



25 марта 2012 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 35 лет научной деятельности заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАМН, профессора Виктора Константиновича Иванова.

В 1975 г. В.К. Иванов окончил Московский инженерно-физический институт, а в 1978 — аспирантуру Института проблем управления АН СССР. В последующем Виктор Константинович поступил на работу в Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, где прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора Центра по научной работе.

Кандидатскую диссертацию В.К. Иванов защитил в 1978 г., докторскую — в 1987 г. Докторская диссертация была посвящена проблемам оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований на основе математических моделей клинической радиобиологии. В 1996 г. В.К. Иванову было присвоено звание профессора, а в 2002 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «радиационная эпидемиология».

После аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. по поручению Правительства СССР и АМН СССР В.К. Иванов возглавил работы по созданию Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Перед НРЭР были поставлены две основные задачи: во-первых, проведение фундаментальных научных исследований по оценке радиационных рисков индуцирования онкологических и неонкологических заболеваний при малых дозах облучения; во-вторых, выработка научно-методических рекомендаций органам практического здравоохранения для минимизации медицинских последствий аварии.

Основные научные исследования Виктора Константиновича посвящены проблемам радиационной эпидемиологии и радиологической защиты. Он автор 385 научных работ, в том числе 15 монографий.

В.К. Иванов создал научную школу, особенностью которой является углубленный анализ возможных радиационных рисков отдаленных радиологических эффектов малых доз облучения. Эти исследования носят приоритетный характер на мировом уровне, поскольку после атомной бомбардировки в 1945 г. городов Хиросима и Нагасаки основное внимание было сконцентрировано на оценке радиологических последствий при средних и высоких дозах облучения населения. Под его руководством подготовлено 15 докторских и кандидатских диссертаций.

В.К. Иванов проводит большую научно-организационную работу. Он является председателем Российской научной комиссии по радиологической защите при РАМН, созданной по решению Совета Безопасности РФ. В течение многих лет Виктор Константинович входит в состав делегации РФ на заседаниях Научного комитета ООН по действию атомной радиации. Он является членом президиума НТС и Общественного совета Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом», заместителем главного редактора журнала Национального регистра «Радиация и риск», членом редколлегии журналов «Радиобиология. Радиоэкология», «Медицинская радиология и радиационная безопасность». В.К. Иванов возглавляет Сотрудничающий центр ВОЗ по радиационной эпидемиологии, является ведущим экспертом ВОЗ по данному направлению.

В.К. Иванов принимал участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., имеет государственные награды: орден «Знак Почета», орден «Мужества», орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, отраслевые награды.

Сердечно поздравляем Виктора Константиновича с 60-летием, желаем ему здоровья и дальнейшего благополучия!

*Медицинский радиологический научный центр
Минздравсоцразвития России
Редакция журнала «Медицинская радиология
и радиационная безопасность»*

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2012

Том 57

№ 2

Периодический научный журнал. Издаётся с сентября 1956 года

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, юбилей: 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: (499) 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 22.03.2012. Формат 60×88/8
Печать офсетная. Усл. печ. л. 10.5. Тираж 1000 экз. Заказ №

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

ЮБИЛЕЙ

К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Н. А. КОШУРНИКОВОЙ



24 декабря 2011 года исполнилось 85 лет со дня рождения главного научного сотрудника Южно-Уральского института биофизики, доктора медицинских наук, профессора, почетного гражданина г. Озерска Нины Александровны Кошурниковой.

Нина Александровна всю свою трудовую деятельность посвятила науке, которой безгранично предана уже более 50 лет. После окончания в 1949 г. Новосибирского медицинского института она была направлена в Челябинск-40, где работала врачом акушером-гинекологом, заведующей родильным отделением больницы № 71 Третьего главного управления Минздрава СССР. В 1953–1956 гг. обучалась в клинической ординатуре и аспирантуре по специальности «акушерство и гинекология» при НИИ акушерства и гинекологии Минздрава СССР. С 1958 г. Нина Александровна работает в Южно-Уральском институте биофизики, где прошла путь от младшего до главного научного сотрудника, профессора по специальности «гигиена» (май 2006).

Н.А. Кошурникова — высококвалифицированный специалист в области профессиональной патологии и радиационной эпидемиологии. Под ее руководством и при ее непосредственном участии разрабатываются и решаются важнейшие научные и практические вопросы профессиональной патологии. Она является одним из пионеров исследования медицинских последствий профессионального воздействия трансураниевых нуклидов, в первую очередь, плутония-239. Коллективом авторов, в который входила Нина Александровна, был впервые раскрыт патогенез индуцированного плутонием пневмосклероза и показано, что данное заболевание является одним из видов пневмонита.

Нина Александровна занимается изучением отдаленных эффектов радиационного воздействия в эксперименте и в эпидемиологических исследованиях, которые проводятся среди персонала ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне первого атомного предприятия страны.

По инициативе Нины Александровны в Южно-Уральском институте биофизики организована лаборатория радиационной эпидемиологии, в которой

создан медико-дозиметрический регистр работников ПО «Маяк», один из первых в стране. Радиационно-эпидемиологические исследования, проведенные в регистре, позволили получить оценки онкологического риска, свидетельствующие о недостаточности существующих ныне стандартов радиационной безопасности при работе с плутонием-239 и необходимости их совершенствования. В лаборатории созданы медико-дозиметрические регистры детей г. Озерска, ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» 1957 г., онкологический регистр города. Нина Александровна явилась инициатором исследований состояния щитовидной железы у населения г. Озерска, подвергшегося в детском возрасте воздействию газо-аэрозольных выбросов ПО «Маяк», в том числе йода-131. Под руководством Н.А. Кошурниковой осуществляется ряд важнейших исследований в рамках государственных заказов, а также в сотрудничестве с ведущими центрами радиационно-эпидемиологических исследований Японии, США, Англии, Германии и других стран. Она пользуется признанным и заслуженным авторитетом в научном мире. Научные совещания, конференции, симпозиумы как в России, так и за рубежом немыслимы без ее активного участия.

Нина Александровна уделяет много внимания молодым специалистам: под ее руководством успешно защищены семь диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Она также была консультантом диссертации на соискание ученой степени доктора наук. Большую научно-педагогическую работу она успешно сочетает с общественной деятельностью: много лет была членом горкома профсоюза, внештатным лектором в общественном университете профсоюзного движения.

Н.А. Кошурникова отмечена многочисленными наградами, в том числе орденами Трудового Красного знамени и «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

От всей души поздравляем Нину Александровну с юбилеем и желаем ей здоровья и дальнейших творческих успехов.

*Коллектив Южно-Уральского института биофизики
Редакция журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

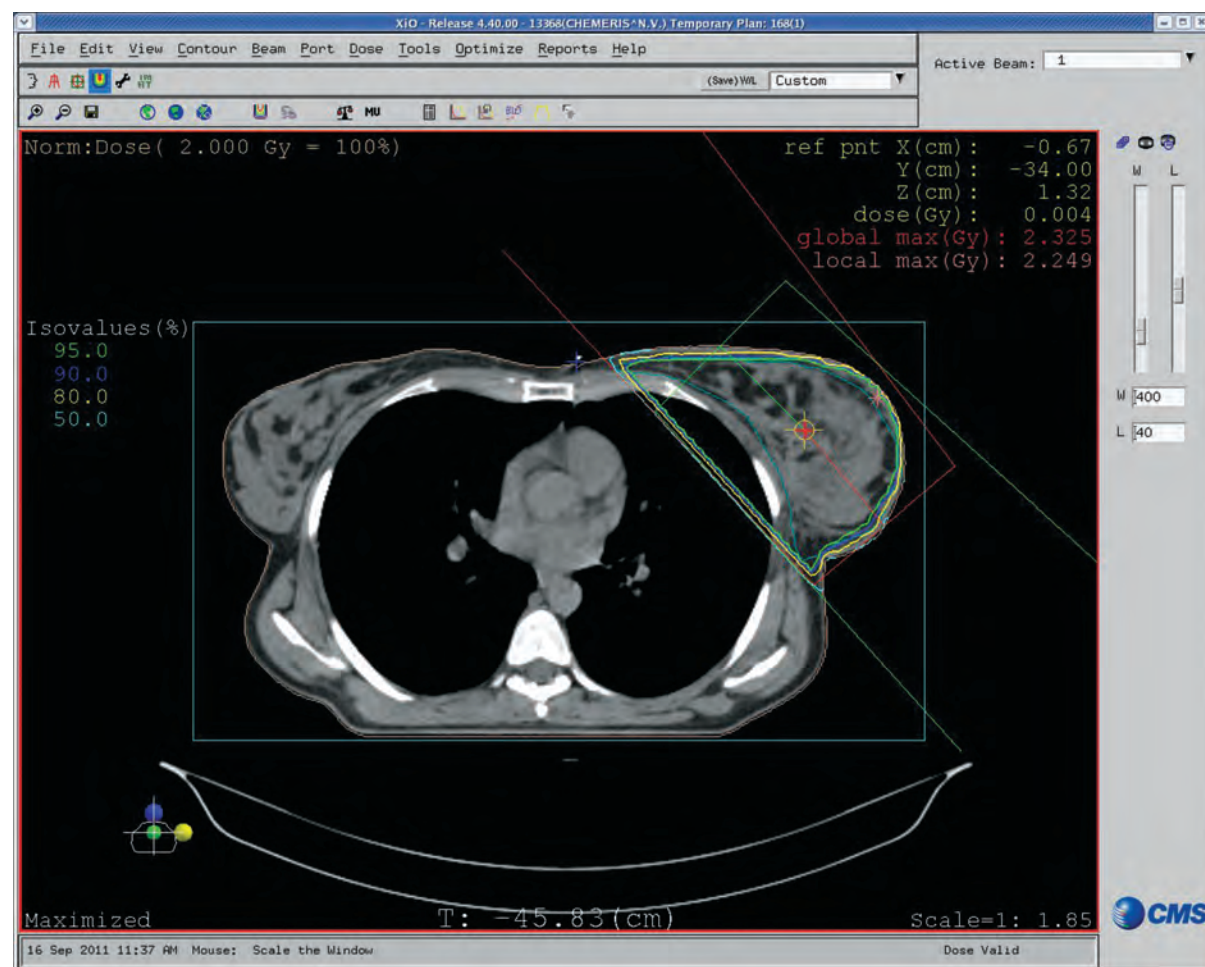


Рис. 5. План облучения левой молочной железы на системе XIO для лечения на аппарате Theratron Equinox

ров, что подтверждается данными МРТ-исследования у данной больной. Причины возникновения острой реакции у больных после ОСО, ИОЛТ и ДГТ будут еще уточняться при использовании нового метода. Анализ частоты острых лучевых реакций у 40 больных РМЖ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ показал, что в трех случаях (7,5 %) наблюдалась лучевая реакция III степени выраженности и держалась в течение четырех месяцев, а в контрольной группе — только у одной больной (1,1 %) [6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Медведев Ф.В., Мардынский, Ю.С., Гулидов И.А., Смирнова И.А.* Интраоперационная лучевая терапия рака молочной железы. // Онкохирургия, 2010, **2**, № 3, С. 46–51.
2. *Ivaldi G.B., Leonardi M.K., Orecchia R. et al.* Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2008, **1**, Р. 1–9.

3. *Лисин В.А., Кондратьева А.Г.* Особенности дозиметрического планирования интраоперационной лучевой терапии при её сочетании с дистанционной лучевой терапией. // Мед. физика, 2008, № 1, С. 9–14.
4. *Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Лисин В.А. и соавт.* Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **55**, № 5, С. 42–47.
5. Патент на полезную модель № 71074 от 27.02.2008. Коллиматор для облучения мягких тканей и молочной железы. Авт. *Е.М. Слонимская, Л.И. Мусабаева, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко и соавт.*
6. *Мусабаева Л.И., Струков Ю.Н., Старцева Ж.А., Дорошенко А.В.* Лучевые реакции у больных РМЖ после органосохраняющих операций с интраоперационной (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапией (ДГТ) // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы клинической онкологии». — СПб., «Аграф+», 2011, С. 205–206.

Поступила: 11.05.2011
Принята к публикации: 09.11.2011

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2012

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

- 5 **Преодоление. К годовщине смерти профессора Самуила Петровича Ярмоненко**
А.Н. Котеров
- 8 **Проблемы радиобиологии человека в конце XX столетия**
С.П. Ярмоненко

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

- 15 **Сопоставительный анализ факторов и показателей качества жизни ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**
Н.М. Оганесян, Э.Г. Геворкян, Э.Г. Погосян, М.И. Мириджанян

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- 26 **Современная химиолучевая терапия больных с немелкоклеточным раком легкого**
З.П. Михина, В.А. Горбунова, С.И. Ткачев, Е.Г. Родникова, Т.В. Юрьева, А.А. Коломейцева, Д.С. Рзаев
- 31 **Влияние резорбции опухоли после радикальной лучевой терапии инвазивного рака мочевого пузыря на отдаленные результаты лечения**
Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, К.Н. Сафиуллин

ОБЗОР

- 37 **Гипертрофическая кардиомиопатия: роль радионуклидных методов исследования в оценке перфузии и симпатической активности миокарда как факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания**
Я.В. Щиголева, Л.Е. Самойленко, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко
- 51 **Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами**
А.Н. Котеров, А.П. Бирюков

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- 78 **Лучевая реакция молочной железы после органосохраняющей операции, интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии**
Л.И. Мусабаева, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Усова, И.Г. Фролова, Ж.А. Старцева, В.В. Великая, Т.Я. Кучерова

ЮБИЛЕЙ

- 83 **К 85-летию со дня рождения Н.А. Кошурниковой**
- 84 **К 60-летию В.К. Иванова**

CONTENTS № 2 – 2012

RADIATION BIOLOGY	5	Overcoming. On Death Anniversary of S.P.Yarmonenko <i>A.N. Koterov</i>
	8	Problems of Human Radiobiology in the End of XXth Century <i>S.P. Yarmonenko</i>
RADIATION MEDICINE	15	Comparative Analysis of Factors and Indices of Life Quality in Chernobyl Accident Recovery Workers <i>N.M. Hovhannisyan, E.G. Gevorkyan, E.G. Pogosyan, M.I. Mirijanyan</i>
RADIATION THERAPY	26	Novel Chemoradiotherapy Regimens for the Treatment of NSCLC Patients <i>Z.P. Mikhina, V.A. Gorbunova, S.I. Tkachev, E.G. Rodnikova, T.V. Ureva, A.A. Kolomeytceva, D.S. Rzaev</i>
	31	Influence of the Local Control Achievement after Radical Radiation Therapy of Invasive Bladder Cancer on the Long-term Results of the Treatment <i>Yu.V. Gumenetskaya, Yu. S. Mardynsky, I.A. Gulidov, K.N. Safiullin</i>
REVIEW	37	Hypertrophic Cardiomyopathy: Radionuclide Imaging Methods in the Evaluation of the Myocardial Perfusion and Sympathetic Activity as the Predictive Factors of the Disease Course and Prognosis <i>Ya.V. Schigoleva, L.E. Samoylenko, S.N. Tereschenko, V.B. Sergienko</i>
	51	The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident. 2. The Frequency of Anomalies and Pathologies and its Connection to Non-Radiation Factors <i>A.N. Koterov, A.P. Biryukov</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUES	78	Acute Radiation Reaction in Breast Cancer Patients Treated with Organ-Preserving Surgery, Intraoperative Electron Beam Therapy and External Beam Radiation Therapy <i>L.I. Musabaeva, E.Yu. Garbukov, A.V. Usova, I.G. Frolova, Zh.A. Startseva, V.V. Velikaya, T.Ya. Kucherova</i>
JUBILEE	83	On 85th Birth Anniversary of H.A. Koshurnikova
	84	On 60th Birth Anniversary of V.K. Ivanov

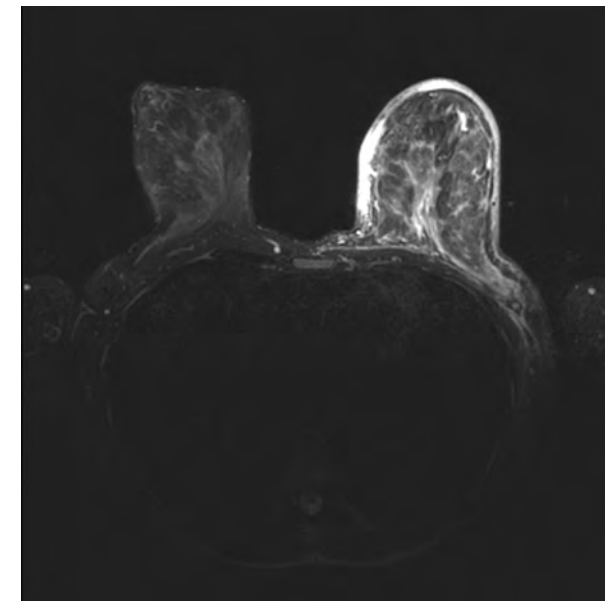


Рис. 4. Данные МРТ-исследования в режиме T₂-TSE-Fat-sat, аксиальная проекция. Отмечается уменьшение размеров левой молочной железы и выраженности отека ткани, однако асимметрия молочных желез еще сохраняется

С 01.03.11 больной назначили ДГТ в стандартном режиме фракционирования дозы на всю оставшуюся молочную железу на аппарате Theratron Equinox с источником излучения ⁶⁰Co. Предварительно пациентке была проведена КТ-разметка с дозиметрическим планированием лечения на системе ХЮ. Положение больной лежа на спине, руки за голову. Применялись два тангенциальных поля облучения области молочной железы, размером 10×16 см, разовая очаговая доза 2,0 Гр. План облучения левой молочной железы приведен на рис 5. Размеры облучения над-подключичной и аксиллярной областей составили 10×8 см и 6×8 см соответственно.

По достижении суммарной дозы на левую молочную железу 20 Гр (17.03.11) вновь усилилась лучевая реакция: яркая гиперемия кожи левой молочной железы, переходящая в гиперпигментацию, выраженный отек и наличие кожного дефекта более 1 см в области маммарной складки как проявление очагового влажного дерматита. ДГТ была прервана на неделю и продолжена магнитолазерная терапия. Всего проведено 15 процедур с выраженным эффектом. С 24.03.11 ДГТ продолжена и доведена до суммарной очаговой дозы 46 Гр (курс лечения 23 фракции). Перерыв после операции и ИОЛТ до начала ДГТ составил 41 день. Продолжение ДГТ было запланировано до достижения суммарной очаговой дозы 46 Гр после нескольких перерывов в лечении, т.к. у больной исходно имелись неблагоприятные факторы прогноза: молодой возраст, инфильтрирующий протоковый

рак, II степень злокачественности, два метастатических лимфоузла из девяти удаленных. Общая курсовая доза (ИОЛТ и ДГТ) с учетом перерывов в лечении составила 60 изоГр в мишени. Таким образом, имелись все основания для применения радикального курса смешанной лучевой терапии. Отдельными полями облучали над-подключичную и подмышечную зоны ввиду обнаружения двух метастазов в среднем уровне их расположения в аксиллярной области. На зоны регионарного лимфооттока доза ДГТ составила 44 Гр (22 фракции). Перерывов при облучении регионарных зон не было. Состояние больной уже в конце окончания лучевой терапии было вполне удовлетворительным.

При МРТ-исследовании (13.04.11) в динамике после окончания курса ДГТ определяется умеренное увеличение размеров левой молочной железы в сравнении с МРТ-изображением от 28.02.2011 и повторное увеличение диффузного отека, однако существующие изменения менее выражены, чем после проведения ИОЛТ.

Таким образом, в представляемом нами клиническом случае у пациентки раком левой молочной железы II Б стадии (T₂N₁M₀), после выполнения ОСО с ИОЛТ в дозе 10 Гр (24,8 Гр фотонов) возникла выраженная острая лучевая реакция оставшейся ткани молочной железы, признаки которой были выявлены и подробно описаны при МР-томографии и прослежена динамика их изменений. Магнитолазерная терапия оказала выраженный эффект. После лечения клиническая картина острой лучевой реакции постепенно менялась: отмечалось уменьшение размеров молочной железы, оставшаяся ткань молочной железы стала мягче, исчезли боли, состояние больной значительно улучшилось. Это позволило завершить, хотя и с перерывом, стандартный курс ДГТ в рамках смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ) до запланированной курсовой дозы 60 изоГр. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из клиники, ей даны рекомендации продолжить динамическое наблюдение у врача-онколога. Наблюдение за больной будет продолжено, и в дальнейшем при повторном посещении клиники института онкологии планируется проведение ее полного обследования.

