — не более 100 КОЕ/изделие, для перчаток — 100–150 КОЕ/изделие, для марлевых материалов — менее 1 КОЕ/см<sup>2</sup>, для хирургического шовного материала — не более 100 КОЕ/г.

Выделенная как на производстве, так и из продукции микрофлора состояла из сапрофитных бактерий и грибов (последние были представлены преимущественно плесневыми грибами). Патогенные и условно патогенные микроорганизмы не были обнаружены.

Экспериментально определяли эффективность инактивации бионагрузки проб как отношение бионагрузки проб до и после облучения (фактор инактивации). Характеристикой радиорезистентности микроорганизмов служит  $D_{10}$  — доза излучения, вызывающая десятикратное уменьшение численности микробной популяции.

В исследованиях использовали естественно контаминированные образцы изделий и образцы изделий, экспериментально контаминированные спорами штаммов микроорганизмов, выделенных в про-

изводственных цехах на предприятиях. Бионагрузку проб варьировали от  $10^2$  до  $10^7$  КОЕ/изделие. Пробы облучали на радиационно-технологической установке с энергией электронов не выше 10 МэВ. Дозиметрический контроль проводили в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями [9].

Установлено, что основную долю (более 98 %) бионагрузки изделий составляют микроорганизмы с радиорезистентностью  $D_{10}$  до 1 кГр. Микроорганизмы с уровнем радиорезистентности 1,1–1,5 кГр обнаруживаются с частотой менее 2%. Микроорганизмы с высоким уровнем радиорезистентности 1,5–2,3 кГр обнаруживаются с частотой 0,1–1%. Высокорадиорезистентные штаммы, для которых показатели  $D_{10}$  превышают 5 кГр, в производственной микрофлоре обнаружены не были.

Этим данным соответствует распределение, представленное в таблице. Оно состоит из семи компонент со своей частотой обнаружения  $n_i$  и показателем  $D_{10i}$ .

Таблица

### Модельное распределение радиорезистентности микроорганизмов

	1	2	3	4	5	6	7
Частота обнаружения	0,9	0,09	0,009	0,0009	0,00009	0,00001	—
$D_{10i}$ , кГр	0,5	1,0	1,6	2,3	3,1	4,0	5,0

На рисунке приведены данные о кинетике радиационно-индуцированной радиорезистентности микроорганизмов, контаминирующих медицинские изделия. Каждая кривая, обозначенная цифрой, означает, что она получена для компоненты распределения радиорезистентности, включающего частоту обнаружения микроорганизмов  $n_i$  с радиорезистентностью  $D_{10}$  в соответствии с табл. 1. Из рис. 1 видно, что фактор инактивации больше  $10^5$  или  $10^6$  должен определяться с учетом наличия высокорадиорезистентных микроорганизмов, которые встречаются с частотой  $10^{-3}$  и  $10^{-4}$  соответственно.

Радиобиологические исследования подтвердили, что микрофлора, контаминирующая продукцию и изученные производства, удовлетворяет требованиям, которые органы здравоохранения предъявляют к предприятиям, выпускающим радиационно стерилизуемую продукцию медицинского назначения [5].

Оценивая результаты радиобиологических исследований, необходимо отметить, что производственная микрофлора изученных предприятий принципиально не отличается по показателям радиорезистентности от производственной микрофлоры, выделенной в самом начале внедрения радиа-

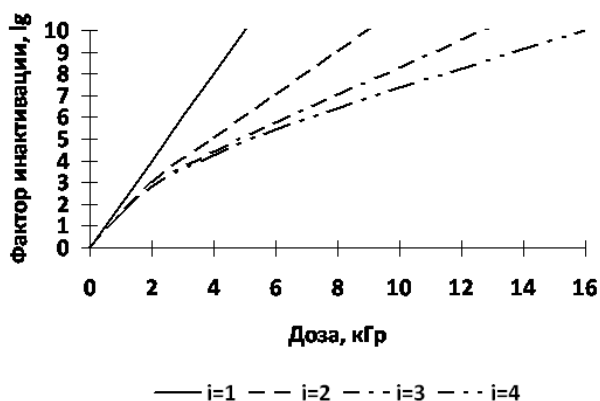


Рис. Фактор инактивации (lg) для различных компонент распределения радиорезистентности биоагрузки

ционного способа стерилизации в промышленности [1]. Это свидетельствует о достаточности мер по предотвращению опасности увеличения радиорезистентности микрофлоры на предприятиях, использующих радиационный способ стерилизации продукции медицинского назначения.

По результатам проведенных исследований для всех изученных предприятий подготовлены инструкции, регламентирующие начальную контаминацию продукции, максимальную величину стерилизующей дозы излучения (15 кГр) и показатели санитарно-гигиенического состояния на производстве.

### Выводы

В течение 2000–2007 гг. изучено санитарно-гигиеническое состояние 26 предприятий, выпускающих радиационно-стерилизуемые изделия и материалы медицинского назначения. Установлено, что начальная контаминация продукции не превышает нормативных показателей.

Установлено, что распределение микроорганизмов биоагрузки по радиорезистентности слабо меняется по разным производствам. Предложено модельное распределение радиорезистентности микроорганизмов производственной среды.

Факторы инактивации 5, 6 и выше должны использоваться с учетом наличия высокорезистентных микроорганизмов, которые встречаются с частотой  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  и реже соответственно. Высокорадиорезистентные микроорганизмы, для которых показатели  $D_{10}$  превышают 5 кГр, в составе производственной микрофлоры не обнаружены.

По результатам проведенных исследований для всех изученных предприятий подготовлены инструкции, регламентирующие начальную контаминацию продукции, максимальную величину стерилизующей дозы излучения (15 кГр) и показатели санитарно-гигиенического состояния на производстве.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочкарёв В.В., Павлов Е.П., Вашков В.И. и соавт. Радиационная стерилизация в медицине. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1973, № 8, С. 56–59
2. Бочкарёв В.В., Павлов Е.П. Радиационная стерилизация продукции медицинского назначения в СССР. // Изотопы в СССР, 1988, Вып. 73, С. 28–34.
3. ГОСТ Р ИСО 11137-2000. Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Радиационная стерилизация.
4. ГОСТ Р ИСО 11737-1-2000. Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Ч.1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции.
5. Методика оценки санитарно-гигиенического состояния на предприятиях, выпускающих радиационно-стерилизуемую продукцию медицинского назначения. МУ МЗ рег. № 2534-82 от 11.08.82.
6. Методические указания по использованию непрямого метода определения радиорезистентности производственной микрофлоры на предприятии, выпускающем радиационно-стерилизуемую продукцию. МУ МЗ рег. № 15-6/37 от 10.10.90.
7. Самойленко И.И., Павлов Е.П., Тушов Э.Г. Оценка радиорезистентности производственной микрофлоры с помощью определения чувствительности микроорганизмов к перекиси водорода. // Химико-фармацевт. ж., 1988, № 5, С. 617–619.
8. Бочкарёв В.В., Павлов Е.П., Седов В.В. и соавт. Выбор дозы облучения для стерилизации медицинской продукции. // In: "Radiosterilization of medical Products 1974", IAEA, Vienna, 1975, P. 61–68.
9. Рекомендация: Поглощенные дозы фотонного и электронного излучений при установлении стерилизующей дозы для изделий медицинского назначения, подвергаемых радиационной стерилизации. МВИ. МИ 2649-2001.ВНИИФТРИ.

Поступила: 21.03.2011

Принята к публикации: 05.04.2011

**А.А. Яровой, О.В. Голубева**

## **ВНУТРИКАНЕВАЯ БРАХИТЕРАПИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРБИТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**A.A. Yarovoy, O.V. Golubeva**

### **Interstitial Brachytherapy of Orbital Tumors**

#### РЕФЕРАТ

Лучевая терапия является ведущим современным методом консервативного лечения опухолей органа зрения. Дистанционное облучение — основной метод лечения новообразований орбиты. Однако губительное воздействие на опухолевые клетки распространяется и на расположенные рядом здоровые ткани. Различные способы защиты нормальных тканей глаза используются в клинической практике. Тем не менее, радиационные реакции и осложнения имеют место. Чаше и тяжелее они выражаются у детей и пожилых пациентов. При необходимости облучения опухолей орбиты оптимальным подходом является применение контактных видов лучевой терапии — брахитерапии (БТ), что сводит риск облучения здоровых структур глаза и орбиты к минимуму.

Анализ литературы по лечению опухолей орбиты методом внутритканевой брахитерапии выявил 36 публикаций в открытом доступе с 1965 по 2010 годы. В обзоре рассмотрены: контактное облучение с йодом-125 при комбинированном лечении по поводу первичных и вторичных опухолей орбиты (меланомы, карциномы слезной железы), рецидивных злокачественных опухолей орбиты у детей (ретинобластомы, рабдомиосаркомы), метастатических поражений орбиты; йод-125 при лечении новообразований придатков глаза (меланомы век, конъюнктивы); применение иридия-192 для лечения опухолей орбиты (меланом, рабдомиосарком) и придатков глаза по методике afterloading (лимфомы, саркомы, карциномы). Показания к БТ опухолей орбиты обсуждаются.

При использовании БТ в лечении опухолей орбиты выявлено уменьшение выраженности постлучевых реакций и количества осложнений, значительное сокращение частоты рецидивных процессов, отсутствие риска развития вторичных опухолей, а также отмечены возможности проведения органно- и функциональносберегающего лечения.

**Ключевые слова:** *пухоль орбиты, брахитерапия, йод-125, лучевая терапия*

#### ABSTRACT

External beam irradiation is an important method of treatment of orbital tumors. Nevertheless, the treatment outcomes are not well-determined. In spite of methods of eye protection, post-irradiation complications are serious, especially in children and elderly patients. Brachytherapy reduces radiation complication incidence and can be used to treat orbital tumors as an alternative to exenteration.