К причинам выраженной лучевой реакции у больной в оставшейся левой молочной железе можно отнести следующие обстоятельства: опухоль располагалась в нижне-внутреннем квадранте молочной железы, радиационное поле при подведении однократной дозы ИОЛТ 10 Гр располагалось в глубине тканей и приближалось к сосудам, которые являются критическими структурами, поэтому на первый план выступило их лучевое поражение.

При облучении ложа удаленной опухоли появляется острое расширение сосудов крупных калиб-

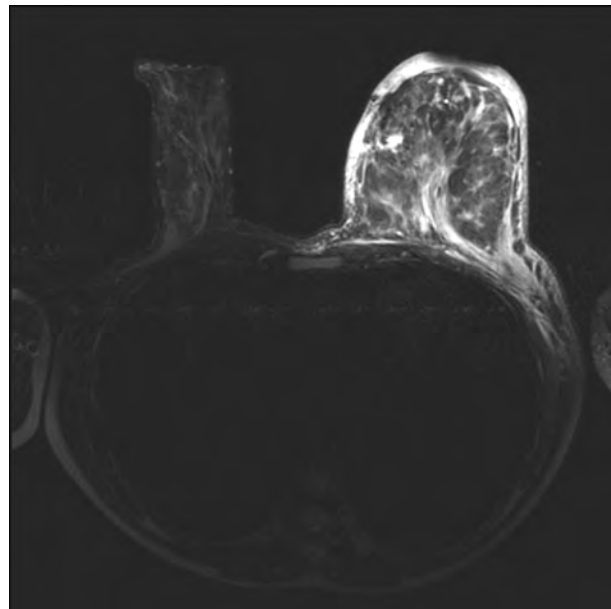


Рис. 2. Данные МРТ-исследования в режиме T_2 -TSE-Fat, аксиальная проекция. На фоне постоперационных изменений и после ИОЛТ однократной дозой 10 Гр (24,8 изоГр) имеется выраженный отек тканей оставшейся левой молочной железы

тат гистологического исследования № 589-620/11 от 26.01. 2011г.: инвазивно-протоковый рак, II степени злокачественности, метастазы в двух из девяти лимфатических узлах. По линии резекции опухоли не обнаружено. После заживления раны и снятия швов через 20 дней после операции и проведения ИОЛТ назначена консультация радиолога по вопросу проведения дополнительной дистанционной гамма-терапии на оставшуюся молочную железу. Внешний вид левой молочной железы после секторальной резекции и ИОЛТ: оставшаяся часть молочной железы резко увеличена в размерах, отечна, в нижних отделах молочной железы — выраженная гиперемия кожи, лучевая инфильтрация ткани в зоне, где проводили ИОЛТ, выраженный болевой синдром (по шкале ШВО 2 балла).

Было высказано мнение, что в данный момент дополнительное применение ДГТ на всю оставшуюся молочную железу не показано, т.к. острая лучевая реакция II степени (RTOG/EORTC, 1995) в левой молочной железе может прогрессировать и привести к более тяжелым поздним повреждениям III степени в оставшейся ткани молочной железы. Внешний вид больной с выраженной лучевой реакцией молочной железы после ОСО и проведения ИОЛТ в дозе 10 Гр представлен на рис 1.

Для уточнения характера лучевой реакции в ткани левой молочной железы назначено МРТ-исследование. По данным МР-томографии молочных желез

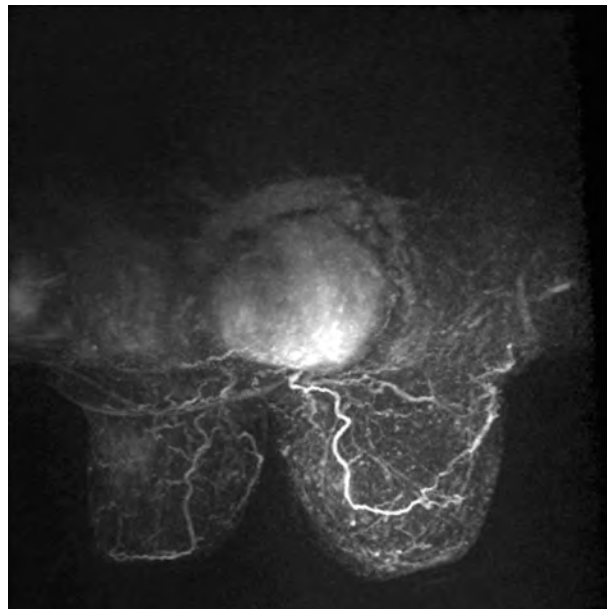


Рис. 3. 3D-реконструкция субтракционных изображений артериальной фазы динамического контрастного усиления с 10 мл омнискана. Определяется значительная асимметрия сосудистой сети с увеличением количества и диаметра артериальных сосудов левой молочной железы

в T_1 -, T_2 -взвешенных режимах с режимом жироподавления и с использованием динамического контрастного усиления после введения 10 мл магневиста от 09.02.2011 г. определяется значительная асимметрия молочных желез за счет массивного отека левой молочной железы и увеличения ее размеров более чем вдвое по сравнению с правой. На этом фоне визуализируются послеоперационные изменения левой молочной железы в виде наличия единичных кист до 2–3 мм и мелкой гематомы 12×9 мм, отек тканей по ходу оперативного доступа более выраженный (рис. 2). При 3D реконструкции разностных сканов артериальной фазы определяется асимметрия кровотока с увеличением как диаметра артериальных сосудов, так и их количества с визуализацией более мелких ветвей, что расценено как выраженная острая лучевая реакция оставшейся левой молочной железы после ИОЛТ (рис. 3).

С 9.02.11 по 25.02.11 г. проводили магнитолазерную терапию на область оставшейся молочной железы расфокусированным лучом, дистанционно, интенсивностью 0,25–0,5 Вт по 30 с, ежедневно, общее количество процедур 12. После курса магнитолазерной терапии отек и болезненность молочной железы значительно уменьшились.

При контрольном исследовании МР-томографии 28.02.2011 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров левой молочной железы, выраженности отека и реакции сосудов (рис.4).

**А.Н. Котеров
ПРЕОДОЛЕНИЕ.
К ГОДОВЩИНЕ СМЕРТИ
ПРОФЕССОРА САМУИЛА ПЕТРОВИЧА ЯРМОНЕНКО**

**A.N. Koterov
Overcoming. On Death Anniversary of S.P.Yarmonenko**

В марте этого года исполнился год, как в возрасте более 90 лет ушел от нас выдающийся исследователь, популяризатор и педагог в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной онкологии, доктор биологических наук, профессор С.П. Ярмоненко. Долгая и насыщенная жизнь этого человека, без преувеличения можно сказать, была посвящена становлению и развитию указанных дисциплин.

В биографической книге мемуаров и воспоминаний, названной им «Преодоление», С.П. Ярмоненко сообщает, что выбрал медицинскую специальность еще с юности, с рабфака. В июне 1941 г. он окончил Военно-медицинскую академию в Куйбышеве и уже через месяц вступил в должность младшего врача полка кавалерийской дивизии, созданной для рейдов в тылу наступавшей немецкой армии. С.П. Ярмоненко участвовал в боях при обороне Донбасса и Кавказа, в Керченском десанте на Крымский полуостров и в последующем освобождении Крыма, в боях на Украине, а затем в Польше, Венгрии, Австрии и Чехии. Великую Отечественную войну он закончил 25-летним подполковником медицинской службы. Много разного случилось с Самуилом Петровичем во время войны; трудности, особенно первых годов, казались непреодолимыми. Бывало и так, что лошадь, на которой он скакал, гибла от взрыва, но сам он оставался жив.

С.П. Ярмоненко был награжден орденами Отечественной войны I и II степени, тремя орденами Красной звезды и 19 медалями. После войны был направлен в медслужбу Военного института иностранных языков, а с 1952 г. занялся научной деятельностью на кафедре патологии и терапии радиационных поражений Военного факультета при ЦИУ врачей. В последующем С.П. Ярмоненко занимался вопросами противолучевой защиты в НИИ военной медицины и в Институте гигиены труда и профзаболеваний, где и защитил докторскую диссертацию по радиозащитным препаратам.

Всего армии С.П. Ярмоненко отдал 22 года своей жизни. Безусловно, это наложило отпечаток на его

характер и личность, причем только в положительном смысле: косного, стандартного мышления за ним никогда не наблюдалось. Армейское прошлое сказалось в прямоте, точности и смелости мысли, в том числе научной. Самуил Петрович всегда был способен к познанию нового, порой даже принципиально нового, и до конца жизни схватывал самую суть проблем. В последние годы тяжелой болезни он с грустной иронией говорил, что у него «отказывают все органы, кроме мозга». Достаточно вспомнить, как он в возрасте восьмидесяти с лишним лет упорно и успешно осваивал компьютер.

Известно, что интенсивная научная деятельность способствует долголетию и сохраняет интеллект; профессор С.П. Ярмоненко, конечно, не был здесь исключением. А научная и педагогическая работа его были весьма плодотворными. Когда его деятельность в военной медицине закончилась, он был приглашен Н.Н. Блохиным в Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР руководителем лаборатории радиобиологии (1967). Лаборатория занималась, в числе прочего, изучением биологического действия новых для лучевой терапии излучений (ускоренных протонов, тяжелых ионов и нейтронов) и разработкой комбинированных методов терапии опухолей.

Неизмерим вклад профессора С.П. Ярмоненко в преподавание радиобиологии и в популяризацию этого предмета. Он стоял у истоков первого отечественного курса радиобиологии во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Его учебник «Радиобиология животных и человека» выдержал с 1977 г. четыре издания (четвертое написано в соавторстве с профессором А.А. Вайнсоном) и, вероятно, является по многим параметрам одним из лучших пособий по этой дисциплине. Третье издание книги было переведено в США.

Профессор С.П. Ярмоненко в своей педагогической деятельности всегда старался идти в ногу с достижениями мировой науки в области радиационных воздействий. Он с большим уважением относился к

сообщениям и докладам НКДАР ООН и всегда призывал сверять с ними учебный и научный материал. Поэтому последнее издание «Радиобиологии человека и животных» (2004) дополнено новыми материалами, имеющие первоисточником именно документы НКДАР 2000 года. А благодаря авторитету профессора Ярмоненко такое серьезное, уважительное отношение передавались читателям и всем, кто контактировал с этим выдающимся исследователем и популяризатором.

Тщательность, скрупулезность в деталях, точность и энциклопедичность «Радиобиологии человека и животных» (при всей сложности и эклектичности самой темы) поражают до настоящего времени. В 2000-х гг. появились и другие российские пособия по радиационным дисциплинам, достаточно квалифицированные, но, в целом, они не способны конкурировать с трудом С.П. Ярмоненко, а могут лишь служить дополнением к нему.

Если сегодня на каком-нибудь учебном сайте по радиобиологии и радиационной медицине выложен учебный материал по радиобиологии, то будьте уверены, что это по большей части сканированные фрагменты из учебника С.П. Ярмоненко. Более того, известны факты, когда некоторые преподаватели (смежных дисциплин) включали в *собственные* электронные учебные пособия целые фрагменты из «Радиобиологии человека и животных» без каких-либо изменений.

Поражает, насколько актуален до сих пор и в учебном, и в научном плане материал, представленный в указанном пособии. Издание шло за изданием, актуальность разных проблем радиобиологии и радиационной медицины менялась, но учебник С.П. Ярмоненко оставался на самом острие, поскольку, как уже было сказано, автор всегда руководствовался последним словом мировой науки. Даже работая в области радиобиологии несколько десятков лет, не перестаешь удивляться, насколько полно «Радиобиология человека и животных» смогла охватить все насущные проблемы, *даже те, которых во время издания еще не намечались*. Так, понятие «нестабильности генома» мы можем видеть уже по второму изданию учебника (1984), а сведения об одном из типов «эффекта свидетеля» — в первом (1977). То есть тогда, когда никто и не думал ни о малых дозах радиации, ни о важности немишеннных эффектов.

Можно утверждать, что углубленного изучения *только* «Радиобиологии человека и животных» вполне достаточно для получения квалифицированной специализации по теории предмета и для последующей работы на самом высоком уровне.

Долгие десятилетия профессор С.П. Ярмоненко являлся ведущим редактором журнала «Медицин-

ская радиология и радиационная безопасность» (ранее — «Медицинская радиология»). Вероятно, имидж и «хабитус» этого издания до сих пор во многом несут на себе отпечаток его идей и личности. Журнал всегда стоял на рубеже обороны от фальшивых и паранаучных течений в области радиационных воздействий на клетку и организм, и С.П. Ярмоненко проявлял в этом плане свой негибкий характер. В последние два десятка лет появилось много спекуляций вокруг эффектов малых доз и последствий аварии на ЧАЭС; порой политическая конъюнктура и в радиобиологии, и в стране казалась в данном плане безнадежной. Но профессор С.П. Ярмоненко никогда не сдавался и пытался всеми силами бороться за научную достоверность и добросовестность. Взять хотя бы проект его открытого письма в РАН и РОСАТОМ («Ответственность науки, здоровье населения и престиж государства». 2006 г.), его мысли о вреде лженауки и научной конъюнктуры в проблеме эффектов малых доз. Хорошо помнятся и его выступления на различных форумах, последовательность мыслей и действий в этом плане, его твердость в отстаивании того, что научно подтверждено в противовес разным спекуляциям. Практик до мозга костей, причем досконально знающий теорию радиобиологии и радиационной медицины, честный человек, профессор С.П. Ярмоненко никогда не мог оставаться в стороне от того, что творилось в стране (это видно и из его биографической книги), а особенно — в тех областях, где он являлся специалистом.

Свою биографию С.П. Ярмоненко назвал «Преодоление» и объяснил, почему. Он отметил, что ему «для достижения даже самых скромных целей всегда приходилось и приходится **преодолевать** множество барьеров». И в самом деле, к сожалению, конъюнктура исследований в области радиационных воздействий даже на мировом уровне нередко бывает далека от научных реалий. Практик и энтузиаст эксперимента, человек с эмпирическим мышлением, профессор С.П. Ярмоненко призывал к тому, чтобы выводы и рекомендации в области радиационных воздействий основывались не только на мертвой цифре математических расчетов, а на диалектике ответа живого организма на внешние воздействия. Эмпирически полученные кривые «доза—эффект» — вот альфа и омега радиобиологии и радиационной медицины в их приложении к радиационной безопасности. «Научное правдоподобие» являлось базой воззрений профессора С.П. Ярмоненко. И нам не хватает сейчас и его самого, и его твердости при отстаивании этой базы. В самые последние годы тяжелой болезни профессор С.П. Ярмоненко, понятно, уже не мог активно участвовать в научной жизни, однако всегда было чувство, что он есть, что есть авторитет, кото-

обусловлены применением различных методик облучения при органосохраняющих операциях РМЖ. Частота лучевых реакций за три года наблюдения в исследуемых группах была одинаковой [4].

Из практики лечения больных РМЖ следует выделить отдельных пациенток с появлением выраженной лучевой реакции в ткани молочной железы после ОСО с интраоперационным облучением на ложе удаленной опухоли, хотя у других больных реакция на облучение при однократной дозе 10 Гр была минимальной. Целесообразно рассмотреть случаи выраженной острой фиброзной лучевой реакции и по возможности установить причину ее развития, из-за которой прерывается облучение и с большой вероятностью в позднем периоде могут развиваться фиброзные изменения, а в отдельных случаях — некроз тканей молочной железы. Кроме того, следует отметить как меры предупреждения, так и опыт успешного лечения возникших лучевых реакций и осложнений. При этом большая роль придется магнитно — резонансной томографии (МРТ) в плане диагностики лучевых реакций и повреждений оставшейся ткани молочной железы в условиях проведения высокодозной лучевой терапии.

Приводим клинический случай острой лучевой реакции левой молочной железы после ОСО с ИОЛТ однократной дозой 10 Гр.

Больная Ч., возраст 38 лет, находилась на лечении в НИИ онкологии СО РАМН с диагнозом рак левой молочной железы II Б ($T_2N_1M_0$). После обследования 17.12.10 года у больной было обнаружено в нижне-внутреннем квадранте левой молочной железы объемное образование 28×23×30 мм с неровными, нечеткими контурами, с наличием единичных кальцинатов. Плотность образования высокая, структура его неоднородная. Заключение: объемное образование увеличенной левой молочной железы.



Со слов больной, размеры левой молочной железы были и ранее больше размеров правой, особенно после родов и кормления ребенка. При УЗИ у больной выявлено подозрение на метастатическое поражение левого аксиллярного лимфатического узла, что было подтверждено цитологическим исследованием по материалам пункционной биопсии № 7786, заключение: комплекс опухолевых клеток, распад. Выполнена остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирфотехом. При скintiграфии скелета в планарном режиме очагов патологической гиперфиксации индикатора не выявлено. Заключение: скintiграфических признаков очагового поражения скелета нет. ЭКГ — ритм синусовый, патологии не выявлено. Общий анализ крови — без особенностей, СОЭ 11 мм/час. Выполнена секторальная резекция ЛМЖ 18.01.11 г., операция № 51. В нижнее-внутреннем квадранте двумя полуовальными разрезами рассечена кожа, подкожная клетчатка, ткань молочной железы, выполнена аксиллярная лимфодиссекция слева. Макропрепарат: в ткани молочной железы определяется опухолевый узел диаметром 3 см. После удаления опухоли с захватом по краю здоровой ткани более 1,0 см на ложе удаленной опухоли проведена ИОЛТ быстрыми электронами с энергией 6 МэВ однократной дозой 10 Гр, что соответствует 24,8 Гр стандартного курса фотонной терапии.

Доза на глубине электронного пучка по 80 %-ной изодозе в ткани ложа удаленной опухоли составляет 1,8 см. Для ИОЛТ в указанном случае использовался алюминиевый коллиматор размером 7×10 см. Формирование ложа послеоперационной полости проводилось после удаления опухоли путем стягивания нижних краев раны лигатурными швами. Верхние края раны подшивали к нижнему краю коллиматора для предотвращения смещения [5]. Рана послойно зашита с наложением узловых швов на кожу. Резуль-



Рис. 1. Внешний вид левой молочной железы на 20-е сутки после проведения ОСО и ИОЛТ

**Л.И. Мусабаева, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Усова, И.Г. Фролова,
Ж.А. Старцева, В.В. Великая, Т.Я. Кучерова**

**ЛУЧЕВАЯ РЕАКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ
ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ, ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
ЭЛЕКТРОННОЙ И ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ**

**L.I. Musabaeva, E.Yu. Garbukov, A.V. Usova, I.G. Frolova, Zh.A. Startseva,
V.V. Velikaya, T.Ya. Kucheroва**

**Acute Radiation Reaction in Breast Cancer Patients Treated with Organ-
Preserving Surgery, Intraoperative Electron Beam Therapy and External
Beam Radiation Therapy**

РЕФЕРАТ

Проводятся клинические испытания нового метода — интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при ранних стадиях рака молочной железы. При этом для ИОЛТ применяются быстрые электроны средней энергии 6 МэВ, которые воздействуют на ложе удаленной опухоли. Приводится клинический случай выраженной острой лучевой реакции левой молочной железы у больной после органосохраняющей операции с ИОЛТ однократной дозой 10 Гр, что составляет 24,8 Гр стандартного курса лучевой терапии. Детальное обследование с применением МРТ позволило выявить признаки лучевого поражения кожи, мягких тканей и сосудов в оставшейся молочной железе. После двух курсов магнитолазерной терапии курсовая доза смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) составляла в зоне мишени 60 изоГр.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющая операция, интраоперационная лучевая терапия, лучевая реакция, магнитно-резонансная томография

ABSTRACT

Phase 1 study of intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with early breast cancer has been currently completed. For intraoperative radiotherapy, fast electrons with different energies and low-intensity X-rays were applied. A clinical case with acute radiation reaction of the left breast after organ-preserving surgery with 10 Gy IORT (24.8 Gy conventional radiation therapy) has been presented. Comprehensive examination with the use of MRI showed signs of radiation-induced damage to skin, soft tissues and vessels of the residual breast. After 2 courses of magnetic-laser therapy, the total IORT and EBRT dose was 60 isoGy.

Key words: breast cancer, organ-preserving surgery, intraoperative radiation therapy, radiation reaction, magnetic-resonance imaging

Считается, что в мире преодолен лишь первый рубеж клинических испытаний нового метода — интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ). При этом для ИОЛТ в различных странах применяются быстрые электроны различных энергий и низкоэнергетическое рентгеновское излучение, которыми воздействуют на ложе удаленной опухоли. Во многих центрах после ИОЛТ допускают проведение дистанционной гамма-терапии на весь оставшийся объем молочной железы, что является составной частью запланированного смешанного курса облучения. Отдельные вопросы требуют уточнения и дальнейшего решения, как например, состояние оставшихся тканей молочной железы после интенсивного лучевого лечения. Особенно большой интерес вызывают случаи лучевых реакций и повреждений молочной железы после органосохраняющей операции (ОСО) и больших однократных доз ИОЛТ в диапазоне от 10 до 21 Гр на ложе удаленной опухоли, что в пересчете составляет 24,8–60 Гр стандартного курса фотонной терапии.