The number of scientific publications related to brachytherapy of orbital tumors is limited. This review has only found 36 publications (abstracts or articles) in the open literature between 1965 and 2010. They have reported the Iodine-125 brachytherapy in combined therapy for primary, secondary and recurrent orbital tumors (melanoma, lacrimal gland carcinoma, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma) and for the treatment of eyelid tumors (melanoma); the Iridium-192 brachytherapy of orbital tumors (melanoma, rhabdomyosarcoma) and eyelid tumors (carcinoma, sarcoma, lymphoma) are reported too. Indications for brachytherapy of orbital tumors are discussed.

Brachytherapy of orbital tumors can decrease the rates of radiation complications and treatment failures with necessity of exenterations.

**Key words:** *orbital tumors, brachytherapy, Iodine-125, radiation therapy*

#### **Введение**

Хирургическое удаление остается наиболее распространенным методом лечения опухолей орбиты. Однако в ряде случаев оперативная тактика является недостаточной, требуется проведение системной терапии более широкого локального воздействия. Лучевая терапия (ЛТ) в современной офтальмоонкологии является ведущим методом консервативного лечения пациентов с опухолевой патологией. Нередко она становится единственной альтернативой калечащим операциям.

В зависимости от способа подведения лучевой

энергии к опухолям органа зрения различают контактный и дистанционный виды облучения. Первый из них используют преимущественно в терапии внутриглазных образований и придаточного аппарата глаза, а второй является основным методом при лечении опухолей орбиты.

Наиболее часто необходимость проведения облучения орбиты возникает у пациентов со злокачественными новообразованиями: первичными, вторичными, метастатическими и рецидивными [1–3].

Иногда дистанционную ЛТ используют для лечения радиочувствительных доброкачественных опу-

холей: лимфангиом, капиллярных гемангиом, глиом и менингиом зрительного нерва [1, 4–6], а также ряда неопухольевых заболеваний (таких, как эндокринная офтальмопатия) и псевдоопухольевых процессов (идиопатического воспаления орбиты) [1, 7, 8]. Кроме того, в некоторых клинических ситуациях ЛТ показана после проведенного радикального лечения (энуклеация, экзентерация) по поводу злокачественных опухолей, что, по данным некоторых авторов, улучшает выживаемость пациентов [4, 9–13].

Наиболее распространенными видами дистанционной ЛТ являются гамма- и рентгенотерапия. Многообразие разработанных режимов облучения, а также средств и методов защиты глазного яблока призвано снизить дозовые нагрузки на расположенные вблизи зоны облучения здоровые структуры. Результативность телетерапии зависит от многих факторов: вида излучения, суммарной и разовой очаговых доз, режима фракционирования, мощности дозы излучения, облучаемого объема тканей, близости критических структур, чувствительности опухоли и других. Нередко облучению подвергается весь объем орбиты, а при локализации опухоли у ее вершины или выраженном экзофтальме возрастает вероятность лучевой нагрузки на контрлатеральный глаз [4]. Из-за небольших размеров глаза и орбиты «под лучом» оказываются здоровые ткани. К критическим структурам следует отнести хрусталик, цилиарное тело, роговицу, сетчатку, слезную железу и зрительный нерв. Уровень лучевых нагрузок, при котором возникают стойкие повреждения тканей глаза, оказывается ниже у структур переднего отрезка. Вышеуказанные причины приводят к тому, что радиологи отказываются от проведения лечения из-за высокого риска потери видящего глаза или уменьшают необходимую дозу облучения, что не может не сказаться отрицательно на эффективности лечения.

Клиническая картина возникающих при ЛТ изменений органа зрения не раз описывалась на страницах специальных изданий [1, 4, 8]. Общая симптоматика при облучении орбиты, как правило, отсутствует. Локальный постлучевой патоморфоз может происходить во всех тканях, лежащих на пути прохождения пучка излучения, а его выраженность варьирует в достаточно широких пределах: от незначительных, не причиняющих существенный дискомфорт изменений, до тягостных, приводящих к слепоте и болевому синдрому [14, 15]. Степень таких изменений, как правило, прогнозируема и находится в тесной взаимосвязи с площадью облучения и поглощенной дозой [16]. В ранние сроки после ЛТ могут развиваться реактивные процессы, которые носят неспецифический воспалительный, чаще обратимый, характер; отсроченно формируются рубцово-

фиброзные и атрофические изменения, а также индуцированные опухоли [13, 17]. При облучении анофтальмической орбиты также возникают отдаленные негативные последствия: развиваются ксеротические процессы, рубцевание, уменьшение объема и деформация конъюнктивальной полости, вследствие чего возникают сложности в подборе эктопротеза, ухудшение косметических результатов [18]. К прочим негативным сторонам наружного облучения относится значительная продолжительность лечения.

Особое внимание уделяется проведению ЛТ у детей. Толерантность костной ткани к облучению довольно высока, однако формирующиеся органы и системы чрезвычайно чувствительны к нему. У детей в периоды роста и развития лицевого скелета и глаза (0–3 г и 7–15 лет) изменения в костях отмечаются уже при СОД 10–20 Гр [19, 20], вследствие чего возникает задержка роста, деформация развивающихся структур, что приводит к асимметрии лицевого скелета. Кроме того, наружная ЛТ связана с высоким риском развития вторичных опухолей, чаще саркоматозного типа [21–24].

Несмотря на лидирующие позиции дистанционной ЛТ среди нехирургических подходов в лечении опухолей орбиты, указанные побочные эффекты значительно ограничивают широкое применение метода, подчеркивают необходимость более щадящих подходов. Закономерным решением данной проблемы являются попытки внедрения более комфортных технологий ЛТ, особенность которых состоит в возможности концентрации максимума лучевой энергии в опухолевом очаге при щадящем воздействии на окружающие здоровые ткани. К таким технологиям относятся современные методы дистанционной ЛТ (интенсивно-модулированная ЛТ, ротационное объемно-модулированное облучение, протонная терапия и др.) [1, 4, 5]. Сюда же следует отнести брахитерапию (БТ), которая в настоящее время является ведущим методом органосохранного лечения внутриглазных опухолей, также применяется для лечения новообразований орбиты.

Главным преимуществом и отличительной чертой этого метода является характерное дозное распределение, при котором основная часть лучевой энергии поглощается тканью опухоли, а за пределами объема мишени происходит резкое падение дозы. Кроме того, БТ позволяет подводить к очагу более высокие канцерцидные дозы, воздействовать на все стадии клеточного цикла при непрерывном режиме облучения [24], обходиться без громоздкой и дорогостоящей аппаратуры, значительно сократить продолжительность лечебной процедуры, улучшить косметические результаты лечения, а также применять у

детей без риска развития вторичных опухолей и аномалий развития лицевого скелета. Таким образом, применение внутритканевой БТ при орбитальных новообразованиях представляется обоснованным и целесообразным.

Целью данного обзора стал анализ отечественной и зарубежной литературы по использованию контактных методик для лечения опухолей орбиты в клинической практике с 1965 по 2010 гг. Доступными оказались 35 публикаций. Большинство из них представлено в виде докладов иностранных авторов на международных конференциях и тезисов в сборниках, абстрактов в электронных библиотеках, отдельных параграфов в монографиях. С 2000 г. количество тематических публикаций стало увеличиваться, появились несколько тезисов в сборниках конференций в российской печати.

Одно из первых упоминаний о БТ орбиты относится к 1965 г. и принадлежит шотландским авторам М. W. Paterson и А. А. Charteris. Они описали опыт применения радиоактивных имплантатов для предотвращения развития рецидива ретинобластомы в глазнице после экзентерации у ребенка. Носители излучения представляли собой «зерна» (seed) с радонном, заключенным в оболочку 0,5 мм из платины, и устанавливались в анатомические отверстия орбиты в количестве трех штук активностью 0,6 мКи каждый. Отмечено безрецидивное течение за 22-летний период наблюдения за пациенткой [25].

### **Методики брахитерапии**

Наиболее часто применяемыми радионуклидами в клинической практике БТ новообразований орбиты являются йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) и иридий-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ).

По литературным данным, родоначальником БТ опухолей орбиты с  $^{125}\text{I}$  является R. Sealy (Южная Африка, Кейптаун, 1974). Метод был предложен как альтернатива наружному облучению орбиты после энуклеации по поводу ретинобластомы в случаях высокого риска развития рецидива опухоли (инвазия слоев склеры и хориоидеи, распространение опухоли за lamina cribrosa зрительного нерва) и метастазирования.

С 1983 по 2000 гг. Sealy R. et al наблюдали группу из 56 детей, которым проводили облучение орбиты методом временной БТ с профилактической и лечебной целью в рамках комбинированного лечения. Они разработали следующую технику облучения содержимого орбиты: выполняли транспальпебральную имплантацию шести нейлоновых трубочек, содержащих источник  $^{125}\text{I}$ , по периферии орбиты с экранированной наружной частью интрастатов для защиты развивающейся костной стенки; в центральном поле устанавливали трубочку без защиты; под

веки подшивали металлический диск, защищавший их и дополнительно слезные железы. Количество, расположение и активность источников соответствовали индивидуальным требованиям. Режим облучения: СОД 34 Гр в течение 70 ч. После имплантации осуществляли контроль положения источников и расчет дозовых распределений с помощью компьютерных программ: регистрировался сильный градиент падения дозы от источников – на костные стенки орбиты (у вершины орбиты) и веки приходилось порядка 50 % дозы. Результаты лечения продемонстрировали высокую эффективность метода в предотвращении развития рецидива опухоли в орбите, а также удовлетворительные косметические результаты. Кроме того, сократилась длительность процедуры по сравнению с другими видами ЛТ. Развития вторичных опухолей или костных лицевых деформаций ни в одном случае отмечено не было [26, 27].

БТ и в настоящее время применяется в схемах комбинированного лечения пациентов с ретинобластомой средней и высокой группы риска (с глубоким поражением склеры и сосудистой оболочки, экстрасклеральным ростом, а также с поражением зрительного нерва, с распространением опухоли за решетчатую пластинку, с инвазией по линии резекции). В [28–30] облучение проводилось с помощью  $^{125}\text{I}$  или  $^{192}\text{Ir}$ , СОД 35–45 Гр в течение 73–96 ч. Описанная выше техника имплантации источников была модифицирована (установка центральной трубочки не производится, увеличена активность источников) при постановке эндопротеза после энуклеации, что не сказывается отрицательно на результатах лечения и улучшает эстетический результат [30].