Случаи лучевых реакций и повреждений после ОСО и ИОЛТ ткани молочной железы описаны в зарубежной и отечественной литературе [1, 2].

В НИИ онкологии СО РАМН прослежены трехлетние результаты проведения у 181 больной раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ ОСО с ИОЛТ однократной дозой 10 Гр (24,8 изоГр) на ложе удаленной опухоли и необходимого числа сеансов дистанционной гамма-терапии (ДГТ), СОД которой в среднем составляла $46 \pm 8,1$ Гр на всю оставшуюся область молочной железы. Курсовая доза во всех случаях достигала 60 изоГр (100 усл. ед. ВДФ) по разработанной формуле [3]. В контрольной группе — 118 больных, которым после ОСО назначалась адъювантная ДГТ на оставшуюся молочную железу с СОД 50 Гр. В послеоперационный период у 49 (27 %) из 181 больных основной группы наблюдали умеренный отек в области послеоперационного рубца. Имевшие место острые лучевые реакции за период наблюдения: эритема, сухой и влажный эпидерматит, а также поздние лучевые повреждения I степени выраженности были

рый, случись что, в спорных случаях расставит всё по своим местам. Но С.П. Ярмоненко умер, и его место ныне занять некому. Старый воин ушел.

Перефразируя слова Н.А. Заболоцкого, можно сказать, что профессор С.П. Ярмоненко «прошел по земле как великий гладиатор научной истины».

Однако имя профессора С.П. Ярмоненко вряд ли будет забыто. Поскольку пока что альтернативы учебному пособию «Радиобиология человека и животных» не намечается. А японские события прошлого года демонстрируют нам, что актуальность затронутых там проблем явно повышается, несмотря ни на какую временную неблагоприятную конъюнктуру.

* * *

С.П. Ярмоненко за последние десятилетия опубликовал достаточное количество взвешенных материалов относительно последствий аварии на ЧАЭС и эффектов малых доз. В память об этом выдающемся исследователе мы публикуем репринт его статьи 1998 г. «Проблемы радиобиологии человека в конце

XX столетия». Каждый сможет увидеть, что за прошедшие почти 14 лет названные проблемы остались, а актуальность противостояния соответствующей конъюнктуре — не изменилась. Более того, последний момент только усилился. На 58-й сессии НКДАР ООН (Вена, май 2011 г.) прискорбная тенденция замены эмпирических данных и закономерностей «мертвыми» расчетами отнюдь не уменьшилась. Так, из документа по неопределенностям при оценках риска радиационных раков произошло концептуальное удаление основного массива радиобиологических данных. Авторы документа из НКДАР на соответствующие вопросы ответили, что это было сделано ими специально, поскольку радиобиология «здесь неактуальна, и соответствующие данные оставлены только частично, для ознакомления».

Можно видеть, что отрезвляющие и направляющие работы и мысли С.П. Ярмоненко при нынешнем положении дел вряд ли потеряют актуальность в ближайшее время.

С.П. Ярмоненко

ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА В КОНЦЕ XX СТОЛЕТИЯ*

S.P. Yarmonenko

Problems of Human Radiobiology in the End of XXth Century*

РЕФЕРАТ

В современной радиобиологии резко повысился интерес к малым дозам излучения. При этом одни исследователи указывают на их повышенную опасность, другие отвергают какие-либо особенности в действии малых доз, а третьи исповедуют гормезис — возможность их позитивного действия. Предлагаются подходы к разработке единой научной стратегии решения рассматриваемой проблемы с учетом необходимости строгой оценки влияния малых уровней облучения на здоровье человека.

Ключевые слова: радиобиология, малые дозы, гормезис, здоровье человека

ABSTRACT

Low-dose radiation attracts the attention of modern radiobiologists in recent years. Some scientists consider that such exposures are particularly hazardous, others claim that there are no special effects of low-dose exposure, and still others advocate hormesis — a possibility of their positive effect. The author outlines approaches to developing a universal scientific strategy for the solution of this problem with due consideration for accurate assessment of the effects of low-dose exposure on human health.

Key words: radiobiology, low doses, hormesis, human health

Гигантское по масштабам, планетарное по пространенности, необычайно скоротечное по времени и всеобъемлющее по видам использование атомной энергии в мирных и военных целях в XX столетии вовлекло в контакты с ионизирующим излучением дополнительно к радиационному фону огромные контингенты профессионалов и населения. В этих условиях радиобиология должна была создать экспериментально-теоретическую базу укрощения коварного детища века и использования его тайной силы на благо человека, для чего потребовалось привлечение огромных людских и материальных ресурсов.

Что же оказалось на финише почти векового марафона?

В области фундаментальных исследований — вскрыты основные молекулярные механизмы биологического действия ионизирующих излучений, включая различные типы клеточной гибели и репарацию ДНК.

В области модификации радиационных повреждений — разработаны физические, биологические и фармакологические протекторы, способные существенно ослабить поражающий эффект ионизирующих излучений, а также сенсibilизаторы и ингибиторы репарации, усиливающие радиационные повреждения.

В области лечения лучевых поражений — существуют схемы комплексного лечения острой лучевой болезни, способные обеспечить выживание пострадавших, подвергшихся облучению в дозах, вызывающих смертельный костномозговой синдром.

В области лечебного использования ионизирующих излучений — созданы научные основы применения различных видов излучения (фотонов и электронов высоких энергий, протонов, нейтронов и отрицательных пи-мезонов) для лечения злокачественных новообразований в обычных условиях и в сочетании с радиомодифицирующими агентами.

В области гигиенической регламентации воздействия ионизирующих излучений — разработаны и периодически уточняются нормативы для профессионалов атомных производств и различных категорий населения, гарантирующие радиационную безопасность, исходя из принципов разумного риска.

Краткий и далеко не полный перечень достижений, свидетельствующий о стремительном прогрессе радиобиологии, еще в 20-х годах находившейся практически на нулевой отметке, казалось бы, должен доставить её сегодняшним представителям большое удовлетворение. Однако беспристрастный анализ проблемы убеждает в том, что радиобиология в последние годы переживает очевидный кризис, так как, за редким исключением, перечисленные основные итоги можно было бы сформулировать в том же виде десять, а в значительной мере и пятнадцать — двадцать лет назад. Об этом свидетельствуют и материалы, представленные на нашем съезде, включая пленарные доклады. По существу, не было названо ни одного принципиального и тем более основополагающего явления или феномена, открытого в последние годы в области как фундаментальных, так и прикладных исследований. Близкая ситуация имеет место и в международной науке, как можно судить из

evaluation of radiation-induced cancer. — New York, 2000, P. 297—450.

213. *Haas J.F., Schottenfeld D.* Risks to the offspring from parental occupational exposures. // J. Occup. Med., 1979. **21**, No. 9. P. 607—613.

214. *El-Zein R.A., Abdel-Rahman S.Z., Morris D.L., Legator M.S.* Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: clinical and cytogenetic findings. // Arch. Environ. Health, 2002, **57**, No. 4, P. 371—376.

215. *Cohen F.L.* Paternal contributions to birth defects. // Nurs. Clin. North. Amer. 1986, **21**, No. 1, P. 49—64.

216. *Лелевич В.В., Селевич М.И., Панченко Л.Ф. и соавт.* Метаболические нарушения при наркоманиях. // Вопросы мед. химии, 1999. **45**, № 5, С. 357—367.

217. *Baker M.A., Aitken R.J.* Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. // Reprod. Biol. Endocrinol., 2005, **29**, No. 3, P. 67.

218. *Elkins I.J., McGue M., Malone S., Iacono W.G.* The effect of parental alcohol and drug disorders on adolescent personality. // Amer. J. Psychiatry. 2004, **161**, No. 4, P. 670—676.

219. *Phillips B.J., Jenkinson P.* Is ethanol genotoxic? A review of the published data. // Mutagenesis, 2001, **16**, No. 2, P. 91—101.

220. *Robbins W.A., Vine M.F., Truong K.Y., Everson R.B.* Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) to assess effects of smoking, caffeine, and alcohol on aneuploidy load in sperm of healthy men. // Environ. Mol. Mutagen, 1997, **30**, No. 2, P. 175—183.

221. *Котеров А.Н., Никольский А.В.* Адаптация к облучению *in vivo*. // Радиационная биология. Радиозэкология, 1999, **39**, No. 6, С. 648—662.

222. *Steinhausen H.C.* Children of alcoholic parents. A review. // Eur. Child Adolesc. Psychiatry, 1995, **4**, No. 3, P. 143—152.

223. *Anokhina I.P., Ovchinnikova L.N., Shamakina I.Yu. et al.* Some neurobiological mechanisms of the effect of ethanol on offspring of chronically alcohol treated rats. // Ann. Med., 1990, **22**, No. 5, P. 353—356.

224. *Meek L.R., Myren K., Sturm J., Burau D.* Acute paternal alcohol use affects offspring development and adult behavior. // Physiology & Behavior, 2007, **91**, No. 1, P. 154—160.

225. *Velleman R., Orford J.* The adult adjustment of offspring of parents with drinking problems. // Brit. J. Psychiatry, 1993, **162**, P. 503—516.

226. *Grekin E.R., Brennan P.A., Hammen C.* Parental alcohol use disorders and child delinquency: the mediating effects of executive functioning and chronic family stress. // J. Stud. Alcohol, 2005, **66**, No. 1, P. 14—22.

227. *Пострелко В.М.* Синдром зависимости от алкоголя у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: клиническая эпидемиология и лечение. // Матер. VI Съезда по радиационным исследованиям. Т. I. Москва, 25—28 октября 2010 г. — М.: РУДН, 2010, С. 121.

228. *Balansky R.M., Blagoeva P.M.* Tobacco smoke-induced clastogenicity in mouse fetuses and in newborn mice. // Mutat. Res., 1989. **223**, No. 1, P. 1—6.

229. *Zenzes M.T., Puy L.A., Bielecki R., Reed T.E.* Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. // Mol. Hum. Reprod., 1999. **5**, No. 2, P. 125—131.

230. *Anderson D.* Male-mediated developmental toxicity. // Toxicol. Appl. Pharmacol., 2005, **207**, No. 2, Suppl. P. 506—513.

231. *Schmidt F.* Smoking damages male fertility. // Andrologia, 1986, **18**, No. 5, P. 445—454.

232. *Rubes J., Lowe X., Moore D. 2nd et al.* Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. // Fertil. Steril., 1998, **70**, No. 4, P. 715—723.

233. *Метляева Н.А.* Особенности психофизиологического статуса больных острой лучевой болезнью и участников ликвидации аварии на ЧАЭС. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, No. 3, С. 10—21.

234. *Метляева Н.А.* Оценка эффективности психофизиологической адаптации к условиям социальной среды больных острой лучевой болезнью и участников ликвидации аварии на ЧАЭС. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 5, С. 36—41.

235. *Исаева Н.А., Торубаров Ф.С.* Тревожно-депрессивные расстройства у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период: лечение методом биологической обратной связи. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 4, С. 42—46.

236. *Goldman M.* The Russian radiation legacy: its integrated impact and lessons. // Environ. Health Perspect., 1997, **105**, Suppl. 6, P. 1385—1391.

237. *Rahu M.* Health effects of the Chernobyl accident: fears, rumours and the truth. // Eur. J. Cancer, 2003, **39**, No. 3, P. 295—299.

238. *Rumyantseva G.M., Stepanov A.L.* Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). // Neurosci. Behav. Physiol., 2008, **38**, No. 1, P. 55—61.

239. *Bromet E.J., Havenaar J.M.* Psychological and perceived health effects of the Chernobyl disaster: a 20-year review. // Health Phys., 2007, **93**, No. 5, P. 516—521.

240. *Rahu K., Rahu M., Tekkel M., Bromet E.* Suicide risk among Chernobyl cleanup workers in estonia still increased: an updated cohort study. // Ann. Epidemiol., 2006, **16**, No. 12, P. 917—919.

241. *Loganovsky K., Havenaar J.M., Tintle N.L. et al.* The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. // Psychol. Med., 2007, **30**, No. 4, P. 1—8.

242. *Viel J.F., Curbakova E., Dzerve B. et al.* Risk factors for long-term mental and psychosomatic distress in Latvian Chernobyl liquidators. // Environ. Health Perspect., 1997, **105**, Suppl. 6, P. 1539—1544.

243. *Pastel R.H.* Radiophobia: long-term psychological consequences of Chernobyl. // Mil. Med., 2002, **167**, No. 2, Suppl. P. 134—136.

244. *Либерман А.Н.* Радиация и репродуктивное здоровье. — СПб., 2003. 233 с.

245. *Fischbein A., Zabludovsky N., Eltes F. et al.* Ultramorphological Sperm Characteristics in the Risk Assessment of Health Effects after Radiation Exposure among Salvage Workers in Chernobyl. // Environ. Health Perspect., 1997, **105**, Suppl. 6, P. 1445—1449.

Поступила: 04.04.2011
Принята к публикации: 17.09.2011

179. *Phillips N.K., Hammen C.L., Brennan P.A. et al.* Early adversity and the prospective prediction of depressive and anxiety disorders in adolescents. // *J. Abnorm. Child Psychol.*, 2005, **33**, No. 1, P. 13–24.
180. *Gabbe S.G., Turner L.P.* Reproductive hazards of the American lifestyle: Work during pregnancy. // *Amer. J. Obstetrics and Gynecology*, 1997, **176**, No. 4, P. 826–832.
181. *Врехман К.Ш., Брехман Г.И.* Психосоматические заболеваний детей от желанной и нежеланной беременности. // Матер. конф. по проблемам перинатальной психологии и медицины; Иваново, 21.05.98, Иваново, 1998, <http://www.psymama.ru/articles/brexman2.html>.
182. *Ingalls T.H.* Maternal health and mongolism. // *Lancet*, 1972, **2**, No. 7770, P. 213–215.
183. *Захаров А.И.* Что нужно знать родителям до рождения ребенка. — СПб.: Образование, 1994, 67 с.
184. *Sonne J.C.* The relevance of the dread of being aborted to models of therapy and models of mind, Part I. Case examples. // *Pre- & Perinatal Psychology J.*, 1994, **9**, No. 3, P. 195–220.
185. *Sonne J. C.* The relevance of the dread of being aborted to models of therapy and models of mind, Part II. Mentation and communication in the unborn. // *Pre- & Perinatal Psychology J.*, 1995, **9**, No. 4, P. 257–294.
186. *Sonne, J.C.* Social regression and the global prevalence of abortion// *Pre- & Perinatal Psychology J.*, 1997, **11**, No. 3, P. 125–150.
187. *Sonne J.C.* Interpreting the dread of being aborted in therapy. // *Pre- & Perinatal Psychology J.* 1997, **11**, No. 4, P. 185–214.
188. *Sonne J.* Abortion survivors at Columbine. // *J. Prenatal & Perinatal Psychology & Health*, 2000, **15**, No. 1, P. 3–22.
189. *Sonne J.* On tyrants and abortion survivors. // *J. Prenatal & Perinatal Psychology & Health*, 2004, **19**, No. 2, P. 149–174.
190. *Sonne J.C.* The varying behaviors of fathers in the prenatal experience of the unborn: Protecting, loving and «welcoming with arms wide open.» vs. ignoring, unloving, competitive, abusive, abortion minding or aborting. // *J. Prenatal & Perinatal Psychology & Health*, 2005, **19**, No. 4, P. 319–340.
191. *Ингель Ф.И., Бодягин Д.А., Геворкян Н.М. и соавт.* Модификация психо-эмоциональным стрессом мутагенных свойств ксенобиотиков. // *Токсикол. вестник*, 1995, № 3, С. 5–9.
192. *Ингель Ф.И., Прихожан А.М., Ревазова Ю.А., Цуцман Т.Е.* Оценка глубины стресса и ее использование при проведении генетико-токсикологических исследований на людях. // *Вестн. РАМН.*, 1997, № 7, С. 24–28.
193. *Ингель Ф.И., Прихожан А.М.* Связь эмоционального стресса у жителей г. Чапаевска с токсикологическими и генетическими показателями. // *Гиг. сан.*, 2002, № 1, С. 13–19.
194. *Quastel M.R., Goldsmith J.R., Cwikel J. et al.* Lessons learned from the study of immigrants to Israel from areas of Russia, Belarus, and Ukraine contaminated by the Chernobyl accident. // *Environ. Health Perspect.*, 1997, **105**, Suppl. 6, P. 1523–1527.
195. United Nations UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Combined effects of radiation and other agents. New York, 2000, P. 176–295.
196. *Burkart W., Linder H.* Hot particles in the environment: assessment of dose and health detriment. // *Soz. Praventivmed.*, 1987, **32**, No. 6, P. 310–315.
197. *Osuch S., Dabrowska M., Jaracz P. et al.* Isotopic composition of high-activity particles released in the Chernobyl accident. // *Health Phys.*, 1989, **57**, No. 5, P. 707–716.
198. *Zheltonozhsky V., Muck K., Bondarkov M.* Classification of hot particles from the Chernobyl accident and nuclear weapons detonations by non-destructive methods. // *J. Environ. Radioact.*, 2001, **57**, No. 2, P. 151–166.
199. *Papp Z., Bolyos A., Dezso Z., Daroczy S.* Direct determination of ⁹⁰Sr and ¹⁴⁷Pm in Chernobyl hot particles collected in Kiev using beta absorption method. // *Health Phys.*, 1997, **73**, No. 6, P. 944–952.
200. *Schrader S.M., Kanitz M.H.* Occupational hazards to male reproduction. // In: “Occupational Medicine: State of the Art Reviews: Reproductive Hazards.” Ed. *E. Gold, M. Schenker, B. Lasley*. — 1994, P. 405–414.
201. *Fisher-Fischbein J., Fischbein A., Melnick H.D., Bardin, C.W.* Correlation between biochemical indicators of lead exposure and semen quality in a lead-poisoned firearms instructor. // *JAMA*, 1987, **257**, No. 6, P. 803–805.
202. *Lerda D.* Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. // *Am. J. Ind. Med.*, 1992, **22**, No. 4, P. 567–571.
203. *Kristensen P., Irgens L.M., Daltveit A.K., Andersen A.* Perinatal outcome among children of men [xposed to lead and organic solvents in the printing industry // *Amer. J. Epidemiol.*, 1993, **137**, No. 2, P. 134–144.
204. *Lindbohm M.L., Sallmen M., Anttila A. et al.* Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. // *Scand. J. Work Environ. Health*, 1991, **17**, No. 2, P. 95–103.
205. *Rogstad S.H., Keane B., Collier M.H.* Minisatellite DNA mutation rate in dandelions in-creases with leaf-tissue concentrations of Cr, Fe, Mn, and Ni. // *Environ. Toxicol. Chem.*, 2003, **22**, No. 9, P. 2093–2099.
206. *Lazutka J.R., Lekevicius R., Dedonyte V. et al.* Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in Lithuanian populations: effects of occupational and environmental exposures. // *Mutat. Res.*, 1999, **445**, No. 2, P. 225–239.
207. *Vianna N.J., Kovaszny B., Polan A., Ju C.* Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. // *J. Occup. Med.*, 1984, **26**, No. 9, P. 679–682.
208. *McKinney P.A., Fear N.T., Stockton D.* Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom childhood cancer study. // *Occup. Environ. Med.*, 2003, **60**, No. 12, P. 901–909.
209. *Colt J.S., Blair A.* Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. // *Environ. Health Perspect.*, 1998, **106**, Suppl 3, P. 909–925.
210. *Buckley J.D., Robison L.L., Swotinsky R. et al.* Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. // *Cancer Res.*, 1989, **49**, No. 14, P. 4030–4037.
211. *McKinney P.A., Alexander F.E., Cartwright R.A., Parker L.* Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. // *Brit. Med. J.*, 1991, **302**, No. 6778, P. 681–687.
212. United Nations UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological

трудов 9-го (Торонто, Канада, 1991) и 10-го (Вюрцбург, Германия, 1995) международных конгрессов по радиационным исследованиям, участником которых был автор данного доклада, а также из анализа литературы последних двух лет.