Такая методика предупреждения рецидива ретинобластомы в орбите, а также снижения лучевой нагрузки и защиты единственного глаза развивалась в работах и других авторов. Bentel G.C. et al в качестве носителя излучения использовали сферическую модель из метилметакрилата, содержащую источник с  $^{125}\text{I}$ , который обеспечивал дозу 26,3 Гр в очаге (на глубину 2 мм от имплантата), при этом доза облучения на единственный глаз и хиазму была незначительной [31].

### **Клиническая эффективность брахитерапии**

Лечение пациентов методом внутритканевой БТ проводили при выявлении опухолей орбиты, обладающих относительно низкой радиочувствительностью.

Abramson D. H. et al опубликовали сообщение о применении временной БТ с  $^{125}\text{I}$  при лечении трех пациентов с рецидивом рабдомиосаркомы в орбите, ранее подвергшихся агрессивной химиолучевой те-

рапии. Программа лечения состояла в выполнении радикальной хирургической операции, после которой индивидуально изготовленное устройство из плексигласа с источниками  $^{125}\text{I}$  помещали в орбиту. Расчетный этап программы осуществляли с помощью программы для планирования БТ мозга. Распределение изодозовых кривых при обработке данных компьютерной томографии, выполнявшейся в постоперационный период, свидетельствовало о незначительных дозовых нагрузках на головной мозг, гипофиз и здоровый глаз. Режим облучения – СОД 60 Гр за 6 дн. В течение всего срока наблюдения (до восьми лет) все пациенты были живы, локальных рецидивов не выявлено [32].

С удовлетворительными результатами были пролечены контактными облучением пациенты с первичными и вторичными меланомами орбиты. Схема размещения радиоактивных имплантатов может быть такой же, как при ЛТ ретинобластомы с эндопротезированием, СОД – 56 Гр в течение 141 ч [28, 31]. De Potter P. et al в качестве носителя радиоизотопа при облучении орбиты по поводу первичной меланомы использовали офтальмоаппликатор, который представлял собой полусферическую пластину с закрепленными на его поверхности источниками  $^{125}\text{I}$ . Его фиксировали к склере (поскольку опухолевый очаг находился в непосредственной близости к глазу). Индивидуальный радиационный план предусматривал облучение опухолевого очага и перифокальных здоровых тканей с поправкой на возможное обсеменение орбиты клетками после предшествующей биопсии очага (расчетная глубина распространения излучения от аппликатора 9 мм); СОД – 90 Гр, время облучения – 105 ч. Через 16 месяцев после лечения развилась катаракта и ретинопатия с неоваскуляризацией, которые потребовали дополнительного вмешательства. На протяжении 4,5 лет наблюдения на фоне системного лечения пациент был жив с частичной резорбцией метастазов в печени и отсутствием местного рецидива [34].

В качестве альтернативы экзентерации при выявлении высокозлокачественной карциномы слезной железы ряд авторов также поддерживают рациональность применения БТ на ложе удаленной опухоли (иногда с последующей дистанционной ЛТ), что позволяет добиться прекрасных локальных результатов, сохраняя орган зрения. Источники излучения с  $^{125}\text{I}$  фиксировали на носителе (как в предыдущем сообщении – открытый офтальмоаппликатор), который помещали в слезную ямку после эксцизии опухоли путем латеральной орбитотомии. Защитой для глаза в ряде случаев являлась золотая пластинка, фиксированная к эписклере. СОД 35–53 Гр была рассчитана на глубину 3–5 мм от поверхности ап-

пликатора, время экспозиции – трое-четыре суток. По различным данным, отмечено безрецидивное течение на протяжении от одного года до шести лет. К отмеченным некоторыми исследователями осложнениям относятся дислокация или потеря источников, снижение или потеря зрения, ограничение движения глаза и опущение века, длительное заживление послеоперационной раны, а также локальный рецидив опухоли, вероятными причинами которых считаются относительно низкая активность источников, высокая злокачественность и диффузный характер опухоли [29, 33, 35–39].

Внутриканевая ЛТ с  $^{125}\text{I}$  была успешно проведена единичным пациентам с метастатическим поражением орбиты [39].

Помимо опухолей орбиты, облучение методом внутритканевой БТ с  $^{125}\text{I}$  проводилось и при новообразованиях конъюнктивы и век с инвазией в орбиту или без нее.

Локализация меланомы в области век и бульбарной конъюнктивы даже при небольших объемах опухоли имеет неблагоприятный прогноз. В ряде случаев проведение органосохранного лечения (эксцизия – БТ со  $^{90}\text{Sr}$  – криодеструкция) невозможно, а наружное облучение переднего отдела глаза приводит к необратимым повреждениям. Как попытку органо- и функционалосберегающего лечения С. Stannard et al проводили внутритканевую БТ при рецидивах или неполном удалении меланомы указанных локализаций (14 пациентов). Радиоактивные источники с  $^{125}\text{I}$  размерами 4,5×0,75 мм и активностью 1,5–3,6 мКи помещали в гибкие трубочки, которые временно вводили в веко. Для защиты глаза использовали стальное перикорнеальное кольцо. Средняя доза гамма-излучения при меланомах составила 37 Гр (17,3–67,6 Гр). СОД рассчитывалась в среднем на расстоянии 5 мм от источника (3,0–7,5 мм), время экспозиции – 113 ч (47–190 ч). Срок наблюдения – 11–227 месяцев: локальный контроль достигнут у 13 из 14 пациентов, косметические результаты расценены как удовлетворительные, зрение удалось сохранить у большинства больных. Среди ранних осложнений следует отметить развитие язвы роговицы вследствие смещения защитного блока и отека век сразу после имплантации. Поздние реакции были выражены минимально у большинства пациентов: выпадение ресниц, телеангиэктазия, умеренная атрофия века, синдром сухого глаза, катаракта. Пять пациентов умерли вследствие гематогенной диссеминации первичной опухоли или опухолей других локализаций [40].

Внутриканевую БТ также проводили пациентам с инвазией в орбиту базальноклеточной карциномы век и меланомы конъюнктивы [39].

В рамках комбинированного лечения для облучения орбиты по поводу злокачественных образований также применялся  $^{192}\text{Ir}$ . Технической особенностью являлось выполнение последовательной интраоперационной установки в орбиту нерадиоактивных гибких пластиковых интрататов с последующим мануальным или автоматизированным введением радиоактивных элементов с помощью аппаратов Nucletron. Первые сообщения были опубликованы в 1996–1997 гг.

В Амстердаме с 1988 по 1995 гг. Tuyl J. et al начали применять БТ для лечения пациентов с рецидивными опухолями орбиты (25 человек в возрасте от пяти до 74 лет), среди которых аденокистозная карцинома, рабдомиосаркома, базально-клеточная и сквамозноклеточная карциномы и другие. После макроскопически радикальной экзисии опухоли в рану помещали силиконовый блок (соответственно размерам послеоперационной раны – толщиной 5–7 мм), в отверстия которого устанавливали гибкие катетеры с макетами источников. Планирование БТ осуществляли на основании данных КТ орбит. Дозу и мощность дозы рассчитывали на расстоянии 5 мм от поверхности блока (средний облучаемый объем – 3,2 см<sup>3</sup>). Затем в просвет катетера устанавливали нить с источниками средней активностью 1,6 мКи. СОД в зависимости от гистотипа опухоли составляла 40–66 Гр. Облучение длилось в течение 90 ч (64–122 ч). Рассчитаны дозовые нагрузки на структуры глаза: на хрусталик приходилось 5–36,7 Гр, на сетчатку – 28,8–76 Гр, на зрительный нерв – 6,2–66 Гр. В результате лечения у 16 % пациентов (с аденокистозной карциномой и рабдомиосаркомой) в различные сроки после БТ развились локальные рецидивы; трем пациентам провели экзентерацию. К осложнениям, возникшим после внутритканевой ЛТ, относятся: постлучевая катаракта, птоз века, нарушение подвижности глаза, изменения кожи и подлежащих тканей в зоне операции, кератиты. У подавляющей части больных сохранено высокое предметное зрение [41, 42].

Проводя лечение пациентов со злокачественными опухолями орбиты, Kovacs G. et al особо отметили главное преимущество БТ – высокие качественные возможности конформности и оптимизации индивидуального плана ЛТ [43].

Позднее (1991–2007 гг.) Blank L.E. et al провели лечение 20 детей с рабдомиосаркомой орбиты, не достигших полной ремиссии после полихимиотерапии, а также с рецидивными формами. Лечение у большинства пациентов выполняли при сохранном глазном яблоке. Интраоперационная техника установки имплантатов была аналогична описанной в статье [41]. На следующий день проводили контактное облучение орбиты: через наружный транспортный

механизм в орбиту вводились радиоактивные нити с радионуклидом  $^{192}\text{Ir}$ . Клинический объем опухоли (СТВ), включающий микроскопические признаки новообразования, состоял из мягких тканей, окружающих устройство на глубине до 5 мм от его поверхности. Планируемый объем облучения совпадал с клиническим. Использовали различные программы планирования БТ. Применялась методика как длительного низкодозного, так и пульсового облучения. СОД – 40–50 Гр. При необходимости проводилось от одного до трех курсов БТ. В ранний послеоперационный период отмечали развитие локального отека и эритемы. Из отдаленных последствий в единичных случаях наблюдали развитие катаракты, начальной ретинопатии, птоза верхнего века, синдрома сухого глаза. У одного пациента после двух процедур БТ (50+40 Гр) и дистанционной ЛТ (56 Гр) развилась эпилепсия. Аномалий костей лицевого скелета после лечения не было, удалось сохранить высокие зрительные функции. В результате лечения в 20 % случаев развились локальные рецидивы, что потребовало проведения экзентерации. Общая пятилетняя выживаемость составила 92 %, безрецидивная выживаемость – 71,9–85,7 % [44].