Как следует из огромного массива экспериментальных фактов, опубликованных за истекшее десятилетие, наиболее значительная новая феноменология накоплена при изучении клеточных реакций (различных форм гибели, включая апоптоз и репарацию, включая адаптивный ответ), в том числе при малых дозах, то есть в области плеча на кривой выживания клеток. Это в значительной степени оказалось возможным благодаря недоступной для отечественных специалистов филигранной технике, позволяющей строго контролировать судьбу единичных клеток. Таким образом удалось достоверно оценить поведение различных типов клеток в диапазоне низких уровней облучения, где получение подобной информации обычными традиционными методами клеточной радиобиологии было практически невозможно из-за погрешностей, вносимых неконтролируемыми условиями эксперимента, что приводило к противоречивым и крайне трудно воспроизводимым результатам.

Развитие радиобиологии, как мы уже показывали ранее [16], можно выразить S-образной кривой, в которой начальный пологий участок в первые 25–30 лет сменяется крутым подъёмом, переходящим в последние 25 лет в стремящееся к насыщению плато (рис. 1).

Можно назвать две причины переживаемого сегодня своеобразного периода застоя радиобиологии [15, 16].

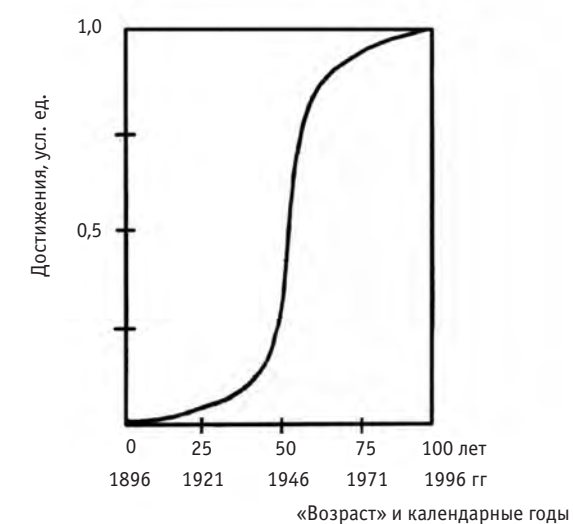


Рис. 1. Схематический график развития радиобиологии

Резкое уменьшение потребности в разработке средств и способов противолучевой защиты и лечения острых радиационных поражений вследствие осознания безумства применения атомного оружия, а также в связи с совершенно очевидными скромными возможностями современных протекторов и лечебных средств.

Приближение к пределу возможностей лучевых методов лечения злокачественных опухолей, несмотря на использование самых последних достижений ядерной физики, радиационной техники и биологических средств управления лучевыми реакциями нормальных и опухолевых тканей.

Разумеется, переживаемый кризис, типичный для определенного этапа развития любой науки, не означает снижения научного интереса к продолжению традиционных направлений радиобиологии, ибо поступление новой информации на определенном этапе обязательно приведет к качественным переменам.

В создавшейся ситуации становится понятным перемещение исследовательских интересов в сторону изучения действия ионизирующего излучения в малых дозах. Кроме отмеченного выше ослабления внимания к поражающим эффектам облучения при больших дозах, это определяется расширением сфер использования ионизирующих излучений в промышленности и медицине, а, следовательно, и увеличением контактирующих с ними человеческих контингентов, а также необходимостью реальных оценок последствий радиационных аварий для больших когорт населения, для фауны и флоры значительных регионов планеты.

Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время в оценке эффектов облучения в малых дозах существуют три категории исследователей, придерживающихся не только различных, но и противоположных взглядов. Одни указывают на повышенную опасность малых доз, другие, исходя из линейной гипотезы, отвергают какие-либо особенности их эффектов, третьи исповедуют гормезис, то есть существование в диапазоне малых доз позитивного действия излучения. Рассмотрим каждую из перечисленных точек зрения на некоторых примерах.

О повышенной опасности облучения в малых дозах

На отдельных объектах *in vitro* в определенном диапазоне малых доз по выживаемости и мутагенному действию наблюдается усиление эффекта пролонгированного облучения при низкой мощности дозы по сравнению с острым облучением в той же дозе [19, 20]. Согласно другим данным [17, 18, 21], при дозах

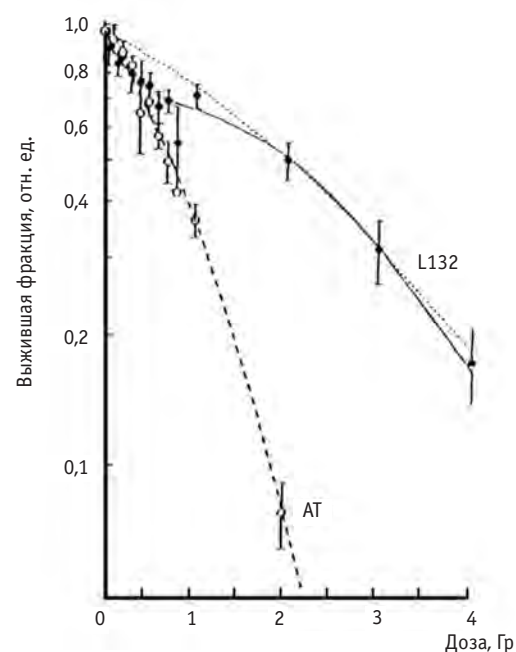


Рис. 2. Выживаемость эпителиальных клеток человека L — 132 снижается в области малых доз (сплошная линия) в сравнении с ожидаемой при экстраполяции из области больших доз (пунктир). Для АТ-клеток этот эффект не наблюдается [17]

0,5 Гр наблюдается временное смещение кривой выживаемости клеток в сторону усиления гибели (рис.2), причём повторное облучение в большей дозе выявляет адаптивный ответ таких клеток. Важно отметить, что, как видно из рис. 2, усиление действия излучения наблюдается лишь на ограниченном участке кривой выживания, в количественном отношении весьма мало и отсутствует на аналогичных кривых для других штаммов этих клеток.

Однако даже при смещении кривой выживания отдельных клеточных линий в сторону большей поражаемости каждое последующее наращение дозы всегда сопровождается усилением эффекта, как это опять-таки видно из рис. 2. Иными словами, даже в этих редких случаях повышается эффективность на единицу дозы, но никогда на одном и том же объекте воздействие излучения в меньшей дозе не превышает эффективности его воздействия в большей.

В отличие от подобных наблюдений об особенностях поведения отдельных клеточных линий при малых дозах, молекулярные механизмы которых тщательно изучаются, в том числе с помощью упомянутых новых методов клеточного анализа, существуют многочисленные публикации, содержащие дезориентирующие данные. В них с позиции недостаточно обоснованной теории [2–4] или на основании произвольной интерпретации результатов не-

корректных экспериментов [2, 12] авторы приходят к абсурдному заключению о резком усилении действия излучения со снижением дозы. Критический анализ таких работ проведен в ряде публикаций [1, 9–11, 14]. Убедительные аргументы, свидетельствующие о нелепости подобных рассуждений «специалистов» привёл Л.А. Ильин в своём пленарном докладе на съезде, назвав их анекдотическими.

Здесь ограничимся лишь отдельными примерами. По соображениям автора одной из таких публикаций, при облучении низкой интенсивности в малых дозах, находящихся ниже предполагаемого порога вредного действия и считающихся безопасными, риск отрицательных отдаленных последствий возрастает на несколько порядков (!) по сравнению с ожидаемым при экстраполяции из области больших доз высокоинтенсивного облучения [12, с. 259–263]. Такого рода «оригинальные» теоретические изыски склоняют их последователей к фантастическому заключению о том, «что биологические эффекты малых доз при низкой интенсивности будут увеличены в 100–1000 раз» [12, с. 286]. Если следовать этой «логике», то риски возникновения стохастических последствий, например, рака при протяженном облучении не только не снижаются (как это хорошо известно любому профессионалу), а увеличиваются в 100–1000 раз. Это значит, например, что после Чернобыля радиационно-индуцированный рак возникнет не более не менее как у 2000–20000 на 100000 живущих вместо ожидаемых по самым осторожным подсчетам 200 случаев на 100000.

По данным Томского НИИ психического здоровья, у ликвидаторов—томичей, получивших при работе на ЧАЭС 25 и даже 10 бэр, «быстро сформировались нервно-психические расстройства ограниченного спектра с выраженным интеллектуально-мнестическим снижением» [12, с. 5–6].

Согласно заключению сотрудников Института иммунологии МЗ РФ, у части населения Брянской области «при дозах до 50 мЗв наблюдаются клинические симптомы, обусловленные непосредственно радиационным фактором: выпадение волос и зубов, предрасположенность к кровотечениям, прибавление в весе, поносы, запоры» [2, с. 21].

Одна группа минских авторов обнаружила изменение гемограмм у ликвидаторов при дозах 1–10 бэр [2, с. 28–29], а другие сообщают, что «при длительном низкодозовом радиационном воздействии ... возникают клинически выраженные иммунодефициты с повышением темпов нарастания хронических инфекций дыхательного и мочевыделительного трактов, отитов и синуситов» [2, с. 4–5]. «Открыто» могучее гемодепрессивное действие излучения в дозе 0,25 Гр, возникающее через 2 мес после облучения и

связанное с этими исследованиями. // *Occup. Med.*, 2001, **51**, No. 4, P. 230–244.

149. Landi S., Frenzilli G., Milillo P.C. et al. Spontaneous sister chromatid exchange and chromosome aberration frequency in humans: the familial effect. // *Mutat. Res.*, 1999, **44**, No. 2, P. 337–345.
150. Berry E., Bowie J., Burgoyne W. et al. Preconception and Health Research & Strategies. Best Start: Ontario's Maternal, Newborn and Early Child Development Resource Centre. 2001, P. 11–80, <http://www.beststart.org/resources/preconception/pdf/Preconception.pdf>.
151. Авалиани Т.В., Лебедев А.А., Белобокова Н.К. и соавт. Дофамин-зависимые формы поведения крысят, матери которых подвергались стрессу в период беременности. // *Психофармакология и биологич. наркология*, 2005, № 2, С. 953–956.
152. Авалиани Т.В., Лазаренко Н.С., Федотова О.Р. Влияние измененной материнской среды крыс на поведение потомства. // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2005, **91**, № 11, С. 1329–1337.
153. Song L., Zheng J., Li H. et al. Prenatal stress causes oxidative damage to mitochondrial DNA in hippocampus of offspring rats. // *Neurochem. Res.*, 2009, **34**, No. 4, P. 739–745.
154. McCombs-Thomas A., Forehand R. The relationship between paternal depression mood and early adolescent functioning. // *J. Family Psychol.*, 1991, **4**, P. 260–271.
155. Kane P., Garber J. The relations among depression in fathers, children's psychopathology, and fatherchild conflict: A meta-analysis. // *Clin. Psychol. Rev.*, 2004, **24**, No. 3, P. 339–360.
156. Kopp L.M., Beauchaine T.P. Patterns of psychopathology in the families of children with conduct problems, depression, and both psychiatric conditions. // *J. Abnorm. Child Psychol.*, 2007, **35**, No. 2, P. 301–312.
157. Brennan P.A., Hammen C., Katz A.R., Le Brocque R.M. Maternal depression, paternal psychopathology, and adolescent diagnostic outcomes. // *J. Consult. Clin. Psychol.*, 2002, **70**, No. 5, P. 1075–1085.
158. McClure E.B., Brennan P.A., Hammen C., Le Brocque R.M. Parental anxiety disorders, child anxiety disorders, and the perceived parent-child relationship in an Australian high-risk sample. // *J. Abnorm. Child Psychol.*, 2001, **29**, No. 1, P. 1–10.
159. Birmaher B., Bridge J.A., Williamson D.E. et al. Psychosocial functioning in youths at high risk to develop major depressive disorder. // *J. Amer. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004, **43**, No. 7, P. 839–846.
160. Lewinsohn P.M., Olino T.M., Klein D.N. Psychosocial impairment in offspring of depressed parents. // *Psychol. Med.*, 2005, **35**, No. 10, P. 1493–1503.
161. Sourander A., Pihlakoski L., Aromaa M. et al. Early predictors of parent- and self-reported perceived global psychological difficulties among adolescents: a prospective cohort study from age 3 to age 15. // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 2006, **41**, No. 3, P. 173–182.
162. Goodman S.H., Brogan D., Lynch M.E., Fielding B. Social and emotional competence in children of depressed mothers. // *Child Dev.*, 1993, **64**, No. 2, P. 516–531.
163. Brennan P.A., Hammen C., Andersen M.J. et al. Chronicity, severity, and timing of maternal depressive symptoms: relationships with child outcomes at age 5. // *Dev. Psychol.*, 2000, **36**, No. 6, P. 759–766.

164. Davies P.T., Windle M. Gender-specific pathways between maternal depressive symptoms, family discord, and adolescent outcomes. // *Dev. Psychol.*, 1997, **33**, No. 4, P. 657–668.
165. Shiner R.L., Marmorstein N.R. Family environments of adolescents with lifetime depression: associations with maternal depressive history. // *J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 1998, **37**, No. 11, P. 1152–1160.
166. Hammen C., Brennan P.A. Depressed adolescents of depressed and non-depressed mothers: Tests of an interpersonal impairment hypothesis. // *J. Consult. Clin. Psychol.*, 2001, **69**, No. 2, P. 284–294.
167. Nelson D.R., Hammen C., Brennan P.A., Ullman J.B. The impact of maternal depression on adolescent adjustment: the role of expressed emotion. // *J. Consult. Clin. Psychol.*, 2003, **71**, No. 5, P. 35–44.
168. Hammen C., Brennan P.A. Severity, chronicity, and timing of maternal depression and risk for adolescent offspring diagnoses in a community sample. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, **60**, No. 3, P. 253–258.
169. Hammen C., Shih J., Altman T., Brennan P.A. Interpersonal impairment and the prediction of depressive symptoms in adolescent children of depressed and nondepressed mothers. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2003, **42**, No. 5, P. 571–577.
170. Ensminger M.E., Hanson S.G., Riley A.W., Juon H. Maternal psychological distress: Adult sons' and daughters' mental health and educational attainment. // *J. Amer. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2003, **42**, No. 9, P. 1108–1115.
171. Hammen C., Shih J.H., Brennan P.A. Intergenerational transmission of depression: test of an interpersonal stress model in a community sample. // *J. Consult. Clin. Psychol.*, 2004, **72**, No. 3, P. 511–522.
172. Hammen C., Brennan P.A., Shih J.H. Family discord and stress predictors of depression and other disorders in adolescent children of depressed and nondepressed women. // *J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2004, **43**, No. 8, P. 994–1002.
173. Основы перинатологии. 3-е изд. Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. — М.: МЕДпресс информ, 2004, 640 с.
174. Новорожденные высокого риска. (Новые диагностические и лечебные технологии). Под ред. В.И. Кулакова и Ю.И. Барашичева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006, 528 с.
175. Huot R.L., Brennan P.A., Stowe Z.N. et al. Negative affect in offspring of depressed mothers is predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, **1032**, P. 234–236.
176. Rieger M., Pirke K.M., Buske-Kirschbaum A. et al. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, **1032**, P. 228–230.
177. Huizink A.C., Robles de Medina P.G., Mulder E.J. et al. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. // *J. Child Psychol. Psychiatry*, 2003, **44**, No. 6, P. 810–818.
178. O'Connor T.G., Heron J., Golding J. et al. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. // *Brit. J. Psychiatry*, 2002, **180**, P. 502–508.

sine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers. // *Psychother. Psychosom.*, 2002, **71**, No. 2, P. 90–96.

115. Irie M., Asami S., Ikeda M., Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, **311**, No. 4, P. 1014–1018.

116. Inoue A., Kawakami N., Ishizaki M. et al. Three job stress models/concepts and oxidative DNA damage in a sample of workers in Japan. // *J. Psychosom. Res.*, 2009, **66**, No. 4, P. 329–334.

117. Dimitroglou E., Zafiropoulou M., Messini-Nikolaki N. et al. DNA damage in a human population affected by chronic psychogenic stress. // *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 2003, **206**, No. 1, P. 39–44.

118. Sironova M., Zitanova I., Hlinckova L. et al. Oxidative stress in university students during examinations. // *Stress*, 2004, **7**, No. 3, P. 183–188.

119. Cohen L., Marshall G.D. Jr, Cheng L. et al. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. // *J. Behav. Med.*, 2000, **23**, No. 6, P. 531–544.

120. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Афанасьев Г.Г. и соавт. Феномен повышения радиочувствительности после облучения лимфоцитов в малых адаптирующих дозах. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2000, **40**, № 5, С. 544–548.

121. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М. и соавт. Реакция популяции клеток на облучение в малых дозах. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2003, **43**, № 2, С. 161–166.

122. Bourgeois M., Benezech M., Tournier-Zerbid N. et al. Cytogenetic study of 257 mentally deficient patients in psychiatric hospitals. // *Ann. Med. Psychol. (Paris)*, 1975, **2**, No. 4, P. 756–782.

123. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики. // *Вестник РАМН*, 2001, № 7, С. 26–31.

124. Goumy C., Mihaescu M., Tchirkov A. et al. De novo balanced complex chromosome rearrangement (CCR) involving chromosome 8, 11 and 16 in a boy with mild developmental delay and psychotic disorder. // *Genet. Couns.*, 2006, **17**, No. 3, P. 371–379.

125. Bozkurt G., Abay E., Ates I. et al. Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors. // *Mutat. Res.*, 2004, **558**, No. 1–2, P. 137–144.

126. Silver A.A. Children with autistic behavior in a self-contained unit in the public schools. // *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 1986, **7**, No. 2, P. 84–92.

127. Goyle S., Maurya A.K., Kailash S., Maheshwari M.C. Mutagenic risk in epileptic patients before and after anticonvulsant therapy. // *Epilepsia*, 1987, **28**, No. 1, P. 81–86.

128. Цховребова Л.В., Македонов Г.П., Львова Г.Н. и соавт. Радиоадаптивный ответ в лимфоцитах больных шизофренией. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 1995, **35**, № 5, С. 665–669.

129. Young J., McKinney S.B., Ross B.M. et al. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2007, **76**, No. 2, P. 73–85.

130. Muir W.J., Pickard B.S., Blackwood D.H. Chromosomal abnormalities and psychosis. // *Brit. J. Psychiatry*, 2006, **188**, P. 501–503.

131. Kumra S., Charles Schulz S. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. // *Schizophr. Bull.* 2008, **34**, No. 1, P. 15–17.

132. Demirhan O., Ta temir D. Chromosome aberrations in a schizophrenia population. // *Schizophr. Res.*, 2003, **65**, No. 1, P. 1–7.

133. Tastemir D., Demirhan O., Seridemir Y. Chromosomal fragile site expression in Turkish psychiatric patients. // *Psych. Res.*, 2006, **144**, No. 2–3, P. 197–203.

Demirhan O., Tastemir D., Seridemir Y. Chromosomal fragile sites in schizophrenic patients. // *Genetika*, 2006, **42**, No. 7, P. 985–992.

134. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G. et al. Multicolor fluorescent *in situ* hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases. // *Brain Dev.*, 2001, **23**, Suppl 1, P. S186–S190.

135. Bassett A.S., Chow E.W., Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. // *Amer. J. Med. Genet.*, 2000, **97**, No. 1, P. 45–51.

136. Ильинских Н.Н., Найденова Н.Н., Васильева О.А., Ильинских И.Н. Цитогенетическая нестабильность, способность к продукции интерферона и иммунореактивность лимфоцитов крови у пациентов с шизофренией. // *Цитология*, 1989, **31**, № 4, С. 484–488.

137. Gidron Y., Russ K., Tissarchondou H., Warner J. The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review. // *Biol. Psychol.*, 2006, **72**, No. 3, P. 291–304.

138. Friedman J.M. Genetic disease in the offspring of older fathers. // *Obstet. Gynecol.*, 1981, **57**, No. 6, P. 745–749.

139. McIntosh G.C., Olshan A.F., Baird P.A. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. // *Epidemiology*, 1995, **6**, No. 3, P. 282–288.

140. Wyrobek A.J., Aardema M., Eichenlaub-Ritter U. et al. Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy. // *Environ. Mol. Mutagen.*, 1996, **28**, No. 3, P. 254–264.

141. Hemminki K., Kyronen P. Parental age and risk of sporadic and familial cancer in offspring: implications for germ cell mutagenesis. // *Epidemiology*, 1999, **10**, No. 6, P. 747–751.

142. Hemminki K., Kyronen P., Vaitinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. // *Epidemiology*, 1999, **10**, No. 3, P. 271–275.

143. Vekemans M. Parental age and genetic risks for the offspring. // *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2002, **30**, No. 10, P. 831–833.

144. Pacchierotti F., Adler I.D., Eichenlaub-Ritter U., Mailhes J.B. Gender effects on the incidence of aneuploidy in mammalian germ cells. // *Environ. Res.*, 2007, **104**, No. 1, P. 46–69.