По данным университетской клиники в Германии, где с 1993 г. наблюдаются дети с рабдомиосаркомой орбиты (по классификации IRS относились к III гр.), показанием к мультидисциплинарному подходу явились случаи остаточной и рецидивной опухоли в орбите после первичного лечения. Как и у вышеуказанных авторов [41–44], производили интраоперационную установку гибких катетеров в рану на место удаленной опухоли. На основании данных МРТ орбиты, врач-радиолог заранее определял геометрию их расположения и количество (3–9) таким образом, чтобы обеспечить оптимальное распределение дозовых нагрузок на структуры глаза и орбиты. На основе данных КТ, постоперационно осуществляли коррекцию радиационного планирования БТ, для чего определяли необходимый объем облучения (на расстоянии 10 мм от поверхности аппликатора). Характер распределения доз находился в зависимости от расположенных рядом анатомических структур (возможность неомогенности распределения изодоз – «холодные» зоны рядом с чувствительными структурами и «горячие» рядом с опухолью). СОД при БТ определяли в соответствии с дозой, полученной при ранее проведенной либо последующей дистанционной ЛТ (20–34 Гр). Длительность курса лечения – от четырех до десяти суток. Современная брахитерапевтическая аппаратура позволила выполнять интенсивно-модулированную локальную ЛТ. Продолжительность наблюдения за пациентами после БТ 4–120 месяцев (в среднем – 17,5 месяцев), четыре



ребенка умерли в сроки 22–76 месяцев после установления диагноза по причине основного заболевания (у двух из них рецидив по краю рубца). Развития токсических реакций третьей и четвертой степени по шкале EORTC/RTOG не отмечено. Из отдаленных последствий наиболее серьезным было развитие лейкоза у одного пациента спустя 32 месяца после лечения. Экзентерация орбиты была проведена одному ребенку по поводу локального рецидива. Костной гипоплазии лицевого скелета не отмечалось. Зрительные функции были сохранены у девяти детей. Косметические результаты оценивались как высокие. Статистическая обработка данных по методу Каплана–Майера выявила пятилетнюю выживаемость  $62 \pm 18 \%$ , что соотносится с данными других исследователей [45].

Lin K.L. et al провели лечение пациента с вторичной меланомой орбиты методом БТ с  $^{192}\text{Ir}$ . Для облучения пораженных тканей были использованы катетеры 45 мм, которые устанавливали транскутанно по периферии анофтальмической орбиты в количестве восьми и фиксировали к коже век. Далее осуществляли компьютерный контроль и дозиметрическое планирование. СОД 32,8 Гр, два раза в день по 3,65 Гр за 4,5 дня, при этом 90 % клинического целевого объема (исключая вершину пораженной орбиты) получали 100 % предписанной дозы. Инфекционных осложнений и кровотечения при установке катетеров не было. Постлучевые реакции выражены минимально (сухость слизистой оболочки, потеря ресниц). Отмечен локальный контроль 100 % в течение одного года наблюдения и хороший косметический результат лечения [46].

Внутриканальную ЛТ с  $^{192}\text{Ir}$  применяли и при лечении больных, страдающих злокачественными опухолями придатков глаза.

Как альтернативу экзентерации высокодозную внутриканальную БТ успешно применяли у пожилых пациентов при рецидиве сквамозно-клеточной карциномы век. Для этого в толщу пораженных век имплантировали катетеры с источниками. СОД 32–35 Гр (8–10 фракций). Достигнута полная резорбция опухоли к четырем-шести месяцам наблюдения [47, 48].

Миниатюрные источники размером  $0,5 \times 0,5$  мм с  $^{192}\text{Ir}$  имплантировали по методике afterloading при лечении первичных карцином век стадий  $T_{1-3}N_0M_0$  (сквамозно-клеточная и базально-клеточная карциномы). Опухоль, превышающая 5 см, была иссечена, а БТ проведена после заживления раны. Дозиметрическое планирование внутриканальной БТ проводили по парижской системе: облучаемый объем включал сам очаг (или ложе удаленной опухоли) с захватом окружающих здоровых тканей. СОД – 32,5 Гр (РОД – 6,5 Гр в течение пяти дней). В результате лечения по-

лучены хорошие косметические и функциональные результаты; к концу восьмого месяца достигнута полная регрессия опухоли у 12 из 14 пациентов, у двух – частичная [49].

БТ по поводу первичных эпителиальных опухолей век проводилась С. Conill et al. Под наблюдением находилась группа пациентов из 23 человек. Дозиметрическое планирование осуществлялось в соответствии с рекомендациями American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Task Group Report 60 (AAPM Report 60) и парижской системы. Облучаемый объем включал саму опухоль размером 1–2 см и окружающие ткани на расстоянии 3–5 мм от ее видимых границ. В отличие от предыдущих докладов, интрастат представлял собой нить с источником 2–3 см. СОД – 40 Гр. Как указывают авторы, специальной защиты для переднего отдела глаза не применяли ввиду малой лучевой нагрузки на хрусталик. Средний срок наблюдения за пациентами – 43 месяца: лечение эффективно в 91,6 % случаев, выраженность токсических реакций соответствовала первой-второй степени, достигнуты хорошие функциональные и косметические результаты [50].

Keizer R.J. et al провели лечение пациента, страдающего ангиосаркомой век. Результатом комбинированной терапии (хирургическое удаление + БТ) стало 17-летнее безрецидивное течение [51].

Е. А. Могильницкая и Л. В. Науменко с соавт. проводили лечение лимфом век и конъюнктивальных сводов методом внутритканевой гамма-терапии с  $^{192}\text{Ir}$  на аппарате micro-Selectron пяти больным (имплантацию гибких интрастатов в веки выполняли под местной анестезией). Режим облучения: РОД 3–5 Гр (гиперфракционирование), СОД 24–25 Гр в течение четырех-пяти дней. В результате лечения достигнута полная регрессия опухоли в среднем через шесть месяцев и стойкая ремиссия на протяжении четырех лет наблюдения. Ранние постлучевые реакции проявились в легкой степени и имели характер неспецифического воспаления; отдаленные последствия развились у одного пациента в виде помутнения капсулы хрусталика вне оптической зоны [52, 53].

Залогом эффективности БТ является соответствие планирования процедуры полученным в клинике результатам. Для этого необходимо соблюдение определенных этапов. Одним из них является составление индивидуального плана облучения с помощью специальных компьютерных программ, которое выполняют на основе данных КТ или МРТ заинтересованной области; проводят расчет активности и количества источников, их расположения для конкретной клинической ситуации [42, 44, 45, 54]. Вследствие того, что опухоли орбиты недоступны для прямой

визуализации и пальпации, возникают трудности с точной установкой источников, следовательно, возрастает риск не только радиационного повреждения структур, но и механического. Необходимы специальные приспособления и хирургическая техника, которые облегчат осуществление намеченного плана [31, 32, 35–37, 44, 55, 56]. Современной и наиболее практичной является техника стереолитографического биомоделирования. Заключается она в следующем: на основе данных спиральной КТ или МРТ орбит получают виртуальную 3D-модель структур орбиты пациента. Производят обработку цифровых данных, интерполяцию множества срезов, виртуальную разработку каркасной пластины. На биолитографическом аппарате изготавливают индивидуальную модель наружной поверхности области глазницы с заданными параметрами. Ее расположение над интересующей зоной обеспечивает правильное направление и надежную фиксацию катетеров с радиоактивными элементами в орбите [57].

Внутриорбитальная БТ может быть использована как самостоятельный вид лечения при малых объемах опухоли. Однако чаще всего она является компонентом комбинированных схем лечения. Finger P.T. предложил применять контактное облучение в качестве альтернативы калечащим операциям в следующих случаях: если пациент категорически отказывается от радикальных операций (экзентерации); если пациент по причине неудовлетворительного соматического состояния не подлежит хирургическому лечению; когда предполагаемая эквивалентная доза наружного облучения настолько велика, что неизбежно приведет к слепоте или болевому синдрому вследствие развития кератопатии, ретинопатии, неоваскулярной глаукомы (например, при лечении меланомы, карцином); при низком локальном контроле над опухолевым процессом (рецидив аденокистозной карциномы); а также если пациент уже был пролечен с помощью высоких доз наружного облучения [1, 5].

### Заключение

Подводя итоги, отметим, что внутриорбитальная БТ применяется при лечении как первичных, так и вторичных, рецидивных злокачественных опухолей орбиты и придатков глаза в рамках комбинированной терапии (адьювантная БТ после хирургического лечения, дистанционной ЛТ, химиотерапии), реже — в качестве самостоятельного метода. Наиболее часто  $^{125}\text{I}$  применяют в клинике при лечении опухолей орбиты, а  $^{192}\text{Ir}$  — при лечении злокачественных опухолей придатков глаза. Общим для всех методик является временное размещение источников в носителях на расчетное время по предварительно состав-

ленному плану. Радиоактивные источники представляют собой закрытую микрокапсулу, которую заключают в разнообразные носители в зависимости от клинической ситуации (открытые офтальмоапликаторы, орбитальные имплантаты, нитевидные интрастаты). При работе с  $^{125}\text{I}$  их установку осуществляют с помощью ручного введения носителей; при БТ с  $^{192}\text{Ir}$  преобладает последовательное мануальное или автоматизированное введение направляющих с изотопом. Дозиметрическое планирование БТ опухолей орбиты осуществляют в соответствии с имеющимися рекомендациями по проведению БТ других локализаций с помощью компьютерных программ, не специализированных для проведения локальной ЛТ в офтальмологии. СОД при внутриорбитальной БТ имеют значения ниже или того же порядка, что и при дистанционной ЛТ. Существует возможность неоднократного проведения БТ. Результатом лечения является значительное снижение частоты развития локальных рецидивов, уменьшение выраженности токсических реакций и постлучевых осложнений, отсутствие риска развития вторичных опухолей, а в ряде случаев — возможность сохранить орган зрения и его функции.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Finger P.T.* Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use and ophthalmic radiation side effects. // *Surv. Ophthalmol.*, 2009, **54**, No. 5, P. 545–568.
2. *Бровкина А.Ф.* Болезни орбиты. 2-е изд. — М.: МИА, 2008, 256 с.
3. *Буйко А.С., Сафроненкова И.А., Питерова О.В.* Эпителиальные злокачественные опухоли кожи век стадий T<sub>3-4</sub>: комбинированное лечение или скальпель? // *Офтальмол. ж.*, 2002, № 1, С. 30–34.
4. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология. Руководство для врачей.— М.: Медицина, 2002, 424 с.
5. *Karcioglu Z.A.* Orbital Tumors. Diagnosis and Treatment. — New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2005, P. 133–433.
6. *Mierzwa M.L., Barrett W.L., Gluckman J.L.* Radiation therapy for recurrent orbital hemangioma. // *Head Neck*, 2003, **25**, No. 5, P. 412–415.
7. *Бровкина А.Ф.* Эндокринная офтальмопатия. — М.: Гэотар-Медиа, 2008, С. 142–147.
8. *Вайнштейн Е.С., Бровкина А.Ф., Бурдянская Е.И., Зарубей Г.Д.* Опухоли защитного аппарата глаза, глазного яблока и глазницы. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний органа зрения. Под ред. *Г.А. Зедгендзе.* Клиническая рентгенорадиология. Том 5. — М.: Медицина, 1985, С. 134–161.
9. *Бровкина А.Ф.* Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. // *РМЖ.— КОФТ, Заболевания переднего отдела глаза*, 2003, **4**, № 1, С. 15–19.

10. *Mirkiewicz-Sieradzka B., Zygulska-Mach H., Romanowska B. et al.* Attempts of orbit irradiation after enucleation of the eye with malignant choroidal melanoma. Part I. // *Klin. Oczna*, 1999, **101**, No. 4, P. 287–290.
11. *Hykin P.G., McCartney A.C., Plowman P.N., Hungerford J.L.* Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension. // *Brit. J. Ophthalmol.*, 1990, **74**, No. 1, P. 36–39.
12. *Hsiu-Fen L., Chun-Chung L., Huan-Chen H. et al.* Orbital exenteration for secondary orbital tumors: a series of seven cases. // *Chang Gung Med. J.*, 2002, **25**, No. 9, P. 599–605.
13. *Mohan E.R., Verma M., Kumar K. et al.* Clinico-pathological profile of orbital exenteration in a tertiary eye care institute: 7 year experience. // *AIOG Proc. Orbit/Plastic surgery session III*, 2008, P. 426–428.
14. *Abramson D.H., Notis C.M.* Visual acuity after radiation for orbital rhabdomyosarcoma. // *Amer. J. Ophthalmol.*, 1994, **118**, No. 6, P. 808–809.
15. *Гришина Е.Е.* Злокачественные лимфомы орбиты: лечение с позиции офтальмолога. // В сб. «Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты». Под ред. *А.Ф. Бровкиной*. 2005, С. 192–196.
16. *Singh A.D., Damato B.E., Peer J. et al.* Essential of ophthalmic oncology. – Thorofare: SLACK Incorporated, 2009, P. 21–23.
17. *Morris B., Williams W., Shuttleworth G.N.* Osteosarcoma after external beam radiation therapy for recurrent choroidal melanoma. // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, 2006, **22**, No. 4, P. 301–302.
18. *Gonzales-Candial M., Savar A.* Enucleation, Evisceration, Orbital implants and management of the irradiated socket. // In: *Ophthalmic Oncology*. Ed. by *B. Estmaeli*. – New York: Springer, 2010, P. 279–280.
19. *Саакян С.В.* Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). – М.: Медицина, 2005, 130 с.
20. *Максимова О.В., Ушакова Т.Л., Полякова В.Г.* Опыт лечения локальных форм злокачественных мягкотканых опухолей орбиты у детей. // В сб. «Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты». Под ред. *А.Ф. Бровкиной*. 2005, С. 201–206.
21. *Yip C.C., Kersten R.C., McCulley T.J., et al.* Osteogenic sarcoma after orbital radiation rhabdomyosarcoma. // *Ophthalmology*, 2003, **110**, No. 10, P. 1996–1999.
22. *Klippenstein K.A., Wesley R.E., Glick A.D.* Orbital leiomyosarcoma after retinoblastoma. // *Ophthalmic Surg. Lasers*, 1999, **30**, No. 7, P. 579–583.
23. *Shields J.A., Husson M., Shields C.L. et al.* Orbital malignant fibrous histiocytoma following irradiation for retinoblastoma. // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, **17**, No. 1, P. 58–61.
24. *Ганцев Ш.Х.* Онкология. Учебник для медицинских ВУЗов. – М.: МИА, 2006, 114 с.
25. *Paterson M.W., Charteris A.A.* Retinoblastoma. Report on 19 patients treated with radiotherapy. // *Brit. J. Ophthalmol.*, 1965, **49**, No. 7, P. 347–358.
26. *Stannard C., Sealy R., Hering E. et al.* Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with <sup>125</sup>I brachytherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, **54**, No. 5, P. 1446–1454.
27. *Sealy R., Stannard C., Shackleton D.* Improved cosmesis in retinoblastoma patients treated with iodine-125 orbital irradiation // *Ophthalmic Genetics*, 1987, **8**, No. 2, P. 95–99.
28. *Stannard C.* Clinical features and management of retinoblastoma in Africa. // *INCTR – Annual Meeting, Cairo, Egypt, 3.10.2004* (oral report, on-line: <http://www.docstoc.com/docs/48412641/Clinical-Feature-and-Management>).
29. *Adewuyi S. A.* Interstitial brachytherapy: Current needs, constraints and prospects in the west African sub-region. // *West African J. Radiology*, 2005, **12**, No. 1, P. 94–95.
30. *Stannard C., Maree G., Munro R. et al.* Iodine-125 orbital BT with a prosthetic implant *in situ*. // *ISOO Meeting*, 2009, P. 112.
31. *Bentel G.C., Halperin E.C., Buckley E.G.* <sup>125</sup>I embedded in an orbital prosthesis for retreatment of recurrent retinoblastoma. // *Med. Dosim.*, 1993, **18**, No. 1, P. 1–5.
32. *Abramson D.H., Fass D., McCormick B. et al.* Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma. // *J. Amer. Assoc. for Pediatric Ophthalmol. and Strabismus (JAPOS)*, 1997, **1**, No. 3, P. 154–157.
33. *Shi J.* Use of BT with I-125 in the management of orbital tumor. // *ISOO Meeting*, 2007, P. 106.
34. *De Potter P., Levecq L., Godfraind C., Renard L.* Primary orbital melanoma treated with iodine-125 plaque radiotherapy. // *Amer. J. Ophthalmol.*, 2006, **142**, No. 5, P. 864–866.
35. *Lewis K.T., Kim D., Chan W.F. et al.* Conservative treatment of adenoid cystic carcinoma with plaque radiotherapy: a case report. // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, 2010, **26**, No. 2, P. 131–133.
36. *Shields C.L., Shields J.A.* Atlas of orbital tumors. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, P. 182–183.
37. *Shields J.A., Shields C.L., Eagle R.C. et al.* Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland simulating a dermoid cyst in a 9-year-old boy. // *Arch. Ophthalmol.*, 1998, **116**, No. 12, P. 1673–1676.

38. Shields J.A., Demirci H., Marr B. P. et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. // *Surv. Ophthalmol.*, 2005, **50**, No. 2, P. 116.
39. Shields J.A., Shields C.L., Freire J.E. et al. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery Lecture, part 2. // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, 2003, **19**, No. 2, P. 91–95.
40. Stannard C.E., Sealy G.R., Hering E.R. et al. Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. // *Ophthalmology*, 2000, **107**, No. 5, P. 951–958.
41. Tyl J.W., Koornneef L., Blank L.E. Recurrent hemangiopericytoma and brachytherapy. // *Doc. Ophthalmol.*, 1992, **82**, No. 1–2, P. 103–107.
42. Tyl J.W., Blank L.E., Koornneef L. Brachytherapy in orbital tumors. // *Ophthalmology*, 1997, **104**, No. 9, P. 1475–1479.
43. Kovacs G., Rochels R., Mehdorn H.M. et al. Eye preservation brachytherapy for orbital and adjacent tumors: preliminary results. // *Radiotherapy of ocular disease*. Ed. by T. Wiegel, N. Bornfeld, M.H. Foerster, W. Hinkelbein. No. 13020. – Basel: KARGER, 1997, P. 56–64.
44. Blank L.E., Koedooder K., van der Grient H.N. et al. Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcomas of the orbit. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **77**, No. 5, P. 1463–1469.
45. Strege R. J., Kovacs G., Meyer J. E. et al. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. // *Strahlenther. Onkol.*, 2009, No. 12, P. 789–798.
46. Lin K.L., Tena L.B., Finger P.T. Orbital brachytherapy for extrascleral extension of choroidal melanoma. // *Brit. J. Ophthalmol.*, 2006, **90**, No. 11, P. 1438–1439.
47. Mahesh L., Mahesh S.P., Sharma S. High-dose-rate interstitial brachytherapy as an alternative to exenteration in recurrent squamous cell carcinoma of the eyelid. // *ISOO Meeting*, 2009, P. 125.
48. Mart rnez-Monge R., Gormez-Iturriaga A. High-dose-rate brachytherapy in lower eyelid cancer. // *Brachytherapy*, 2007, No. 6, P. 227–229.
49. Kumar gupta A., Adile S. L., Chandrakar A.K. et al. Brachytherapy with Iridium 192 as a treatment of carcinoma of tarsal structure of eyelid. // *AIOC Proc. Orbit/Plastic surgery session – I*, 2006, P. 381–383.
50. Conill C., Sónchez-Reyes A., Molla M., Vilalta A. Brachytherapy with <sup>192</sup>Ir as treatment of carcinoma of the tarsal structure of the eyelid. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **59**, No. 5, P. 1326–1329.
51. De Keizer R.J., de Wolff-Rouendaal D., Nooy M.A. Angiosarcoma of the eyelid and periorbital region. Experience in Leiden with iridium192 brachytherapy and low-dose doxorubicin chemotherapy. // *Orbit*, 2008, **27**, No. 1, P. 5–12.
52. Могильницкая Е.А., Качан Т.В., Фурманчук Л.А. Первый опыт применения контактной внутри-тканевой гамма-терапии при лечении лимфосаркомы век и конъюнктивальных сводов органа зрения. // В сб.: «Достижения и перспективы офтальмоонкологии». Сб. трудов юбилейной научно-практической конференции. – М., 2001, С. 129–131.
53. Науменко Л.В., Фурманчук Л.А., Белякова Н.И. Органосохраняющее лечение неходжкинских лимфом конъюнктивы методом внутритканевой лучевой терапии. // *Сибирский онкол. ж.*, 2006, №. S1, С. 70.
54. Kovács G., Hebbinghaus D., Dennert P. et al. Conformal treatment planning for interstitial brachytherapy. // *Strahlenther. Onkol.*, 1996, **172**, No. 9, P. 469–474.
55. Kim T.H., Gerbi B.J., Deibel F.C. et al. An afterloading brachytherapy device utilizing thermoplastic material. // *Radiother. Oncol.*, 1989, **4**, No. 15, P. 341–344.
56. Bacskulin A., Ehrhardt M., Strietzel M. et al. An adjuvant afterloading brachytherapy device for use after orbital exenteration in patients with orbital malignancies. // *Germ. J. Ophthalmol.*, 1996, **5**, No. 6, P. 484–488.
57. Poulsen M., Lindsay C., Sullivan T., D’Urso P. Stereolithographic modelling as an aid to orbital brachytherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **44**, No. 3, P. 731–735.