145. Te Velde E.R., Habbema J.D., Hilders C.G., Merkus J.M. The consequences of postponing pregnancy. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2007, **151**, No. 28, P. 1593–1596.

146. Moore L.L., Bradley M.L., Singer M.R. et al. Chromosomal anomalies among the offspring of women with gestational diabetes. // *Amer. J. Epidemiol.*, 2002, **155**, No. 8, P. 719–724.

147. Zastavna D., Terpyliak O., Kashin O. Thyroid dysfunction and aneuploidy in offspring. // *Folia. Histochem. Cytobiol.*, 2001, **39**, Suppl 2, P. 165–166.

148. Shi L., Chia S.-E. A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations asso-

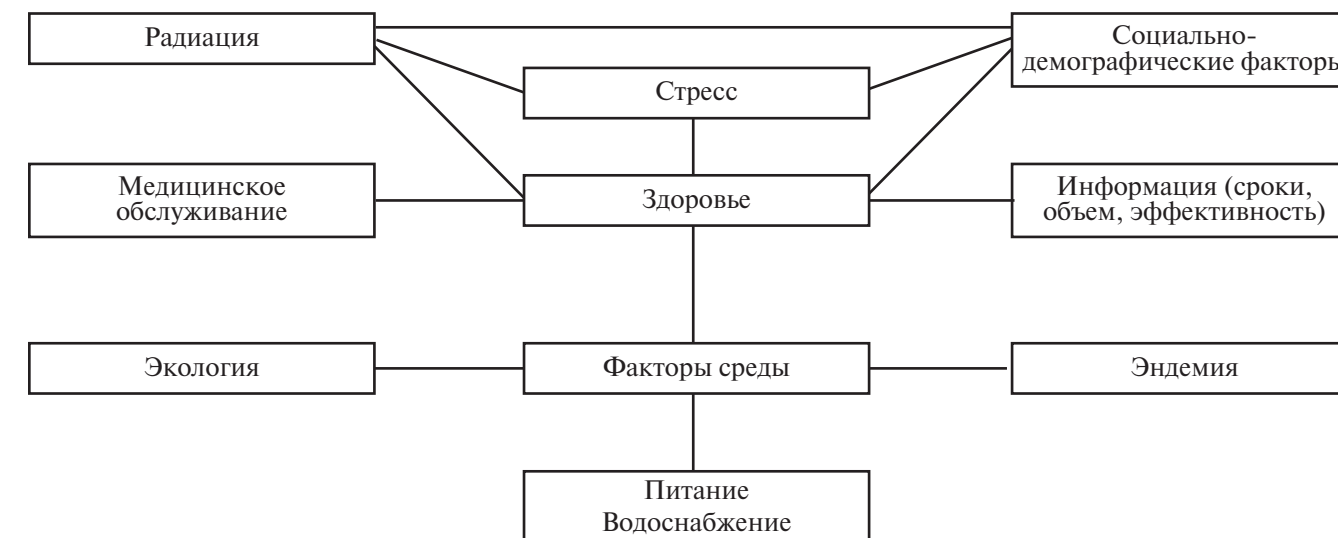


Рис. 3. Факторы радиационных аварий, влияющие на здоровье

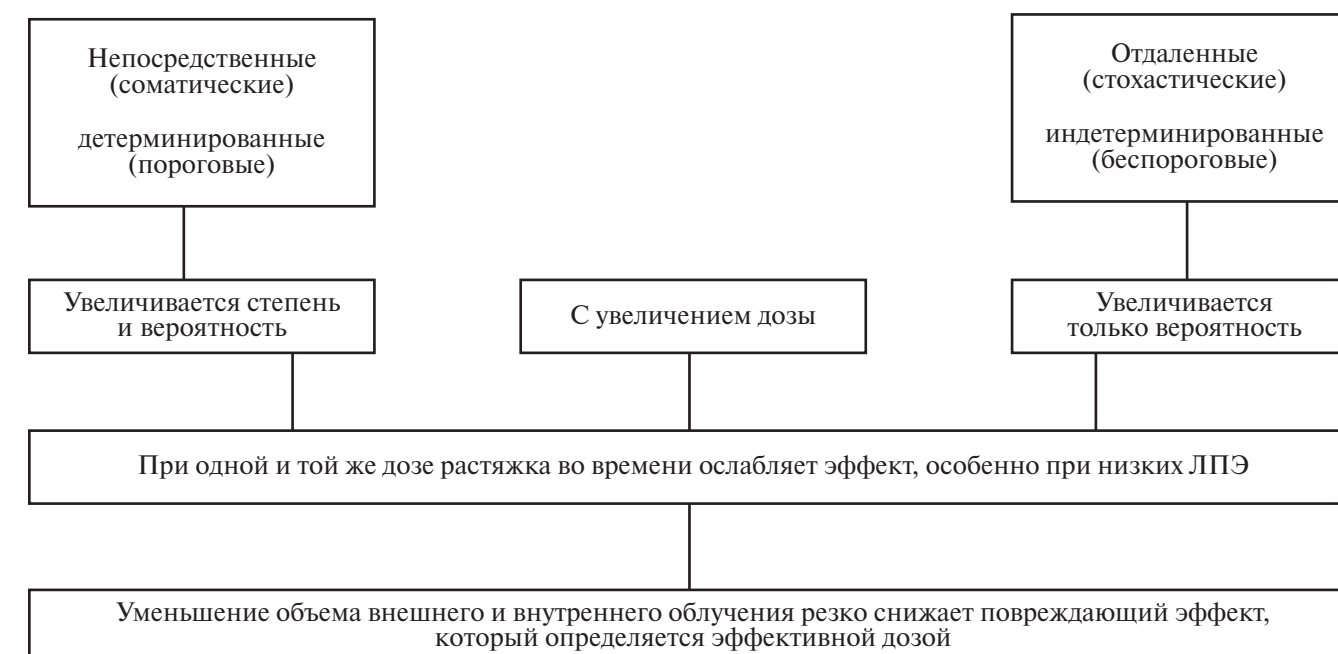


Рис. 4. Радиобиологические принципы прогноза радиологических последствий облучения

продолжающееся в течение многих месяцев [2, с. 29–30].

Перечисленные и им подобные примеры доморощенной науки в комментариях не нуждаются, ибо они противоречат всему мировому опыту экспериментальной и клинической радиобиологии. Кроме того, в публикациях такого рода не учитывается необходимость вычленения влияния собственно радиационных агентов из множества других факторов аварии, которые сами по себе и тем более в совокупности друг с другом оказывают разнообразное, но всегда негативное действие на здоровье (рис. 3).

Следует напомнить, что собственно радиологические последствия ограничиваются двумя категориями их проявлений — непосредственными и отдалёнными. К непосредственным (соматическим) относятся лучевые реакции и поражения критических органов, включая лучевую болезнь, а к отдалённым (стохастическим) — злокачественные новообразования и генетические нарушения, проявляющиеся в потомстве. На рис. 4 схематически рассмотрены особенности поведения обеих категорий радиологических последствий в зависимости от дозы и её распределения во времени и в облучаемом объёме.

Об отсутствии особенностей в действии малых доз

Такой точки зрения придерживается большинство исследователей в мире. Она отражает признание линейной концепции, используемой международными регламентирующими органами (НКДАР и МКРЗ) в качестве удобной модели при нормировании радиационного воздействия. Консерватизм этой точки зрения базируется, с одной стороны, на недостаточной репрезентативности эпидемиологических данных по численности соответствующих популяций человека и по срокам наблюдения за ними, а с другой — на невозможности прямых экстраполяций на человека результатов экспериментальных исследований. Следует иметь в виду, что линейная концепция является лишь гипотезой, так как в области минимальных дозных значений отсутствуют корректные экспериментальные и эпидемиологические данные. Поэтому МКРЗ использует её лишь как удобную модель для регламентации гигиенических нормативов. Это не означает, однако, правомерности распространения данной концепции на широкий круг изучаемых радиобиологических явлений, на практике входящих с нею в прямое противоречие.

О позитивном действии излучения в малых дозах: радиационном гормезисе

Стимуляцию жизненных процессов наблюдали многие исследователи ещё на заре радиобиологии.

Детальный обзор относящихся к этому периоду и дальнейших работ приводит убеждённый последователь идей радиационного гормезиса в России А.М. Кузин [6–8]. Доступность этих и других данных о благоприятном действии радиации в малых дозах [5, 9, 13] освобождает от необходимости рассмотрения отдельных примеров в настоящей статье. Достаточно привести неполный перечень использованных объектов и критериев оценки существования гормезиса. Благоприятное действие ионизирующих излучений в малых дозах проявлялось:

- в стимуляции прорастания семян и роста многочисленных видов растений (бобов, злаков, картофеля и др.);
- в повышении активности отдельных ферментов и их комплексов;
- в стимуляции физиологической деятельности бактерий и изолированных клеток млекопитающих;
- в увеличении продолжительности жизни гидробионтов, мучного хрущака и дрозофил при крайне низкой мощности дозы;
- в увеличении радиорезистентности к повторному облучению в поражающих дозах — явлении, получившем название «адаптивный ответ»;
- в снижении смертности от рака у человека, показанном в эпидемиологических исследованиях последнего времени;

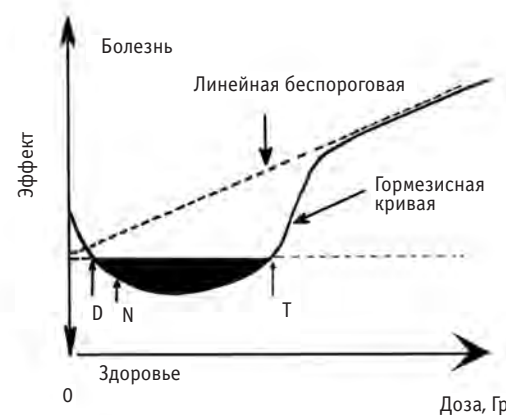


Рис. 5. Обобщенный биологический ответ на химические и физические агенты [13]. Симптомы недостатка индуцируются дефицитом агента (доза < D). Небольшие дозы между (D и T) существенны для хорошего здоровья (темный сегмент). Дозы, превышающие T, оказывают токсический или другие пагубные эффекты. N — средняя глобальная естественная радиационная доза. Пунктирная линия — линейная беспороговая зависимость «доза—эффект», которая не учитывает благоприятный эффект агента.

Сплошная кривая — гормезисная зависимость «доза—эффект»

curiosity, cause, or consequence? // Lancet, 1994, **344**, No. 8923, P. 721–724.

82. Martin G.M., Austad S.N., Johnson T.E. Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. // Nat. Genet., 1996, **13**, No. 1, P. 25–34.

83. Давыдов В.В., Захарченко И.В., Овсянников В.Г. Особенности свободнорадикальных процессов в печени взрослых и старых крыс при стрессе. // Бюлл. exper. биологии, 2004, **137**, № 2, С. 160–163.

84. Feinendegen L.E. Reactive oxygen species in cell responses to toxic agents. // Hum. Exp. Toxicol., 2002, **21**, No. 2, P. 85–90.

85. Flint M.S., Baum A., Chambers W.H., Jenkins F.J. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. // Psychoneuroendocrinology, 2007, **32**, No. 5, P. 470–479.

86. Меерсон Ф.З., Васильев В.К. Предотвращение вызванных эмоционально-болевым стрессом структурных повреждений ДНК в миокарде блокаторами бета-адренорецепторов и перекисного окисления липидов. // Вопр. мед. химии, 1982, **28**, № 2, С. 115–118.

87. Васильев В.К., Меерсон Ф.З. Повреждения ДНК и репаративный синтез в различных органах крыс, индуцированные болевым эмоционально-болевым стрессом. // Вопр. мед. химии, 1984, **30**, № 2, С. 112–114.

88. Меерсон Ф.З., Явич М.П., Рожницкая И.И. Эффект эмоционально-болевого стресса на синтез ДНК в сердце и печени крыс. // Вопр. мед. химии, 1988, **34**, № 5, С. 59–62.

89. Горюнов И.П., Бородин П.М. Влияние эмоционального стресса на частоту мейотических нарушений у самцов мышей. // Генетика, 1986, **22**, № 6, С. 1019–1024.

90. Adachi S., Kawamura K., Takemoto K. Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress. // Cancer Res., 1993, **53**, No. 18, P. 4153–4155.

91. Irie M., Asami S., Nagata S. et al. Classical conditioning of oxidative DNA damage in rats. // Neurosci. Lett., 2000, **288**, No. 1, P. 13–16.

92. Ингель Ф.Н., Геворкян Н.М., Илюшина Н.А. и соавт. Длительный психоэмоциональный стресс как индуктор мутаций у млекопитающих и модификатор мутагенеза. // Бюлл. exper. биол., 1993, **116**, № 9, С. 307–309.

93. Дюжикова Н.А., Быковская Н.В., Вайдо А.И. и соавт. Частота хромосомных aberrаций, индуцированных стрессорным воздействием и циклофосфаном в клетках костного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы. // Генетика, 1994, **32**, № 6, С. 851–853.

94. Fischman H.K., Pero R.W., Kelly D.D. Psychogenic stress induces chromosomal and DNA damage. // Int. J. Neurosci., 1996, **84**, No. 1–4, P. 219–227.

95. Fischman H.K., Kelly D.D. Chromosomes and stress. // Int. J. Neurosci., 1999, **99**, No. 1–4, P. 201–219.

96. Hatanaka K., Ikegaya H., Takase I. et al. Immobilization stress-induced thymocyte apoptosis in rats. // Life Sci., 2001, **69**, No. 2, P. 155–165.

97. Паткин Е.Л., Вайдо А.И., Кустова М.Е. и соавт. Однотеловые разрывы ДНК в клетках головного мозга крыс разных линий в нормальных условиях и при стрессе. // Цитология, 2001, **43**, № 3, С. 269–273.

98. Даев Е.В., Суринов Б.П., Дукельская А.В., Марышева Т.М. Влияние хемосигналов стресса на стабильность хромо-

сомного аппарата и функцию лимфоидных клеток самцов лабораторных мышей. // Цитология, 2007, **49**, № 8, С. 696–701.

99. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Воронина Т.А. и соавт. Влияние мексидола на систему крови в условиях эмоционального стресса после воздействия ионизирующей радиации. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 2, С. 163–170.

100. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Сукоян Г.В. и соавт. Влияние мексидола на пострadiационное восстановление кроветворной системы. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2009, **49**, № 1, С. 90–96.

101. Collodel G., Moretti E., Fontani V. et al. Effect of emotional stress on sperm quality. // Indian J. Med. Res., 2008, **128**, No. 3, P. 254–261.

102. Twigg J.P., Irvine D.S., Aitken R.J. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. // Hum. Reprod., 1998, **13**, No. 7, P. 1864–1871.

103. Aitken R.J., Baker M.A. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. // Mol. Cell. Endocrinol., 2006, **250**, No. 1–2, P. 66–69.

104. Lewis S.E., Aitken R.J. DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy. // Cell. Tissue Res., 2005, **322**, No. 1, P. 33–41.

105. Marchetti F., Wyrobek A.J. Mechanisms and consequences of paternally-transmitted chromosomal abnormalities. // Birth Defects Res. C. Embryo Today, 2005, **75**, No. 2, P. 112–129.

106. Kiecolt-Glaser J.K., Stephens R.E., Lipetz P.D. et al. Distress and DNA repair in human lymphocytes. // J. Behav. Med., 1985, **8**, No. 4, P. 311–320.

107. Сукиасян С.Г. Психопатологический анализ периода «экстремальности» в Армении: 1988–1998 гг. // Вестн. МАНЭБ, 1999, № 7, С. 83–87.

108. Nersesyan A.K., Boffetta P., Sarkisyan T.F. et al. Chromosome aberrations in lymphocytes of persons exposed to an earthquake in Armenia. // Scand. J. Work Environ. Health, 2001, **27**, No. 2, P. 120–124.

109. Хусаинова Ш.Н., Ингель Ф.И., Петрова И.В. и соавт. Оценка состояния здоровья детей Приаралья по результатам комплексного медицинского, биохимического и социопсихологического исследования. // Гиг. санитар., 2004, № 5, С. 35–38.

110. Кривцова Е.К. Прогноз индивидуальной чувствительности человека к действию комплекса мутагенных факторов окружающей среды. // Тез. докл. II съезда Вавиловского о-ва генетиков и селекционеров. — Спб., 2000, С. 197–198.

111. Слозина Н.М., Геронова Е.Г. Генетические последствия чрезвычайных ситуаций. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, 2007, № 1, С. 32–40.

112. Irie M., Asami S., Nagata S. et al. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. // Int. Arch. Occup. Environ. Health., 2001, **74**, No. 2, P. 153–157.

113. Irie M., Asami S., Nagata S. et al. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. // Jpn. J. Cancer Res., 2001, **92**, No. 3, P. 367–76.

114. Irie M., Asami S., Nagata S. et al. Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguano-

- последствия чрезвычайных радиационных ситуаций». — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2002, С. 115—116.
57. *Пілінська М.А., Дибський С.С., Дибська О.Б., Педан Л.Р.* Виявлення хромосомної нестабільності у нащадків батьків, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи. // Цитология и генетика, 2005, **39**, № 4, С. 32—40.
 58. *Копилова О.В., Герцен С.К., Грищенко К.В.* Стан тиреоїдної системи та сомато-статевий розвиток дітей, народжених від учасників ліквідації аварії на ЧАЕС. // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23—25 мая 2007 г., Киев, 2007, С. 165—166.
 59. *Копилова О.В., Грищенко К.В., Герцен С.К., Коваленко О.М.* Синдром інсулінорезистентності у дітей пубертатного віку, народжених від учасників ліквідації аварії на ЧАЕС. // Матер. межд. научно-практич. конфер. «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23—25 мая 2007 г. Киев, 2007, С. 166—167.
 60. *Федірко П.А., Кадошнікова І.В.* Функціональний стан ока у дітей, народжених від радіаційно опромінених осіб — учасників аварійних робіт на ЧАЕС. // Матер. межд. научно-практич. конф. «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23—25 мая 2007 г. Киев, 2007, С. 149—150.
 61. *Соннов В.В.* Иммунный статус детей, родившихся в семьях ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС проживающих в промышленном регионе Донбасса. // Вестник проблем биологии и медицины, 1997, № 21, С. 35—41.
 62. *Соннов В.В., Выхованец Э.В.* Эффективность иммунокоррекции и оздоровительных мероприятий среди детей из семей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и проживающих в Донбассе. // Педиатрия. Акушерство. Гинекология, 1998, № 1, С.20—23.
 63. *Соннов В.В.* Клинико-параклиническая характеристика состояния здоровья детей, которые родились у отцов-ликвидаторов Чернобыльской аварии и постоянно живут в регионе Донбасса, обоснование методов их реабилитации. Дис. канд. мед. наук. Луганский держ. медицинский ун-т, Киев, 2000, 130 с.
 64. *Беро М.П.* Состояние здоровья семьи ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и его психотерапевтическая коррекция. Дис. д-ра мед. наук. Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, 2000, 316 с.
 65. *Юлиш Е.И., Воротченко Л.М., Пошепьяков С.И.* Отдаленные результаты динамического наблюдения за состоянием здоровья детей родившихся в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: 2-я международная конференция. Киев, 1998, С. 128.
 66. *Хандюк О.В., Швидкая Л.И., Сапа Ю.С., Татаровский А.П.* Особенности образа жизни и состояние здоровья детей из семей пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС в промышленном городе. // Медафарм Холдинг. 2001, <http://www.medafarm.ru/php/content.php?id=2687>.
 67. *Сапа Ю.С., Лацинская С.А., Новикова Т.А., Минова С.И.* Вариабельность сердечного ритма у здоровых и детей потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // Тез. докл.