Поступила: 04.05.2011

Принята к публикации: 14.09.2011

**В.К. Иванов****О РАДИАЦИОННЫХ РИСКАХ МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ****V.K. Ivanov****On the Health Risks of Medical Radiation Exposure**

В публикации 103 МКРЗ отмечается (п. 328): «...вся ответственность за медицинское облучение пациента лежит на враче, поэтому он должен быть проинформирован о рисках и пользе тех процедур, которые он назначает» [1]. В принятых в России в 2010 г. «Основных санитарных правилах обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)» подчеркивается (п. 4.17), что «...рентгенорадиологические диагностические или лечебные процедуры, связанные с облучением пациентов, проводятся только по назначению лечащего врача и с согласия пациента, которому предварительно разъясняют пользу от предложенной процедуры и связанный с ней риск для здоровья. Окончательное решение о проведении соответствующей процедуры принимает врач» [2].

Таким образом, в ведущих международных и национальных современных документах явно обозначен подход к применению на практике рентгенорадиологических лечебно-диагностических процедур с учетом фактора радиационного риска. Окончательное решение этого сложного вопроса находится в компетенции лечащего врача.

В этой связи большой интерес представляет статья М.И. Балонина и соавт., опубликованная недавно в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» [3].

В работе, по-видимому, впервые даны обобщенные данные о величинах эквивалентных доз при рентгенографических исследованиях для разных возрастных групп. Это действительно базовая информация для получения далее рискованных оценок. Вместе с тем (табл. 3), авторы делают вывод, что «с возрастом радиационный риск уменьшается от максимального в раннем детстве до минимального в старости, причем отношение составляет около 30». Этот вывод использован далее авторами при оценке пожизненного радиационного риска для всех рассмотренных в статье локализаций рака.

В нашей работе [4] даны зависимости пожизненного радиационного риска различных локализаций рака на основе моделей МКРЗ и НКДАР ООН\* (расчет выполнен для населения России по данным за 2008 год). Что, например, показано по раку легкого? По модели МКРЗ [1], максимальный пожизненный риск на единицу дозы достигается в возрастной группе 30–39 лет, а не 0–9 лет, как указано в статье [3], а отношение рисков в разных возрастных группах, которое в статье [3] достигает 30, равно по раку легкого 5,07 (рис. 1). Существенные отличия значений пожизненного радиационного риска от данных табл. 3 [3] также легко обнаружить и по другим локализациям рака.

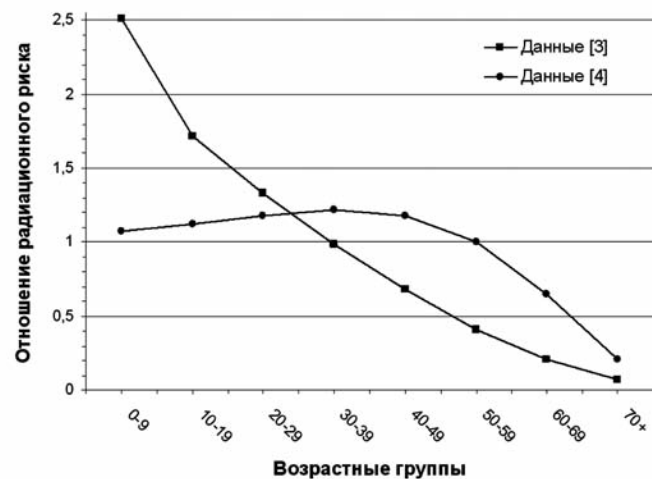


Рис. 1. Отношение радиационного риска смерти от рака легкого в работах [3] и [4] с учетом возраста на момент облучения

\* Расчет выполнен для населения России по данным за 2008 г.

Таким образом, представленные в работе [3] основные результаты по оценке пожизненного радиационного риска не могут быть рекомендованы врачу-радиологу (ОСПОРБ-99/2010) для принятия решения о целесообразности проведения рассматриваемых диагностических процедур.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. //Annals of the ICRP, 2007, **37**, No. 2–4. Elsevier, 2007, 332 pp.
2. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010).
3. *Балонов М.И., Голиков В.Ю., Кальницкий С.А., Братилова А.А.* Риск стохастических эффектов облучения вследствие рентгенографических исследований: зависимость от пола и возраста пациента. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 4, С. 71–79.
4. *Иванов В.К., Меняйло А.Н., Кащеев В.В. и соавт.* Сравнительный анализ современных моделей оценки радиационных рисков МКРЗ и НКДАР ООН. //АНРИ, 2011, № 3 (66), С. 18–29.

Поступила: 16.09.2011

Принята к публикации: 23.09.2011

**ОТВЕТ АВТОРОВ НА ОТЗЫВ В.Ф. ДЕМИНА И С.И. ИВАНОВА  
«ПО ПОВОДУ СТАТЬИ М.И. БАЛОНОВА И СОАВТОРОВ  
«ЗАВИСИМОСТЬ РИСКА СТОХАСТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ВСЛЕДСТВИЕ РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА»,  
Т. 56, № 4, С. 80**

Отзыв В.Ф. Демина и С.И. Иванова по поводу нашей статьи весьма критичен. По этой причине мы считаем необходимым разъяснить некоторые позиции в статье, неверно понятые авторами отзыва.

Авторы отзыва считают основную формулу для оценки радиационного риска (1) неверной, но свое суждение никак не поясняют. Возражать на такое огульное замечание затруднительно. Все же при внимательном рассмотрении мы обнаружили вкравшуюся на каком-то этапе опечатку в определение номинального коэффициента риска  $r(A, G, O)$  на стр. 75: его размерность должна быть «мЗв<sup>-1</sup>». Однако все вычисления риска в статье проведены с верной размерностью, и эта опечатка на результаты и выводы никак не влияет.

В следующем абзаце нас критикуют, утверждая, что медико-демографические данные для США, использованные нами в качестве примера, «неприменимы к населению России». Это суждение может быть верным применительно к каким-то задачам эпидемиологии, но мы рассмотрели феномен поло-возрастной зависимости радиационного риска в рентгенологии не для России, а более широко, применительно к общечеловеческой популяции. По данным НКДАР-2006, Приложение А, возрастная зависимость радиационного риска (наша табл. 3, где использованы данные США) инвариантна к национальному фактору: соотношения радиационных рисков в разном возрасте практически одинаковы для Китая, Японии, Пуэрто-Рико, США и Великобритании.

Ответим еще на два технических замечания. Упомянутая впервые в статье показатели радиационного риска (стр. 71, введение), мы в явной форме ссылаемся на Публикацию 103 МКРЗ, где используется известное понятие риска, взвешенного по тяжести радиационного вреда. Мы использовали именно эту величину.

«Что такое возрастно-зависимая эффективная доза?» Как для внешнего, так и для внутреннего облучения МКРЗ уже более 20 лет дает дозовые коэффициенты с использованием возрастно-зависимой поглощенной дозы в органах и тканях и с учетом номинальных весовых множителей (излучения и тканевых), не зависящих от возраста и пола. Аналогичный подход использован в данной работе.

И наконец, мы не «напрасно вставили подраздел о расчете риска по эффективной дозе» (ЭД). Авторы осведомлены о том, что ЭД изначально предназначена для целей радиационной защиты, а не для оценки риска. Один из нас (МБ) — член МКРЗ и участник разработки МКРЗ-103, где эта методологическая особенность подчеркнута. Однако есть важная причина, заставившая нас испытать в этой работе, насколько «неправильная» оценка риска может быть использована для информирования врачей и пациентов о риске медицинского облучения.

Дело в том, что в России в течение последнего десятилетия дозиметрическая информация об облучении пациентов собирается именно в единицах ЭД [1, 2] и никакими другими данными врачи обычно не располагают. В результате нашего исследования показано, что оценка риска по ЭД, конечно же, неточна. Однако отклонение ее от более точного расчета для наиболее радиочувствительной категории детей и подростков составляет не порядки величины, а находится в пределах отношения от 1 до 4. Это оставляет перспективу использования ЭД для оценки риска в медицине, возможно, с введением возрастных коэффициентов.

Именно этот центральный вопрос нашей статьи, главным образом, и вынесен на обсуждение отечественными специалистами. К сожалению, он ускользнул от внимания В.Ф. Демина и С.И. Иванова.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минздрав РФ. Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинских рентгенологических исследованиях. Методические указания по методам контроля МУК 2.6.1. 1797-03. — М., 2003.
2. Роспотребнадзор. Заполнение форм Федерального государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ. Методические рекомендации. — М., 2007.

*М.И. Балонов, В.Ю. Голиков, С.А. Кальницкий,  
А.А. Братилова*

Поступила 12.09.2011  
Принята к печати: 23.09.2011

**К 60-ЛЕТИЮ КЛИНИКИ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ФМБЦ  
ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА****60 years Anniversary of Radiation Medicine Clinic**

Клинический отдел радиационной медицины (отдел № 2) Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России – это научно-практическое подразделение клиники, основным направлением работы которого является изучение патогенеза, клиники, диагностики и лечения лучевых поражений человека и создание научных основ организации медицинского наблюдения за персоналом, работающим с источниками ионизирующего излучения при различных уровнях профессионального облучения.

Клинический отдел был создан в виде сектора № 9 на базе Института биофизики Минздрава СССР приказом Министра здравоохранения СССР от 17.09.51 г. за № 21с. Основателем клиники и первым ее руководителем был назначен член-корреспондент АМН СССР, профессор Николай Александрович Куршаков (1951–1964 гг.).

В дальнейшем клиническим отделом руководили: доктор медицинских наук, профессор В.С. Смоленский (1964–1966 гг.), академик РАМН, профессор А.И. Воробьев (1966–1974 гг.), член-корреспондент РАМН, профессор А.К. Гуськова (1974–1996 гг.), доктор медицинских наук, профессор Г.Д. Селидовкин (1996–1999 гг.), доктор медицинских наук, профессор А.Ю. Бушманов (1999–2007 гг.), кандидат медицинских наук И.А. Галстян (2007–2008 гг.).

С 2008 года по настоящее время работой клинического отдела руководит доктор медицинских наук, профессор кафедры радиационной медицины Валерий Иванович Краснюк.

Клинический отдел проводит большую научную, клиническую и учебно-методическую работу.

За 60 лет работы клинического отдела была оказана медицинская помощь и проведено лечение пострадавших более чем в 200 аварийных радиационных ситуациях. В клинике Центра прошли лечение более 1500 человек, пострадавших от аварийного облучения, у более чем 1000 из них была диагностирована острая лучевая болезнь или местные лучевые поражения различной степени тяжести, включая 134 случая острых лучевых поражений вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС в 1986 г.

За сутки, начиная с 6 часов утра 26 апреля 1986 г., под руководством заведующей клиникой А.К. Гусь-

ковой при активном участии Н.М. Надежиной, П.Н. Захарова, Л.В. Аверьяновой и всего персонала Клинической больницы № 6 были проведены основные подготовительные мероприятия, которые позволили разместить в клинике 180 человек, у 108 из них была верифицирована острая лучевая болезнь легкой, средней и тяжелой степени.

В последние годы случаи лучевой болезни являются единичными, а при имевших место радиационных инцидентах преобладают местные лучевые поражения.

Клинический отдел оказывает консультативную и практическую помощь в вопросах диагностики и лечения радиационной патологии лечебным и профилактическим медицинским учреждениям страны. На курсах усовершенствования, в ординатуре и аспирантуре он готовит для медицинских организаций страны специализированные научные и врачебные кадры. За последние десять лет на базе отдела прошли обучение 64 иностранных специалиста, выполнено семь научных контрактов, заключенных с международными организациями и учреждениями других государств (МАГАТЭ, Германии, Японии, США, Нидерландов, Франции).

На секции ученого совета проходит утверждение тем и планов, предзащита кандидатских и докторских диссертаций сотрудников ФМБЦ и других медицинских учреждений. Сотрудники отдела участвуют в работе Федерального межведомственного экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Создана база данных по аварийным ситуациям в стране с 1950 по 2010 гг., охватывающая основной контингент больных острой лучевой болезнью в России.

За период деятельности клиники радиационной медицины опубликовано свыше 80 руководств, 30 монографий и более 130 методических рекомендаций, выпущено семь научных фильмов, защищено 24 докторских и более 85 кандидатских диссертаций.

Сотрудниками отдела издан ряд важных трудов, обобщающих накопленный опыт и новые разработки в области радиационной медицины, в том числе: А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов «Лучевая болезнь человека», 1971; Л.А. Ильин, А.К. Гуськова, Г.Н. Гастева и соавт. «Руководство по организации медицинского



обслуживания лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения», 1986; В.М. Абдуллаева, А.В. Барабанова, А.К. Гуськова и соавт. «Радиационная медицина. Руководство для врачей и организаторов здравоохранения». Том 2, 2001; I. Gusev, A. Guskova, F. Mettler “Medical Management of Radiation Accidents” CRC Press, London, New-York, Washington, 2001; А.К. Гуськова «Атомная отрасль страны глазами врача», 2004; А.В. Барабанова, А.Е. Баранов, А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова «Радиационные поражения человека», 2007; Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева «Неврологические аспекты острой лучевой болезни человека», 2009. Подготовлена монография А.К.Гуськовой, И.А. Галстян и И.А. Гусева о медицинских последствиях аварии на ЧАЭС (2011).

За высокие достижения в области радиационной медицины ведущие ученые клинического отдела удостоены государственных наград, среди них пять лауреатов Ленинской и Государственных премий СССР (Н.А. Куршаков, И.С. Глазунов, А.К. Гуськова, П.И. Буренин, В.И. Бадьин).

После реорганизации путем объединения Института биофизики и Клинической больницы № 6 и создания Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства структура отдела включает в себя восемь научных лабораторий, где работают более 50 сотрудников, среди которых десять докторов наук, одиннадцать кандидатов наук, два профессора и один член-корреспондент РАМН.

В настоящее время клинический отдел является связующим звеном между научными лабораториями и клиническими отделениями Центра. На базе отдела проводит учебные занятия кафедра радиационной медицины Института последипломного профессионального образования Центра. Профессорско-преподавательский состав кафедры сформирован преимущественно из штатных сотрудников отдела.

#### **Основными задачами деятельности клинического отдела являются:**

- изучение клиники, диагностики, лечения и прогноза течения острой и хронической лучевой болезни, местных лучевых поражений;

- разработка принципов неотложной помощи при аварийных ситуациях, связанных с внешним облучением и с поступлением в организм радионуклидов;
- изучение влияния некоторых экстремальных факторов на состояние здоровья персонала;
- экспертиза связи заболеваний с воздействием радиации у лиц, имеющих контакт с источниками излучения;
- клинические испытания и внедрение в практику новых радиопротекторов;
- разработка и внедрение медико-психофизиологических методов отбора персонала для работы в особо опасных производственных условиях;
- разработка и внедрение в практику медицинских учреждений, подведомственных Федеральному медико-биологическому агентству, и учреждений Минздравсоцразвития России основных инструкций, положений и методических указаний по вопросам, связанным с профилактикой, клиникой и лечением острых лучевых поражений.

#### **Пути развития клинического отдела:**

- активизация клинической работы на базе профессионально-патологических и радиологических отделений клиники;
- более тесное сотрудничество с отделом № 1 и Центром биомедицинских технологий по использованию современных лабораторных методов исследования для изучения патогенеза лучевых поражений, ранней диагностики и терапии;
- улучшение технического оснащения лабораторий отдела;
- усиление коммерческой составляющей в научных и клинических исследованиях.

Поздравляем всех сотрудников и ветеранов клинического отдела радиационной медицины со знаменательным юбилеем! Желаем всем вам крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, новых научных достижений и плодотворной творческой деятельности.

*Редакция журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

Поступила: 31.10.2011

Принята к публикации: 09.11.2011

**УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ  
«МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»  
В 2011 ГОДУ**

**КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

К.В. Котенко, А.Ю. Бушманов, А.П. Бирюков. 25 лет после аварии на Чернобыльской АЭС: опыт науки и практики в материалах научно-практических конференций. **56**, № 3, С. 5–18.

**РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ**

А.М. Вайсерман, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова, В.П. Войтенко. Радиационный гормезис в экспериментальных исследованиях. **56**, № 4, С. 5–16.

М.В. Васин, Н.П. Ермакова, В.М. Кримкер. Адrenomиметики как компонент полирадиомодификации при лучевой терапии опухолей. **56**, № 1, С. 5–10.

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. Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка у крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов. **56**, № 2, С. 5–10.

**РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ**

А.В. Аклеев, С.А. Шалагинов. Опыт экспертизы состояния здоровья граждан, подвергшихся радиационному воздействию. **56**, № 1, С. 11–17.

М.И. Балонов. Медицинские и экологические последствия Чернобыльской аварии в докладе НКДАР ООН (2008): уроки реагирования на ядерные аварии. **56**, № 6, С. 15–23.

Н.И. Войко. Медицинское освидетельствование военнослужащих соединений и войсковых частей специального обеспечения с сосудистыми заболеваниями головного мозга. **56**, № 5, С. 5–9.

В.Ф. Демин, И.Е. Захарченко. Эффекты и парадоксы конкуренции рисков. **56**, № 6, С. 5–14.

С.В. Осовец, Т.В. Азизова, М.В. Банникова. Оценка влияния дозовых характеристик на период формирования и длительность хронической лучевой болезни. **56**, № 4, С. 17–23.

**РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА.**

А.В. Аклеев, И.В. Акушевич, Г.П. Димов, Г.А. Веремева, Т.А. Варфоломеева, С.В. Украинцева, А.И. Яшин. Реакции кроветворной системы на хроническое облучение у жителей прибрежных сел реки Течи. **56**, № 5, С. 10–20.

А.Ю. Бушманов, Н.М. Надежина, И.А. Галстян, Д. Джикия, С.В. Филин, В.В. Филиппов, В.Ю. Нугис, И.А. Гусев, Е.Д. Клещенко, А.С. Жданов. Сочетанная форма острой лучевой болезни (клиническое наблюдение). **56**, № 6, С. 24–29.

И.А. Галстян, Н.М. Надежина, Л.А. Суворова. Итоги многолетнего медицинского наблюдения за пострадавшими во время испытания ядерного оружия. **56**, № 4, С. 38–46.

Н.А. Метляева. Психофизиологическая оценка состояния здоровья пострадавшего от тяжелой острой лучевой болезни и местных лучевых поражений в аварии на ЧАЭС (25 лет наблюдений). **56**, № 4, С. 32–37.