- научно-практ. симп. «Варіабельність серцевого ритму: від найсміливіших ідей до найпрактичнішого втілення» ЗМІСТ, 2003, № 5, http://www.nbu.gov.ua/portal/natural/vkhnu/Med/2003_581/79.pdf.
68. *Шляхова Н.В.* Особенности иммунореактивности детей, рожденных от отцов-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Дис. канд. мед. наук. Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины. Харьков, 2002, 157 с.
 69. *Коренев Н.М., Ковалева В.И., Багацкая Н.В.* Клинико-генеалогические и цитогенетические особенности у детей, рожденных от отцов — ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. // Int. J. Radiat. Medicine, 2004, **6**, No. 1—4, P. 78—83.
 70. *Коренев Н.М., Кашкалда Д.А., Бориско Г.А.* Состояние системы антиоксидантной активности крови у подростков, рожденных от отцов — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23—25 мая 2007 г. Киев, 2007, С. 203—204.
 71. *Коренев Н.М., Кашкалда Д.А., Бориско Г.А. и соавт.* Взаимосвязь показателей гормональной регуляции и обменных процессов у детей из семей радиационного риска. // Укр. радиол. журнал, 2010, **18**, № 3, С. 296.
 72. *Коренев Н.М., Костенко Т.О., Бориско Г.А. и соавт.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у подростков 16—18 лет, которые родились от родителей — ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // Укр. радиол. журнал, 2010, **18**, № 3, С. 298.
 73. *Яблоков А.В.* Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология. — М.: Центр экологической политики России, ООО «Проект-Ф», 2002, 145 с.
 74. *Яблоков А.В., Нестеренко В.Б., Нестеренко А.В.* Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы. — СПб., 2007, 376 с.
 75. *Севаньяев А.В., Шкаврова Т.Г., Потетня О.И. и соавт.* Сравнительное исследование структурных и генных соматических мутаций у работников ядерно-химических предприятий. I. Исследование нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2005, **45**, № 2, С. 149—161.
 76. *Котеров А.Н.* Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero*. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2006, **46**, № 5, С. 585—596.
 77. *Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. et al.* Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22358 subjects in 11 countries. // Carcinogenesis, 2008, **29**, № 6, P. 1178—1183.
 78. *Меерсон Ф.З.* Общий механизм адаптации и профилактики. — М., 1973. 359 с.
 79. *Меерсон Ф.З., Васильев В.К.* Повреждения ДНК миокарда и их репарация при эмоционально-болевым стрессе. // Бюлл. экспер. биол., 1981, **92**, № 9, С. 297—299.
 80. *Середенин С.В., Дурнев А.Д., Ведерников А.А.* Влияние эмоционального стресса на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. // Бюлл. экспер. биол., 1980, **89**, № 7, С. 91—92.
 81. *Halliwell B.* Free radicals, antioxidants, and human disease:

- в отсутствии каких-либо проявлений ухудшения состояния здоровья, сокращения продолжительности жизни и повышения онкологической заболеваемости среди населения, проживающего в условиях резко повышенного природного радиационного фона;
 - наконец, в ухудшении ряда физиологических показателей при содержании объектов в условиях уменьшения естественного радиационного фона, создаваемых с помощью экранирования.
- Совокупность перечисленных данных свидетельствует, что кривая «доза — эффект» в её самой начальной части, не поддающейся пока адекватному изучению, может отклоняться от линейной зависимости. Соотношение линейной беспороговой и гормезисной кривой [13] воспроизведено на рис.5.
- В 1994 г. НКДАР опубликовал специальный доклад [22] по радиационному гормезису, казалось бы, отвергающий представления о вредном действии ионизирующих излучений в самых минимальных дозах. Однако официальная позиция НКДАР и МКРЗ пока не только игнорирует факты реального существования гормезиса, но и декларирует периодическое ужесточение нормативов.
- Независимо от перечисленных точек зрения существует огромное количество работ, в которых действие излучения в малых дозах оценивается по многочисленным биохимическим, реже — физиологическим показателям, например, активности ферментов, перекисному окислению липидов, концентрации отдельных метаболитов, состоянию обмена веществ, рефлекторной деятельности и т.д. и т.п. В этих исследованиях, как правило, наблюдаются фазовые изменения изучаемых показателей — чередование периодов повышения и снижения их активности, что затрудняет или не позволяет обнаружить дозовую зависимость. Кроме того, обнаруживаемые многочисленные изменения разнообразных, чаще всего кратковременных показателей (зачастую имеющих место и в динамическом процессе нормальной жизнедеятельности) не связываются напрямую с состоянием здоровья. А это обстоятельство, особенно учитывая задачу нашего «круглого стола», не позволяет оценить практическую значимость получаемых результатов.

Необходимость единой стратегии в разработке проблемы малых доз

В постсоветском пространстве кризис радиобиологии осложняется тяжелейшим социально-экономическим положением общества. В этих условиях особенно остро ощущается необходимость выработки чётких представлений о влиянии различных усло-

вий облучения в малых дозах на здоровье человека. Для этого следует возродить собственное отечественной радиобиологии объединение учёных разного профиля в целях преодоления однобокого толкования появляющейся новой информации.

Предлагаются следующие непротиворечивые и, на наш взгляд, перспективные подходы к разработке единой научной стратегии решения актуальной проблемы малых доз, основанной на мировом опыте классической радиобиологии.

1. Строгое разграничение методов, объектов и критериев в зависимости от характера и задачи исследований, с учетом необходимости оценки влияния изучаемых показателей на здоровье человека. Иначе говоря, несмотря на очевидную значимость любых данных, получаемых в модельных экспериментах, их результаты могут быть использованы в качестве прогностических показателей радиационных последствий у человека только при условии строгого доказательства правомерности таких экстраполяций.

2. Вычленение собственно радиологических последствий из большого числа различных расстройств здоровья, вызываемых комплексом вредных факторов радиационной аварии.

3. Разработка способов снижения вероятности стохастических последствий на фармако-метаболической основе, в частности, диеты, обогащенной антиоксидантами, микроэлементами и витаминами.

4. Строжайшее отношение к данным, противоречащим мировому научному и практическому опыту, необходимость их воспроизведения в повторных экспериментах и объяснения несоответствия получаемых результатов данным литературы.

5. Всестороннее изучение гормезиса как важнейшего общебиологического феномена. Изучение механизмов этого явления возможно в терминах эволюционной радиобиологии. Необходима разработка способов управления гормезисными реакциями живых систем в целях создания новых областей биологической и медицинской промышленности, а также сельского хозяйства на основе внедрения методов радиационной биотехнологии.

По мере накопления научных данных и опыта в изучении гормезиса как общебиологического явления может стать реальным его распространение в область радиобиологии человека, и тогда окажется возможной обоснованная коррекция теории и практики радиационных регламентов.

6. Взвешенное отношение к позиции МКРЗ, имея в виду неоправданное следование её последним рекомендациям об ужесточении нормативов в сегодняшней России, что подорвёт и без того скудный бюджет здравоохранения.

Реализация изложенных подходов послужит на пользу науке и здравоохранению, а также будет способствовать восстановлению международного авторитета отечественной радиобиологии, которому сильно навредили индуцированные Чернобылем многочисленные «доморощенные» открытия.

Важным итогом нашего съезда могло бы стать формирование коллектива радиобиологов на основе строгого следования важнейшему научному принципу — любое утверждение должно быть аргументировано безупречно установленными экспериментальными фактами. В этом случае становится вполне реальным плодотворное содружество исследователей, в том числе и придерживающихся различных точек зрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булдаков Л.А., Филюшкин И.В., Эйбус Л.Х., Ярмоненко С.П. Чернобыль. Вчера, сегодня, завтра. — М.: ИздАТ, 1995, С. 120.
2. Всерос. конф. «Действие ионизирующей радиации на иммунную и кроветворную системы». Тез. — М., 1995, 35 с.
3. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. — Минск: Высшая школа, 1994, 574 с.
4. Гофман Д. Рак, вызываемый облучением в малых дозах: неформальный анализ проблемы. Пер. с англ. Под ред. Е.Б. Бурлаковой, В.Н. Лысцова. — М.: Наука, 1994, Т. 1. 320 с., Т. 2, 250 с.
5. Кеури-Маркус И.Б. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 2, С. 18—25
6. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. — М.: Атомиздат, 1977, 133 с.
7. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. — М.: Наука, 1988, С. 183—209.

8. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. — М.: Наука, 1995, 158 с.
9. Корогодин В.И., Корогодина Ю. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 2, С. 26—29.
10. Тихонов В.А. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1996, **41**, № 5, С. 74.
11. Тихонов В.А. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 2, С. 74—75.
12. Чернобыльская катастрофа. — Киев: Наукова думка, 1995, 559 с.
13. Яворовски З. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 2, С. 22—27.
14. Ярмоненко С.П. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1996, **41**, № 2, С. 32—39.
15. Ярмоненко С.П. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 2, С. 5—10.
16. Ярмоненко С.П. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1997, **37**, Вып. 4, С. 488—493.
17. Joiner M.C. // Annual Report of the Cancer Research Campaign. Gray Laboratory. Northwood. 1993, P. 46—47.
18. Joiner M.C., Robson T., Singh B. et al. // Radiat. Res. 1895—1995. Wurzburg: Congress Proceeding. V.I. 1995, P. 312.
19. Liber H.L., Ozaki V.H., Little J.B. // Mutat. Res., 1985, **157**, P. 77—86.
20. Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment. Eds. K.F. Baverstock, J.W. Stather. — N.Y.—Philadelphia: Taylor and Francis, 1989, 606 p.
21. Robson T., Lohrer H., Hirst D.G. et al. // Radiat. Res., 1895—1995. Wurzburg: Congress Proceeding V.I. 1995, P. 313
22. UNSEAR, 1994, Report to the General Assembly. Adaptive Responses of Radiation in Cells and Organisms, N.Y., UN, 1994.

Поступила 20.11.1997

- основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2006, **46**, № 2, С. 167—177.
33. Сусков И.И., Кузьмина Н.С. Полигенная реализация мутагенных эффектов в организме людей, подвергающихся воздействию радиации. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2003, **43**, № 2, С. 150—152.
34. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. и соавт. Индивидуальные особенности трансгенерационной геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (цитогенетические и иммуногенетические показатели). // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 3, С. 278—286.
35. Агаджанян А.В. Изучение трансгенерационного феномена геномной нестабильности у детей-потомков облученных родителей в результате аварии на ЧАЭС. Дис. канд. биол. наук. Рос. ун-т дружбы народов. М., 2008, 169 с.
36. Агаджанян А.В., Сусков И.И. Геномная нестабильность у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС (исследования *in vitro* и *in vivo*). // Генетика, 2010, **46**, № 6, С. 834—843.
37. Лягинская А.М., Осипов О.Н., Прохорова О.Н., Туков А.Р. Возможные генетические эффекты облучения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Тез. докл. на V съезде по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность). М., 2006, 90 с.
38. Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А. и соавт. Состояние репродуктивного здоровья и генетические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23—25 мая 2007 г. Киев, 2007, С. 208—210.
39. Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А., Прохорова О.Н. Генетические эффекты у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 2, С. 188—195.
40. Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А. и соавт. Врожденные пороки развития у потомства ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2009, **49**, № 6, С. 694—702.
41. Балева Л.С., Соха А.Г., Яковлева И.Н. Структура заболеваемости детей, родившихся от ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // В сб. «Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения.» — М., 2001. С. 135.
42. Балева Л.С., Кузьмина Т.Б., Лаврентьева Л.Б., Сипягина А.Е. Здоровье детей, чьи родители подверглись в подростковом возрасте воздействию малых доз радиации. // Вопр. совр. педиатрии, 2003, **2**, № 6, С. 7—9.
43. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Терлецкая Р.Н. и соавт. Состояние здоровья детей-потомков первого и второго поколения облученных родителей. Принципы медицинского наблюдения и реабилитации. Пособие для врачей. М: «Медицина для Вас». 2004. — 12 с.
44. Сипягина А.Е., Кузьмина Т.Б., Сусков И.И. и соавт. Особенности формирования врожденных пороков развития у детей из семей ликвидаторов радиационной аварии. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 2005, № 2, С. 53—56

45. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И., Зотова С.А. Проблемы формирования здоровья детей, рожденных у родителей-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Матер. V съезда по радиац. исследованиям. Т. 1. Москва, 10—14 апреля 2006, С. 16.
46. Зотова С.А. Роль радиационного фактора в формировании нервно-психических нарушений у детей, родившихся в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС и обоснование тактики диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, 2007, 28 с.
47. Холодова Н.Б., Соболевская Л.В., Холодов В.В. Отклонения в состоянии здоровья детей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986—1987 гг. // Матер. V съезда по радиац. исследованиям. Т. 1. Москва, 10—14 апреля 2006. С. 139.
48. Чернышов В.Н., Куцев С.И., Сависко А.А. и соавт. Цитогенетические исследования лимфоцитов крови у детей, рожденных в семьях участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. // Детская онкология, 2001, № 2, С. 196.
49. Сависко А.А. Показатели состояния здоровья детей, рожденных в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Матер. IX конгресса педиатров России: «Актуальные проблемы педиатрии». Вопр. совр. педиатрии, 2004, Т. 3. Прил. № 1. С. 361.
50. Chernishov V.N., Savisko A.A., Kutsev S.I., Teplyakova E.D. Cytogenetic examination of children with malformations, born in families of Chernobyl liquidators. // Abs. Developing Research for a Common Future 1-st Sci. Symp. Koln, Germany, 2001, P. 47.
51. Сависко А.А. Эпидемиологический мониторинг и медико-генетические основы формирования здоровья детей участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Автореф. ... дис. докт. биол. наук. МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, М., 2008, 39 с.
52. Талалаева Г.В. Особенности трансгенерационных эффектов в когортах лиц радиационного риска. // Матер. VI Съезда по радиац. исследованиям. Т. 1. Москва, 25—28 октября 2010 г. — М.: РУДН, 2010, С. 128.
53. Аринчин А.Н., Гресь Н.А., Авхачева Т.В. и соавт. Состояние здоровья детей, родившихся у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. // Экологическая антропология: Матер. VII Междунар. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период». 27—29 сентября 1999 г. Минск, 1999, С. 5—9.
54. Мельнов С.Б., Корытько С.С., Шиманец Т.В. и соавт. Оценка радиочувствительности у ликвидаторов и их детей методом микроядерного теста. // Медико-биологические аспекты аварии на ЧАЭС, 2003, № 2, С. 3—8.
55. Степанова Е.И., Кондрашова Б.Т. Клиническая и цитологическая характеристика детей, родившихся от отцов — участников ликвидации аварии на ЧАЭС, перенесших острую лучевую болезнь. // Педиатрия, 1996, № 1, С. 63—64.
56. Степанова Е.И., Скваренская Е.А. Клинико-генетическая и цитогенетическая характеристика детей, родившихся у участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии. // Тез. Межд. конф. «Генетические

- diation, National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>, см. также http://books.nap.edu/open-book.php?record_id=11340&page=11).
6. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation. // *Radiat. Prot. Dosim.*, 2010, **140**, No. 2, P. 103–136.
 7. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report (2002). Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children. Ed. by *Crown*. Produced by the National Radiological Protection Board. 2002, 86 p.
 8. *Воробцова И.Е.* Генетические и соматические эффекты ионизирующей радиации у людей и животных (сравнительный аспект). // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2002, **42**, № 6, С. 639–643.
 9. *Дуброва Ю.Е.* Радиация и индукция мутаций в половых клетках человека. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 5, С. 537–546.
 10. *Дуброва Ю.Е.* Нестабильность генома среди потомков облученных родителей. Факты и их интерпретация. // *Генетика*, 2006, **42**, № 10, С. 1335–1347.
 11. *Kotrov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects. // *Int. J. Low Radiation*, 2005, **1**, No. 4, P. 376–451.
 12. *Котеров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, № 3, С. 5–26.
 13. *Савицко А.А.* Характеристика групп здоровья детей, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // *Фундаментальные исследования*, 2006, № 7, С. 43–45.
 14. Единый Чернобыльский регистр России и Беларуси // Сайт Национального радиационно-эпидемиологического регистра (Центр, сотрудничающий с ВОЗ). 2009, <http://www.nreg.ru/byelorrussia.html>.
 15. *Котеров А.Н.* Недооценка роли нерадиационных факторов при интерпретации причин аномалий и патологий у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель)*, 2009, № 1, С. 13–18.
 16. *Котеров А.Н.* Возможность обусловливания нерадиационными факторами аномалий, зарегистрированных у потомков лиц, облученных в малых дозах в результате аварии на ЧАЭС. // Матер. междунар. конф. «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды». Сыктывкар, 28 сентября – 1 октября 2009 г. Сыктывкар, 2009, С. 330–333.
 17. *Ильин Л.А.* Реалии и мифы Чернобыля. Изд. 2-е. М.: «ALARA Limited». 1996. – 473 с.
 18. *Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и соавт.* Радиационная медицина. Под общ. ред. *Л.А. Ильина и В.А. Губанова*. М.: ИздАТ, 2001, 752 с.
 19. *Kryuchkov V., Chumak V., Maceika E. et al.* RADRUE method reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. // *Health Phys.*, 2009, **97**, No. 4, P. 275–298.
 20. *Попов В.И., Кочетков О.А., Молоканов А.А. и соавт.* Формирование доз от внутреннего облучения для персонала Чернобыльской АЭС и командированных в 1986–1987 гг. // *Мед. радиология*, 1991, **36**, № 2, С. 33–41.
 21. Текущее состояние РГМДР: дозы внешнего облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по областям их постоянного проживания. // *Радиация и риск*, 2009, **28**, № 1, С. 10–61.
 22. World Health Organization. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group “Health.” – Geneva: WHO; 2006.
 23. *Воробцова И.Е., Воробьева М.В., Богомазова А.Н. и соавт.* Цитогенетическое обследование детей Санкт-Петербурга региона, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Частота нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 1995, **35**, № 5, С. 630–635.
 24. *Воробцова И.Е., Семенов А.В.* Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 2, С. 140–151.
 25. *Воробцова И.Е.* Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 4, С. 441–446.
 26. *Воробцова И.Е., Гусева Ю.В.* Внутрисемейное сравнение радиочувствительности лимфоцитов детей, рожденных до и после работы отцов на ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23–25 мая 2007 г. Киев, 2007, С. 189–190.
 27. *Беженарь В.Ф., Колубаева С.Н.* Гематологические аспекты влияния малых доз ионизирующей радиации на репродуктивное здоровье женщин. // *Журнал акушерства и женских болезней (С.-Петербург)*, 2000, **49**, № 3, С. 68–74.
 28. *Габидулина М.Х. Иванова И.Н., Бирюков А.П.* Состояние здоровья детей ликвидаторов по данным медико-социального анкетирования. // Матер. научн. конф. «Актуальные проблемы медицинской науки и фармации», Курск, 2000, С. 96–97.
 29. *Бирюков А.П., Иванов В.К., Балева Л.С. и соавт.* Здоровье детского населения России, рожденного от участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения». Москва, 2001, С. 131–134.
 30. *Габидулина М.Х.* Медико-социальные аспекты здоровья детей участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Автореф. дис. канд. мед. наук. Медицинский радиологический научный центр РАМН. 2001. 19 с.
 31. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С.* Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного действия малых доз радиации. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2001, **41**, № 5, С. 606–614.
 32. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. и соавт.* Проблема индуцированной геномной нестабильности как

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

RADIATION MEDICINE

Н.М. Оганесян, Э.Г. Геворкян, Э.Г. Погосян, М.И. Мириджанян СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

N.M. Hovhannisyan, E.G. Gevorgyan, E.G. Pogosyan, M.I. Mirijanyan Comparative Analysis of Factors and Indices of Life Quality in Chernobyl Accident Recovery Workers

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение качества жизни (КЖ) ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС в сопоставлении с его потенциальными детерминантами — факторами, связанными с работой в аварийной зоне, некоторыми демографическими показателями, данными клинично-лабораторных исследований.

Материал и методы: Исследование охватывает 111 ликвидаторов армянского контингента и 125 практически здоровых лиц, составляющих референсную группу. Для проведения опросов использовался созданный нами компьютерный вариант опросника SF-36 v2™ (стандартная форма). Наряду с первичными оценками, для всех шкал SF-36 вычислялись также стандартизированные оценки Z и T, в том числе и для суммарных шкал физического и психического здоровья. В состав программы, помимо опросника, входила также база данных, позволяющая вместе с результатами опросов сохранять и дополнительную информацию об опрошенных, необходимую для сопоставительного анализа КЖ (в работе использованы 59 таких показателей). Для статистической обработки материала применялись методы как дескриптивной, так и многомерной статистики.

Результаты: Полученные данные о КЖ ликвидаторов в статье рассматриваются: 1) в сравнении с показателями здоровых лиц; 2) с точки зрения функциональной структуры КЖ как комплекса взаимосвязанных компонентов; 3) в зависимости от потенциальных детерминантов КЖ; 4) в зависимости от медицинских показателей состояния здоровья ликвидаторов. Анализ показал, что попытки найти одномерные статистические взаимосвязи между компонентами КЖ и отдельными факторами биосоциальной среды, как правило, неэффективны, тогда как методами многомерной статистики, оперирующими комплексами показателей, такие связи обнаруживаются.

Выводы: Ликвидаторы по всем показателям КЖ значительно уступают здоровым лицам. Выявлена коррелированность КЖ ликвидаторов как с факторами, связанными с работой в аварийной зоне, так и медицинскими показателями состояния их здоровья. Несмотря на высокий уровень вариативности самооценок, КЖ ликвидаторов в значительной степени детерминировано состоянием их физического и психического здоровья. В целом восприятии КЖ ведущую роль у ликвидаторов играют факторы психосоциального благополучия.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии ЧАЭС, армянский контингент, опросник SF-36, качество жизни, состояние здоровья, сопоставительный анализ

ABSTRACT

Purpose: Study of life quality (LQ) in Chernobyl accident recovery workers compared to its potential determinants, i.e. factors related to the work in disaster zone, some demographic indices, data of clinical and laboratory studies.

Material and methods: Research was carried out in 111 Chernobyl accident recovery workers of Armenian contingent and 125 apparently healthy persons that compose the reference group. In order to carry out inquiries, the SF-36 v2™ (standard form) computer implementation of inventory has been developed. Together with raw estimations for all scales of SF-36 including summary of physical and mental components, standardized estimations of Z and T were calculated as well. The created program has involved the inquirer included database together with the results of inquirers, which has allowed to keep the additional information on respondents necessary for the contrastive analysis of LQ (59 such indices were used in this research). In the statistical analysis of data, the descriptive and multivariate statistical methods were used.

Results: The obtained data on the LQ in recovery workers are considered in the present paper including: 1) the comparison to indices of healthy persons; 2) the functional structure of LQ as a complex of interrelated components; 3) the dependence on eventual determinants of LQ; 4) the dependence on medical indices of the recovery worker health status. The analysis has demonstrated that efforts to find one-dimensional statistical interrelations between LQ components and certain factors of biosocial environment, as a rule, are ineffective, whereas such relations are detected by means of multivariate statistics operating with the complexes of variables.

Conclusion: Chernobyl accident recovery workers significantly concede to healthy persons according to all indices of LQ. Correlation of recovery worker LQ was detected both to factors related to works in disaster zone and medical indices of their health status. Despite the high variability of self-estimations, recovery worker life quality is largely determined by physical and psychological health status. In the whole perception of LQ, the factors of psychosocial well-being play the leading role in recovery workers.

Key words: Chernobyl accident recovery workers, Armenian contingent, SF-36 inquirer, life quality, health status, comparative analysis

Введение

Качество жизни (КЖ) в широком смысле понятия является социологической категорией, которая, по определению ООН, охватывает 12 аспектов условий жизни, таких как состояние здоровья, воспитание, средства к существованию, условия труда, социальная уверенность и др. В то же время, это понятие, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, используется и в более узком — медицинском контексте. Считается [1, 2], что в медицинской трактовке термин КЖ впервые был использован в журнале Annals of Internal Medicine в 1966 году [3]. Начиная с этого времени, и особенно в последнее десятилетие интерес к изучению медицинских аспектов КЖ сильно возрос.

По определению ВОЗ, здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия человека, а не только отсутствие болезней и физических дефектов. В соответствии с этим ВОЗ определяет и понятие КЖ — как восприятие индивидом своего положения в жизни, в контексте той культуры и системы ценностей, в которых он живет и которые соотносит с собственными целями, интересами и ожиданиями.

Для оценки уровня КЖ используются различные опросники. Одним из наиболее часто применяемых является 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) — опросник общего назначения, который позволяет оценить КЖ с помощью восьми шкал, характеризующих физические, психические и социальные аспекты жизнедеятельности человека [4—6]. SF-36 хорошо опробован, применим в широком возрастном диапазоне, имеет нормативные показатели, основанные на популяционных исследованиях репрезентативных выборок населения разных стран (США, Канады, Норвегии, Швеции, России) [7, 8]. В наших исследованиях был использован именно опросник SF-36.

В настоящее время выполнено огромное количество исследований по изучению КЖ различных групп населения. Имеются также исследования, выполненные на контингенте ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. В то же время, и число таких исследований, и их региональный охват, весьма ограничены [9—15]. Изучение КЖ армянского контингента ликвидаторов, насчитывающего более трех тысяч человек, несмотря на наличие большого количества различных исследований состояния их здоровья [16—19], проводится впервые.

Материал и методы

Исследование КЖ проводилось в двух группах — основной и референсной, с общей численностью 236 человек. Первую из них составили 111 ликвидаторов (107 мужчин, 4 женщины), состоящих на учете в На-

учном центре радиационной медицины и ожогов (НЦРМО) МЗ РА. Среднестатистические показатели группы были следующими: средний возраст $57,5 \pm 7,4$ лет (от 41 до 77 лет); средняя документированная доза облучения: $13,2 \pm 9,4$ сГр (от 0,7 до 56,0 сГр); год работы в аварийной зоне ЧАЭС: 1986 г. — 46,0 % опрошенных, 1987 г. — 37,8 %, 1988 г. — 16,2 %; средняя продолжительность работы — $3,2 \pm 2,9$ мес (от 0,3 до 15 мес); среднее количество установленных диагнозов на одного ликвидатора — $4,3 \pm 2,7$ (от 1 до 13). Референсную группу составили лица молодого возраста, признанные практически здоровыми (студенты). В этой группе были опрошены 125 человек (17 мужчин, 108 женщин), средний возраст которых составлял $19,8 \pm 2,6$ лет (от 17 до 34 года). В качестве референсных данных КЖ в работе использованы также нормативные показатели SF-36, полученные на большой выборке (6742 чел.) общей популяции населения США [7].

Нашедшие в настоящее время применение бумажные (бланковые) варианты опросника SF-36 не только неудобны в обращении, заполнение их еще и весьма трудоемко. В связи с этим, для проведения опросов с автоматическим вычислением результирующих показателей КЖ, нами была разработана [20] компьютерная программа, реализующая версию опросника SF-36 v2™ (стандартная форма) [21], которая и использовалась в настоящей работе. Помимо опросника, в состав программы входила также база данных, позволяющая сохранять как результаты опросов и анкетные данные респондентов, так и дополнительную информацию в конструируемых пользователем таблицах. В наших исследованиях такая информация вводилась по 59 показателям, включающим сведения о работе респондентов в аварийной зоне, а также результаты их клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Интерфейс базы данных позволял легко экспортировать данные в различные электронные таблицы, например, в Excel, Statistica, StatGraphics, которые и были использованы нами для статистической обработки.

В опроснике SF-36 все 36 пунктов вопросов сгруппированы по восьми шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RF), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). В созданной нами компьютерной версии SF-36 для всех указанных шкал, наряду с первичными оценками, в соответствии с инструкциями SF-36, вычислялись также две стандартизированные оценки — Z и T (или NBS —

как раз и могли стать некоторые зарегистрированные геномные и хромосомные изменения по сравнению с контролем из нестрессированных детей нестрессированных родителей. То есть эти нарушения, вероятно, являются не унаследованными, а приобретенными. В данном плане кажется важной показанная в [149] корреляция между уровнем цитогенетических повреждений среди членов одной семьи, даже между отцами и матерями (к вопросу о продекларированной в ряде российских работ корреляции между цитогенетическими повреждениями у отцов-ликвидаторов и у их детей [31—36]). Данный факт однозначно указывает на эффекты окружающей среды, единообразного питания и т.п.

Наконец, на ликвидаторов имело место воздействие порой специфического комплекса нерадиационных факторов, среди которых «горячие частицы», тяжелые металлы (свинец), бензин или солярка вкупе с выхлопными газами (бензин содержит бензол, отражающийся на потомстве), органические соединения, лекарства, алкоголь, обильное курение у многих и пр. Конечно, по отдельности данные факторы не являются чем-то уникальным, но их комплекс мог быть вполне специфическим именно для ликвидаторов.

Практически для каждого из перечисленных агентов имеются доказанные наследственные эффекты. Вплоть до учащения лейкозов и раков у потомства (бензин, солярка, бензол). Таким образом, и здесь на детях ликвидаторов могли отражаться совсем не радиационные факторы.

Но ключевым является, скорее всего, действие психоэмоционального стресса и депрессий. В том числе — от неустроенности и несбывшихся надежд 1990-х гг. Действительно, имеется ряд отечественных и зарубежных работ, в которых продемонстрированы стрессорные и постстрессорные состояния у ликвидаторов (тревожно-депрессивные расстройства, астено-невротическая патология и др.). С этими состояниями связывают необъяснимые с позиции традиционной медицины многочисленные физиологические и патологические проявления. То, что ликвидаторы пребывали и часто пребывают до сих пор в психоэмоциональном стрессе, является доказанным в специальных исследованиях. Этот стресс явно мог отразиться и на их женах, и на их семьях (на психологическом благополучии).

Находившиеся (и находящиеся) в состоянии стресса семьи ликвидаторов, включавшие как матерей в состоянии психоэмоционального напряжения, так и отцов (подвергавшихся, помимо стресса, еще и ряду других нерадиационных воздействий), могли родить в целом менее здоровых в физиологическом и психологическом плане детей. Отчасти дети могли

стать такими позже, в связи с неблагоприятной и тревожной обстановкой в семьях в 1990-х гг. Большой уровень цитогенетических повреждений у них обусловлен, скорее всего, повышенной чувствительностью к факторам внешней и внутренней среды у ослабленного организма.

Таким образом, кажется наиболее вероятным, что выявленные у детей ликвидаторов нарушения, дефекты и патологии, необъяснимые в свете накопленных данных радиационной генетики и радиационной эпидемиологии, обусловлены комплексом нерадиационных факторов, преобладающим из которых является психогенный стресс. Именно психогенный стресс может вызвать последующую дезадаптацию и соответствующий неблагоприятный стиль жизни (который внесет дополнительный вклад в эффекты). Неблагоприятный как для самого индивидуума, так и для его семьи и потомства.

Можно предположить, что если бы ликвидаторы и их семьи с самого начала были бы правильно проинформированы о том, что же в действительности может ожидать их и их потомков при тех дозах, которые они накопили, то большинства случаев психогенных стрессов, расстройств и последующего негативного образа жизни удалось бы избежать. Как и многих последствий всего этого, причем последствий как индивидуальных, так и семейных.

«Итак, для меня стало совершенно очевидным, что множество потерпевших кораблекрушение гибнет задолго до того, как физические или физиологические условия, в которых они оказываются, становятся действительно смертельными.

Как же бороться с отчаянием, которое убивает вернее и быстрее любых физических лишений?»

Ален Бомбар. «За бортом по своей воле». 1953.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. I. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 1, С. 79-100.
2. United Nations. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex «Hereditary effects of radiation». United Nations. New York, 2001. P. 5—160.
3. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations, New York, 2009, P. 1—79.
4. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. — Amsterdam — New-York: Elsevier, 2007. 329 pp.
5. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Ra-

могли подвергаться ликвидаторы (или дети ликвидаторов) и которыми были обусловлены зарегистрированные эффекты.

При анализе исследований из нерадиационной области было обнаружено, что различный психоэмоциональный стресс как у грызунов, так и у человека (при стрессе без психопатологий и при психических заболеваниях), по-видимому, через опосредование активными формами кислорода приводит к повреждениям ДНК генома, к нарушениям репарации, к хромосомным и хроматидным аномалиям, включая aberrации, хроматидные обмены и пр., причем как в делящихся, так и в неделящихся клетках. Половые клетки не могут быть исключением в данном плане: психогенный стресс способен индуцировать геномные и хромосомные повреждения и в них тоже. Так, в специальном исследовании [101] было продемонстрировано, что психоэмоциональный стресс значительно повреждает сперму у человека (некроз, апоптоз, дисомия, диплоидия). Понятно, что нерадиационный мутагенез психогенного типа вполне имеет возможность передаваться следующему поколению.

Далее. В большом массиве работ было продемонстрировано, что у потомков родителей, пребывавших в психоэмоциональном стрессе, в депрессиях, в дезадаптивном состоянии и т.п. зарегистрированы: физические нарушения, замедление развития, высокая заболеваемость; повышенная чувствительность генома, психопатологии, депрессии, стрессорность, раздражительность, неадаптивность, нарушение психосоциальных функций, конфликтность, комплекс вины, алкоголизм, склонность к суициду, снижение обучаемости и т.д. (список можно продолжить). Для всех этих моментов были обнаружены соответствующие публикации, в большинстве своем зарубежные.

К рассматриваемому вопросу примыкает влияние социальных проблем. В исследовании одного из нас с соавторами [28–30] было обнаружено превышение заболеваемости по ряду патологий у детей ликвидаторов по сравнению со стандартизированными российскими показателями. Важным является то, что выявились отрицательные тенденции среди неблагополучных семей ликвидаторов: неблагоприятные социальные условия (при которых, понятно, более вероятен и психоэмоциональный стресс) приводили к значительному росту заболеваемости системы крови и кровообращения, пищеварительной и дыхательной систем. Тренд заболеваемости психическими расстройствами характеризовался ростом в неблагополучных семьях в отличие от постоянного уровня в благополучных.

В [28–30] был отмечен эффект скрининга по ВПР: для неблагополучных семей оказались зарегистрированными только те типы аномалий, которые

могли быть выявлены визуально, в то время как для более обеспеченных благополучных семей преобладали так называемые «инструментальные» формы, требующие для регистрации углубленного обследования. Понятно, что «визуальные» формы в благополучных семьях тоже регистрировались, в результате чего там наблюдалась парадоксальная картина большей частоты ВПР. Эти данные кажутся весьма показательными в плане правильной интерпретации эпидемиологических данных о наследственных генетических эффектах.

В результате одним из нас с соавторами еще к 2001 г. [28–30] был сделан вывод о *многокомпонентном* действии неблагоприятных факторов на организм детей ликвидаторов, среди которых основными являлись нерадиационные: стресс, деформация рациона питания, введение ограничений режима и другие, «*связанные не с дозой излучения, полученной родителями при ликвидации аварии, а с их социально-экономической несостоятельностью в нынешнем обществе*» (в то же время, участие радиационного фактора при ряде метаболических нарушений полностью не исключалось) [28–30].

Подтверждением влияния психоэмоционального стресса родителей на психологический и психопатологический статус потомства служат исследования детей, беременность которыми была *нежеланна* («стресс от нежеланной беременности»). Существуют соответствующие отечественные и зарубежные работы, в которых была продемонстрирована реальность отклонений и патологий (физиологических, психологических и пр.) у нежеланных детей. Применительно к этому следует поинтересоваться, в каком психологическом состоянии находились жены ликвидаторов, когда зачатие детей произошло во время или вскоре после работы тех в Чернобыле. Пресс пропаганды того времени делал однозначным появление тревог о том, что должны родиться «радиационные мутанты». Как делал вполне вероятным и нежелание того, чтобы эти «мутанты» родились.

Положение усугубляется еще и тем, что пребывание в состоянии психогенного стресса делает организм более чувствительным к мутагенным эффектам внешних неблагоприятных факторов. Такие сведения были обнаружены касательно воздействия химических соединений (в том числе канцерогенов) на людей и животных. К тому же, психоэмоциональный стресс усиливает действие химических мутагенов.

Исходя из этих данных, можно заключить, что ослабленные физически и психически дети ликвидаторов могли быть значительно чувствительнее к мутагенным эффектам факторов обьеденной жизни и окружающей среды. Тем более — в урбанизированных зонах. Итогом повышенной чувствительности

Norm Based Scores). Последняя из них является нормированной оценкой и показывает результаты опроса относительно нормативных данных SF-36 [7]. В настоящей работе приводятся значения именно Т-оценок шкал КЖ, которые не только более информативны, но и весьма просты в интерпретации: 50 % — норма, больше 50 % — выше нормы, меньше 50 % — ниже нормы. Важной особенностью Т-оценок является и то, что по их значениям можно построить еще две дополнительные шкалы: суммарного физического (на основе PF, RF, BP, GH) и психического (VT, SF, RE, MH) здоровья — PCS (Physical Component Score) и MCS (Mental Component Score), имеющие обобщающий характер и играющие важную роль в интегральных оценках КЖ. Эти показатели также вычислялись по разработанной электронной версии SF-36. Корректность расчетов верифицировалась с помощью онлайн-калькулятора, помещенного на сайте www.sf-36.org [22].

Результаты и обсуждение

Как было отмечено выше, исследования КЖ ликвидаторов пока еще малочисленны. В имеющихся же работах показатели КЖ рассматриваются в основном обособленно, независимо от тех факторов и причин, которые сыграли или продолжают играть свою негативную роль в жизни этого контингента. Рассмотреть проблему именно в таком ракурсе сегодня стало необходимо. Такая попытка предпринята в настоящей работе, где полученные данные о показателях КЖ ликвидаторов рассматриваются в следующих аспектах:

- 1) в сравнении с показателями КЖ практически здоровых лиц;
- 2) с точки зрения внутренней (функциональной) структуры КЖ как комплекса взаимосвязанных компонентов;
- 3) в зависимости от потенциальных детерминантов КЖ, в том числе факторов, связанных с работой в аварийной зоне, и некоторых демографических показателей;

Таблица 1

Сравнение средних значений нормированных оценок шкал КЖ ликвидаторов с показателями различных возрастных категорий нормативной популяции

PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
Ликвидаторы. Возраст: 57,5±7,4 (<i>n</i> = 111)									
32,6±8,5	28,6±5,1	34,1±8,5	31,4±6,7	36,6±7,6	34,3±10,3	28,3±6,1	30,5±9,2	33,6±5,5	32,2±7,6
Нормативы. Возраст: 55–64. Мужчины. (<i>n</i> = 399)									
53,5±6,8	52,7±7,6	51,8±8,4	49,5±9,3	47,1±9,3	49,2±9,7	49,8±9,7	46,9±10,2	53,5±7,1	46,2±10,4
Нормативы. Возраст: 75 и старше. Мужчины. (<i>n</i> = 257)									
39,6±12,5	39,7±11,9	46,3±10,7	44,3±11,2	47,9±10,7	45,6±12,7	43,6±14,2	50,8±10,1	40,4±11,0	50,0±11,1

Примечание:

Средние значения ± стандартные отклонения Т-оценок шкал SF-36, *n* — число респондентов в группах

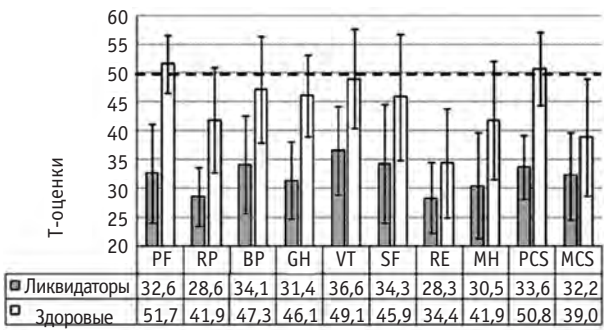


Рис. 1. Т-оценки шкал SF-36 у ликвидаторов, группы здоровых лиц и нормативной популяции (пунктир на уровне 50 %). Вертикальные линии — стандартные отклонения оценок КЖ

4) в зависимости от медицинских показателей состояния здоровья ликвидаторов.

Сравнительный анализ КЖ ликвидаторов. Полученные данные показали, что самооценки ликвидаторов по всем восьми шкалам КЖ значительно уступают тем же показателям как здоровых лиц референсной группы, так и нормативным данным SF-36. На рис. 1 представлена сравнительная картина Т-оценок шкал КЖ ликвидаторов, здоровых лиц и общей американской популяции. Как видно из рисунка, показатели всех шкал КЖ ликвидаторов находятся значительно ниже как нормы (средних значений показателей у американской популяции [7]), так и показателей здоровых лиц референсной группы (для RE и MCS $p < 0,01$, для остальных шкал $p < 0,001$). В табл.1 представлены аналогичные данные, с той разницей, что показатели КЖ ликвидаторов здесь сравниваются с нормативными данными двух возрастных категорий (заимствованы из работы [7]). Из таблицы видно, что ликвидаторы (средний возраст 57,5±7,4 года) значительно уступают не только своим ровесникам (возрастная группа 55–64 года, $p < 0,001$), но и лицам пожилого возраста (75 лет и старше, $p < 0,001$). Этот факт, по-видимому, свидетельствует о том, что процессы старения у ликвида-

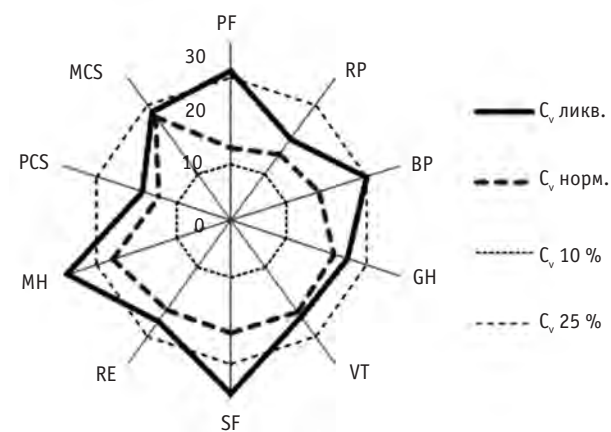


Рис. 2. Уровни вариальности Т-оценок шкал SF-36 у ликвидаторов (C_v ликв.) и нормативной популяции (C_v норм.). $C_{10\%}$, $C_{25\%}$ — принятые границы среднего и высокого уровней вариальности признаков

торов значительно ускорены и их биологический возраст опережает календарный [19].