В.Ю. Соловьев, А.Е. Баранов, А.В. Барабанова, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.К. Гуськова, Н.В. Зиновьева, Ю.Е. Квачева, М.В. Кончаловский, В.И. Краснюк, Н.А. Метляева, Н.М. Надежина, В.Ю. Нугис, Ф.С. Торубаров, Т.М. Хамидулин. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 1. Интеллектуальный интерфейс как составная часть системы поддержки принятия решения при диагностике и лечении острых лучевых поражений. **56**, № 3, С. 19–27.

В.Ю. Соловьёв, А.Е. Баранов, Т.М. Хамидулин. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 2. Прогнозирование пострadiационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови при неравномерном по телу аварийном облучении человека с помощью вокселефантомной технологии. **56**, № 4, С. 24–31.

А.П. Шинкаркина, А.Ю. Абросимов, Е.Ф. Лушников, М.В. Конова, Н.С. Петухова, В.Ф. Степаненко, Д.А. Томас, А.Ф. Цыб. Международный проект “Чернобыльский банк тканей”: результаты и перспективы изучения радиационно-индуцированной патологии щитовидной железы. **56**, № 6, С. 30–41.

**РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Т.В. Азизова, К.Р. Мьюрхед, М.Б. Дружинина, Е.С. Григорьева, Е.В. Власенко, М.В. Сумина, Дж.А.О.Хаган, У. Занг, Р.Г.Е. Хейлок, Н. Хантер. Риск смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников ПО «Маяк». **56**, № 1, С. 18–27.

Т.В. Азизова, Е.В. Власенко, Е.С. Григорьева, М.Б. Мосеева, С.В. Осовец, С.Н. Гергенрейдер. Показатели заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в когорте рабочих ПО «Маяк».

подвергшихся хроническому облучению. **56**, № 3, С. 28–36.

В.Ф. Дёмин, М.В. Жуковский, С.И. Иванов, И.В. Ярмошенко. Модифицированная модель оценки риска при ингаляционном поступлении радона. **56**, № 5, С. 21–30.

В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, М.А. Максюттов, К.А. Турманов, С.Ю. Чекин, В.В. Кашеев, А.М. Корело, О.К. Власов, Н.В. Шукина. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы. **56**, № 2, С. 17–29.

С.А. Игумнов, В.В. Дроздович, Т.В. Докукина, А.Л. Орлов, В.В. Евсеев, А.О. Козмидади. Проспективное психологическое и нейрофизиологическое исследование когорты антенатально облученных лиц. **56**, № 6, С. 42–48.

Л.Я. Кайгородова, А.В. Важенин, В.В. Корольков, А.С. Доможирова, П.В. Окатенко, М.Э. Сокольников, Н.А. Кошурникова. Заболеваемость злокачественными новообразованиями за период 1995–2006 гг. в когорте жителей г. Озерска, подвергавшихся техногенному облучению в детском возрасте. **56**, № 1, С. 28–35.

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. **56**, № 2, С. 11–16.

С.А. Шалагинов, А.В. Аклеев, Е.Ю. Буртовая, Е.И. Пастухова. Динамика показателя исчерпанной кумулятивной рождаемости у женского населения прибрежных сел реки Течи. **56**, № 4, С. 47–53.

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. **56**, № 2, С. 30–37.

### **ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Д.В. Свистов, А.В. Савелло, Н.Н. Вознесенская. Рентгенологические предикторы геморрагических осложнений артериовенозных мальформаций головного мозга. **56**, № 3, С. 37–45.

### **ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА**

И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова, Е.П. Деревянко, И.В. Екаева, З.Н. Шавладзе, В.Н. Медведев, Г.А. Давыдов. Некоторые аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при раке легкого. **56**, № 2, С. 44–50.

И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова, Е.П. Деревянко, Т.А. Катунина, З.Н. Шавладзе, В.Н. Медведев, Г.А. Давыдов. Диагностика прогрессирования рака легкого при позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. **56**, № 2, С. 51–58.

О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк, Л.Е. Самойленко, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова. Роль радионуклидных методов исследования в оценке функциональной способности правого желудочка у больных с легочной гипертензией. **56**, № 6, С. 57–64.

Н.Е. Кудряшова, Ш.Н. Даниелян, О.Г. Синякова, О.А. Чернышева. Остеосцинтиграфия при посттравматическом гнойном остеомиелите костей грудной клетки. **56**, № 4, С. 54–59.

А.С. Крылов, С.В. Ширяев, А.А. Оджарова, М.О. Гончаров. Сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом и  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом при оценке эффективности лечения сарком мягких тканей у детей. **56**, № 3, С. 46–53.

Л.Ф. Романова, Е.Е. Станякина, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, Р.И. Габуня, М.О. Гончаров. Уровни остеокальцина у больных с костными метастазами рака предстательной и молочной желез после системной терапии хлоридом стронция-89. **56**, № 6, С. 49–56.

С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, И.Ю. Проскокова. Сцинтиграфическая визуализация воспалительных очагов в сердце. **56**, № 5, С. 31–36.

В.И. Чернов, И.Г. Синилкин, Р.В. Зельчан, А.А. Тицкая, Г.Е. Кодина, А.О. Малышева, О.Е. Клементьева, Н.А. Таратоненкова, Ю. Б. Лишманов. Экспериментальное изучение возможности использования  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -нанотеха для визуализации лимфатических узлов. **56**, № 1, С. 36–42.

В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, А.А. Тицкая, И.Г. Синилкин, С.Ю. Чижевская, П.В. Суркова, Е.Л. Чойнзонов. Применение гамма-сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. **56**, № 2, С. 38–43.

### **РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ**

В.В. Калашников, А.А. Молин, Е.П. Павлов, И.И. Самойленко, В.Н. Корсунский, Э.Г. Тушов. Эффективность радиационной стерилизации медицинской продукции на введенных в эксплуатацию предприятиях за 2000–2007 гг. **56**, № 6, С. 65–67.

Л.Я. Клеппер. Синтез модифицированной LQ модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях. **56**, № 1, С. 43–50.

Л.Я. Клеппер, Т.В. Юрьева. Моделирование сочетанных методов лучевой терапии злокачественных опухолей. **56**, № 5, С. 37–43.

М.А. Кузнецов, А.И. Ксенофонов. Влияние неправильной имплантации источника на результирующее дозовое распределение при проведении брахитерапии рака предстательной железы. **56**, № 2, С. 59–66.

## ОБЗОР

М.В. Васин. Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов. **56**, № 4, С. 60–70.

С.Д. Иванов. Современные тенденции разработки молекулярных предиктивных маркеров ответа на лучевую и химио-лучевую терапию онкологических больных. **56**, № 5, С. 44–55.

В.Ю. Косырев, Б.И. Долгушин. Радиочастотная термоабляция в лечении больных с гепатоцеллюлярным раком и метастазами колоректального рака в печени. **56**, № 3, С. 54–61.

А.А. Ларенков, Г.Е. Година, А.Б. Брусков. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа  $^{68}\text{Ga}$ . **56**, № 5, С. 56–73.

Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, С.М. Минин. Использование ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда в кардиологической практике. **56**, № 1, С. 51–62.

С.А. Тер-Арутюнянц, Ю.Г. Трофименко, В.В. Осипов, А.В. Аксененко, Д.В. Полюшкин. Ускоренное частичное облучение молочной железы: альтернатива традиционному курсу дистанционной лучевой терапии? **56**, № 1, С. 63–78.

А.А. Яровой, О.В. Голубева. Внутритканевая брахитерапия новообразований орбиты (обзор литературы). **56**, № 6, С. 68–76.

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. **56**, № 3, С. 74–79.

М.И. Балонов, В.Ю. Голиков, С.А. Кальницкий, А.А. Братилова. Ответ авторов на отзыв В.Ф. Демина и С.И. Иванова по поводу статьи М.И. Балонина и соавт. «Зависимость риска стохастических последствий для здоровья вследствие рентгенографических исследований от пола и возраста пациента», **56**, № 4, С. 80. **56**, № 6, С. 79.

В.К. Иванов. О радиационных рисках медицинского облучения. **56**, № 6, С. 77–78.

С.В. Яргин. Лесные пожары в загрязненных зонах. **56**, № 3, С. 69–73.

С.В. Яргин. К вопросу о завышенной оценке медицинских последствий аварии на ЧАЭС: причины и механизмы. **56**, № 5, С. 74–79.

## ДИСКУССИЯ

М.И. Балонов, В.Ю. Голиков, С.А. Кальницкий, А.А. Братилова. Риск стохастических эффектов облучения вследствие рентгенографических исследований: зависимость от пола и возраста пациента. **56**, № 4, С. 71–79.

В.Ф. Демина, С.И. Иванов. По поводу статьи М.И. Балонина и соавт. «Риск стохастических эффектов облучения вследствие рентгенографических исследований: зависимость от пола и возраста пациента». **56**, № 4, С. 80.

А.И. Михальский. О статье В.Ф. Обеснюка «Влияние конкурирующих потоков событий на когортные оценки рисков в радиационно-эпидемиологических исследованиях». **56**, № 3, С. 62–64.

В.Ф. Обеснюк. Радиационные риски и смена метрологической концепции НКДАР. **56**, № 3, С. 65–68.

## ХРОНИКА

А.К. Гуськова. Международная конференция «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз». **56**, № 1, С. 79–80.

К 60-летию Клиники радиационной медицины ФМБЦ им.А.И. Бурназяна. **56**, № 6, С. 80–81.

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова. Диагностика генерализованного поражения костного мозга при раке молочной железы методом позитронно-эмиссионной томографии. **56**, № 1, С. 81–84.

В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, Ж.А. Старцева. Случай лучевых повреждений нормальных тканей после нейтронно-фотонной терапии рака молочной железы. **56**, № 2, С. 67–69.

## ЮБИЛЕЙ

К 60-летию со дня рождения Ю.Б. Лишманова. **56**, № 1, С. 85–87.

## НЕКРОЛОГ

Памяти Самуила Петровича Ярмоненко. **56**, № 2, С. 74–75.

## БИБЛИОГРАФИЯ

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». **56**, № 2, С. 70–73.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» за 2011 год. **56**, № 6, С. 82–84.