При оценках среднестатистических показателей КЖ интерес представляет и другой вопрос: насколько характерны эти оценки для отдельных представителей ликвидаторов? Иначе, можно ли считать группу ликвидаторов однородной, с точки зрения их КЖ? На рис. 2 показана диаграмма коэффициентов вариации (C_v) Т-оценок шкал КЖ для ликвидаторов и лиц нормативной популяции [7]. Казалось бы, в группе ликвидаторов, состоящей из представителей одной и той же категории, и в этом смысле более однородной по сравнению с общей популяцией, C_v различных шкал КЖ должны иметь более низкие значения. Как видно из диаграммы, наблюдается обратная картина: вариальность самооценок ликвидаторов значительно превышает нормативные уровни. Более того, C_v некоторых шкал переходят границу принятого в статистике 25 %-ного критического уровня выраженной вариальности [23] (или очень близки к ней), что свидетельствует о заметной гетерогенности этой группы по отношению к своему КЖ. Характерно, что при оценках психосоциального благополучия расхождения у ликвидаторов были больше, чем при оценках физического здоровья (дисперсии PCS и MCS различаются с $p < 0,001$ по F-критерию Фишера). Следует отметить, что в литературе встречаются данные и с более высокими значениями вариальности самооценок КЖ ликвидаторов. Так, по данным О.В. Тепляковой [11], полученным у 196 ликвидаторов Свердловской области РФ, C_v шкал КЖ составляют от 39,4 % (для МН) до 63,5 % (для РР), тогда как, согласно [8], C_v тех же шкал КЖ в общей популяции мужского населения РФ (опрошены 939 человек в пяти областях) колеблются всего лишь в пре-

делах от 17,3 % (МН) до 19,8 % (ВР) (вычисления C_v по данным [8, 11] наши).

Таким образом, как полученные нами данные, так и литературные свидетельствуют, что ликвидаторы по сравнению со здоровыми лицами менее солидарны в оценках собственного здоровья. Несмотря на существенное снижение всех показателей КЖ, отношение ликвидаторов к этим показателям характеризуется выраженной индивидуальностью. Причины такой вариативности, по-видимому, связаны как с полимодальностью самого понятия КЖ, так и с огромным разнообразием условий и процессов в современном обществе, приспособление к которым у ликвидаторов с пониженным потенциалом биосоциальной адаптации [24, 25] может проявляться самым неожиданным образом.

Все вышеизложенное приводит к правомерному вопросу: что является более характерным для ликвидаторов — пониженные показатели КЖ, группирующие их в рамках одной, однородной по КЖ когорты, или же высокие уровни вариальности этих показателей, рассеивающие их в некоторой номинальной группе с аморфной структурой? Для решения вопроса мы попытались ответить на аналогичный, но имеющий статистическую ориентацию вопрос: можно ли на основе показателей КЖ отличать ликвидаторов от практически здоровых лиц, определять их групповую принадлежность? Для ответа на этот вопрос мы воспользовались методом дискриминантного анализа.

На рис. 3 представлена скатерграмма дискриминантной модели классификации ликвидаторов и здоровых лиц по Т-оценкам восьми основных шкал SF-36. Из рисунка видно, что модель достаточно чет-

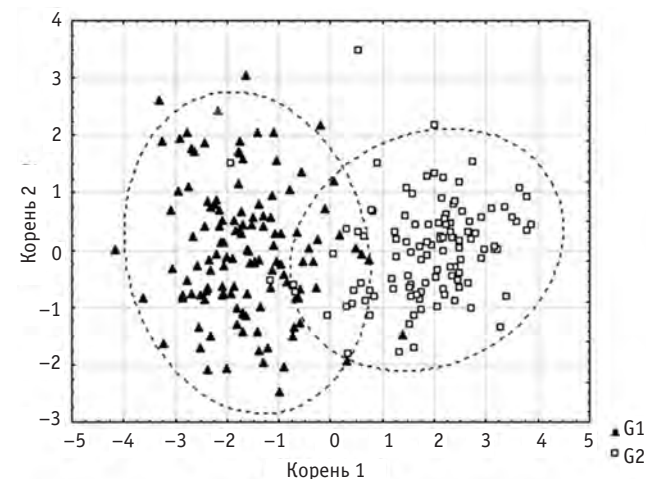


Рис. 3. Скатерграмма результатов классификации ликвидаторов (G1) и практически здоровых лиц (G2) с помощью дискриминантной модели КЖ, построенной по Т-оценкам восьми шкал SF-36. По координатным осям — корни дискриминации, эллипсы — 95 %-ные доверительные интервалы групп

Есть сведения и о сексуальных нарушениях, причем их опять-таки связывают со стрессами психогенной природы. Согласно источнику, приведенному в монографии [244], в генезе сексуальных расстройств у ликвидаторов существенное значение имеют нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, на состояние которой, в свою очередь, оказывает негативное влияние психологический стресс, обнаруженный у ликвидаторов.

В результате может страдать и качество спермы. Выше приводилось данные [101] о том, что психоэмоциональный стресс способен повредить сперму (некроз, апоптоз, дисомия, диплоидия). Специальное исследование показало, что сперма изученной группы ликвидаторов действительно имела отклонения от нормы [245].

Понятно, что пребывание в стрессе и психологическое неблагополучие ликвидаторов с неизбежностью отражалось на психоэмоциональной среде в их семьях. Психогенный стресс вполне мог затронуть также и жен ликвидаторов, и их детей. Эта важная проблема — исследование состояния жен ликвидаторов — еще ждет своего разрешения.

8. Заключение¹²

Целью представленного цикла из двух публикаций (настоящей и предыдущей [1]) явилось определение корректности выводов о радиационной обусловленности эффектов и патологий у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Исходя из выявленных радиационной генетикой закономерностей, отраженных в том числе в документах международных организаций (НКДАР, МКРЗ, BEIR, COMARE), а также из величины доз, накопленных ликвидаторами, сначала нами было обнаружено [1], что проблематична сама принципиальная возможность зарегистрировать с помощью имеющихся ныне методов и эпидемиологических подходов трансгенерационные эффекты облучения у детей ликвидаторов. По «табельным», стандартизированным мировым оценкам риска наследственных нарушений и патологий, при облучении родителей в дозе даже 1 Гр (а это уже граница между средними и большими дозами) оцененный риск составляет от 0,2 % до 0,54 % над фоновым уровнем показателя [2, 5, 7]. По самым завышенным оценкам биодозиметрии, даже для ликвидаторов 1986 г. накопленные дозы минимум в 2/3 случаев не выходили из диапазона малых (до 0,1–0,2 Гр), а что касается доз, приближающихся к большим (1 Гр и выше), то их получила ничтожная часть ликвидаторов.

Все это делает маловероятной идентификацию над фоном того прироста наследственных отклоне-

ний и патологий, который можно ожидать при любой реальной выборке потомков ликвидаторов, поскольку, по расчетам [2, 5, 7, 9–11], для выявления каких-либо эффектов требуются большие когорты, насчитывающие многие десятки — сотни тысяч детей. Но суммарная когорта в России насчитывает всего более 39 тыс., а в совместном российско-белорусском регистре — порядка 50 тыс. потомков ликвидаторов.

Несовпадение данных о детях ликвидаторов с закономерностями и «табельными» рисками наследственных эффектов, установленными мировой радиационной генетикой, ставит проблему лучевой атрибутивности декларируемых эффектов. Это заключение подтверждается изучением трансгенерационных эффектов у ликвидаторов на молекулярно-генетическом уровне: в пяти международных исследованиях потомков ликвидаторов не удалось зарегистрировать достоверного учащения наследуемого мутагенеза даже в минисателлитных повторах ДНК, частота мутирования которых в 1000 раз превышает показатель для кодирующих генов (отвечающих за наследственные аномалии, патологии, ВПР и т.п.) [1, 11].

Тем не менее, эффекты на различных уровнях организации у детей ликвидаторов были обнаружены. В последние годы — максимум десятка полтора лет, в научных и медицинских учреждениях России (девять групп авторов), Украины (девять групп авторов) и Белоруссии (две группы авторов) проводились исследования детей ликвидаторов, у которых в результате нашли нарушения, дефекты и патологии на всех мыслимых уровнях: молекулярном, биохимическом, хромосомном, иммунологическом, генетическом, физиологическом, психологическом, интеллектуальном и ментальном. В настоящей, второй работе цикла нами была представлена обширная сводка соответствующих публикаций. Не все из них входят в рецензируемые журналы. Тем не менее, даже в свете малой вероятности зарегистрировать трансгенерационные эффекты радиации у людей, кажется нецелесообразным отрицать тот факт, что в двух десятках российских, украинских и белорусских исследований у детей ликвидаторов действительно была выявлена повышенная частота ряда нарушений, аномалий и патологий. С одной стороны, нельзя согласиться с тем, что почти во всех оригинальных источниках обнаруженные отклонения и заболевания относят к наследственным эффектам облучения отцов. Законы радиационной генетики человека не позволяют считать такие выводы корректными. С другой стороны, если не принимать во внимание вероятность артефактов, эффекта скрининга, а также встретившихся в некоторых работах ошибок и тенденциозных натяжек, встает вопрос о тех реальных нелучевых факторах риска, которым

¹² Основной массив ссылок представлен выше.

Тем не менее, независимо от того, имело ли место «пьяное зачатие», или же оно было у злоупотребляющего алкоголем на этот раз «трезвым», имеется много фактов рождения у отцов-алкоголиков аномального потомства. Подобных примеров, вероятно, можно привести в любом желаемом количестве, поэтому ниже рассмотрены только некоторые из них.

Алкоголь приводит к анеуплоидии спермы [220]. У потомства хронических алкоголиков снижена способность к радиоадаптивному ответу [121]. Это указывает, в первую очередь, на молекулярные дефекты в репарации ДНК [221]. В результате дети алкоголиков обладают повышенной чувствительностью к воздействию генетических, тератогенных и прочих факторов окружающей среды [222].

Значительный массив исследований указывает на психические и ментальные нарушения у детей алкоголиков. Механизм связан, вероятно, с влиянием на развивающийся мозг. Так, для потомков крыс, подвергавшихся хроническому воздействию этанола, продемонстрирована увеличенная активность в клетках мозга гена c-fos¹¹ [223].

В опытах на собаках показано, что воздействие на кобелей алкоголя за 12–24 ч до спаривания приводит к рождению низкорослых щенков меньшего веса, с повышенной смертностью помета. В потомстве имелись отклонения в статях и рефлексх, повышенная пугливость и агрессивность [224].

Аналогичным образом, для потомков отцов с алкогольной зависимостью показана негативная эмоциональность, агрессивность, склонность к насильственным действиям, стрессорные реакции, отчужденность и более низкий достаток. В детстве такие потомки испытывают ментальные проблемы, а в зрелости имеют большую частоту трудностей в семьях и чаще страдают алкоголизмом [218, 225, 226].

Развивать здесь тему употребления ликвидаторами алкоголя не представляется уместным, тем более, что этот вопрос поднимался не раз. В качестве единственного примера приведем только украинскую работу 2010 г. Синдром алкогольной зависимости и проблемы с алкоголем были выявлены у 44 % обследованных ликвидаторов [227].

6.6. Тяжелое (обильное) курение. В экспериментах на плоде мышей продемонстрирован кластогенный эффект (по частоте микроядер) табачного дыма [228]. У курящих отцов обнаружена *трансгенерационная* передача бензопирена в эмбрион [229]. Это впе-

lic activation. Evidence from the use of ethanol as a vehicle control suggests that it is not mutagenic or clastogenic in vitro. Reported tests for chromosome aberration induction in vivo are all negative and only a minority of micronucleus tests are positive» [219].

¹¹ Фактор транскрипции; в данном случае важен сам факт влияния алкоголизма родителей на геном мозга детей.

чатляющий эффект чисто наследственной передачи очень канцерогенного токсиканта. И в самом деле, по некоторым данным, курение отцов увеличивает частоту выхода опухолей у потомства [230], а также обладает тератогенным эффектом [231].

Выкуривание по 20 сигарет в день в течение по крайней мере двух лет приводит к увеличенной частоте анеуплоидии спермы у молодых людей, что может повысить риск аномалий у потомства [232].

7. Психогенные стрессы и психологические расстройства у ликвидаторов

Существует ряд исследований, в которых было обнаружено учащение психогенных стрессов, тревожно-депрессивных расстройств, астено-невротической патологии и тому подобных отклонений у ликвидаторов [17, 233–242]. Посттравматические стрессорные нарушения, в том числе нарушения социального функционирования, показаны у ликвидаторов через 15–17 лет после аварии на ЧАЭС [238]. Сходным образом, через 20 лет после аварии обнаружены стресс-обусловленные познавательные и психологические нарушения. Частота депрессий, тревожности (особенно как симптомов посттравматического стресса) и необъяснимые с позиции традиционной медицины физические и физиологические нарушения встречались в два - четыре раза чаще, чем в контроле (при этом частота диагностированных психических патологий повышена не была). Сильные эмоциональные стрессы обуславливают у ликвидаторов избыток суицидов [239–241].

В [242] были рассчитаны риски психических и психосоматических расстройств у латвийских ликвидаторов с 1986 по 1995 гг. Относительные риски для аварийных работ разного профиля и длительности составили от 1,4 до 1,7.

В цитированных публикациях не раз подчеркивается, что первичное воздействие на здоровье ликвидаторов обусловлено *психологическим стрессом*. Именно психоневрологические синдромы дали необъяснимые с медицинских позиций физические симптомы, включая усталость, расстройство сна и настроения, нарушение памяти и концентрации, а также мускульную боль и/или боль в суставах [239, 243]. Указанные нарушения, как полагают, скорее всего, не являются прямым эффектом облучения, поскольку отсутствуют соответствующие дозовые зависимости [243].

Характерно, что тревожно-депрессивные состояния у ликвидаторов имеют в своей основе постоянное ожидание радиационных последствий; ухудшающееся вследствие этого здоровье по замкнутому кругу усиливает тревожные состояния, и т.д. [233, 234].

Таблица 2

Уровни перекрестной коррелированности отдельных показателей блоков физического и психического здоровья с суммарными показателями тех же блоков

Все опрошенные <i>n</i> = 111 (100 %)				Высокий PCS, Высокий MCS <i>n</i> = 22 (19,8 %)				Низкий PCS, Низкий MCS <i>n</i> = 32 (28,8 %)				Остальные <i>n</i> = 57 (51,4 %)			
PCS		MCS		PCS		MCS		PCS		MCS		PCS		MCS	
VT	0,33*	PF	0,24*	VT	0,33	PF	0,27	VT	0,06	PF	0,14	VT	-0,09	PF	-0,21
SF	0,32*	RP	0,28*	SF	0,35	RP	0,35	SF	0,30	RP	0,30	SF	-0,23	RP	0,07
RE	0,12	BP	-0,14	RE	0,06	BP	-0,43*	RE	0,05	BP	0,07	RE	-0,23	BP	-0,26*
MH	0,21*	GH	0,39*	MH	0,08	GH	0,34	MH	0,03	GH	0,41*	MH	-0,23	GH	0,09
0,38**		0,49***		0,46*		0,66**		0,31		0,52***		0,75***		0,80***	

Примечание:
Коэффициенты парной и множественной (нижняя строка) корреляций PCS и MCS со шкалами SF-36.
n – количество респондентов.
Уровни достоверностей коэффициентов:
*— *p* < 0,05, **— *p* < 0,01, ***— *p* < 0,001 по t и F-критериям (для парной и множественной корреляций)

ко распознает и ликвидаторов, и здоровых лиц, хотя наблюдается некоторое наложение 95 %-ных доверительных интервалов групп (достоверность модели *p* < 0,001 по F-критерию Фишера). Общая классификационная точность модели составила 94,9 % (95,2 % — для здоровых лиц, 94,6 % — для ликвидаторов). Результаты дискриминантного анализа показывают, что высокие уровни вариабельности показателей КЖ на фоне их весьма низких значений все же не являются помехой для распознавания кластеров ликвидаторов и свидетельствуют об определенной групповой специфичности КЖ лиц этой категории.

Таким образом, сравнительный анализ КЖ ликвидаторов показал, что по всем компонентам оно значительно уступает КЖ здоровых лиц. Именно поэтому, несмотря на достаточно выраженную индивидуальность, проявленную при самооценках КЖ, ликвидаторы по этому показателю представляют довольно цельную группу.

Функциональная структура (взаимоотношения) показателей КЖ ликвидаторов. В современной терминологии понятие структуры обычно используется как синоним состава или строения. В то же время, этим термином обозначают и совокупность связей между элементами системы (функциональная структура), выдвигая на передний план особенности функциональных взаимоотношений между ними. Ниже показатели КЖ рассматриваются в качестве категориальных субкомпонентов, с точки зрения особенностей их внутренних функциональных взаимоотношений.

В табл. 2 представлены перекрестные корреляции суммарных показателей блоков физического и психического здоровья КЖ ликвидаторов (PCS и MCS) и показателей отдельных шкал SF-36. Как видно из таблицы, где даны коэффициенты парной и

множественной корреляций между PCS и блоком показателей психического здоровья (VT, SF, RE, MH), также и MCS и компонентами физического здоровья (PF, RP, BP, GH), во многих случаях наблюдаются достаточно высокие, статистически достоверные корреляционные связи. Характерно, что коэффициенты множественной корреляции, отражающие совокупные связи, превышают значения коэффициентов парных корреляций.

В той же табл.2 ликвидаторы разбиты на три группы по значениям суммарных показателей КЖ: 1) с высоким физическим и таким же психическим здоровьем, 2) с одинаково низкими физическим и психическим здоровьем и 3) остальные, когда один из указанных показателей высокий, а другой — низкий (понятия высокий и низкий здесь относительные — высокими считались показатели, превышающие групповое среднее значение, а низкими — наоборот). Из таблицы видно, что больше половины опрошенных составляют те ликвидаторы, у которых относительно высокий уровень одного показателя сочетается с низким уровнем другого (51,4 %; группа 3). На втором месте те, у которых самооценки и физического, и психического здоровья очень низкие (28,8 %; группа 2) и, наконец, меньше всего тех ликвидаторов, которые свое и физическое, и психическое здоровье оценили сравнительно высоко (19,8 %; группа 1).

В первых двух группах связи PCS и MCS с отдельными шкалами КЖ имеют положительную направленность (за исключением BP — «Интенсивность боли»), что вполне естественно, тогда как в третьей чем выше оценивалось физическое здоровье, тем ниже оказалось психическое и наоборот. Если учесть, что какие-либо достоверные различия между группами по таким показателям, как возраст, коли-

чество диагнозов, инвалидность, доза, год и период облучения не обнаруживаются, то приходится предполагать связь такого дифференциального подхода к своему физическому и психическому здоровью с некоторыми особенностями психического статуса ликвидаторов. Наличие определенных деформаций в поведении лиц этого контингента отмечается многими авторами. Так, В.А. Абрамов считает [15], что в условиях хронического соматического неблагополучия у ликвидаторов может наблюдаться как некоторое нарочитое подчеркивание своей беспомощности, направленное на манипулирование социальным окружением, так и имитация нормопатического стиля поведения в рамках алекситимических тенденций. Допускается, что обе линии поведения могут носить не вполне сознательный характер. Можно предполагать, что некоторые ликвидаторы, имеющие низкий уровень физического здоровья, пытаются в какой-то степени компенсировать это преувеличением своего психосоциального благополучия и, наоборот, ликвидаторы с относительно высоким уровнем физического здоровья, стремясь «держать марку ликвидатора», занижают оценку своего психического здоровья.

Достаточно высокие значения коэффициентов корреляций, особенно множественных, можно объяснить двумя способами. Либо эти коэффициенты отражают истинные, интегрированные через общее состояние здоровья взаимоотношения между показателями физического и психического здоровья, либо последние трансгрессируют, перекрывая друг друга в связи с особенностями конструкции опросника. Поскольку последний вариант представляется маловероятным — валидность, надежность и чувствительность SF-36 показаны неоднократно, то предпочтительнее следует отдать первому объяснению. Высокие коэффициенты корреляций, скорее всего, свидетельствуют о том, что у ликвидаторов чувства физического и социально-психологического благополу-

чия в значительной степени зависят друг от друга. При этом ощущение психического благополучия зависит от состояния физического здоровья в большей степени, чем наоборот, хотя такая связь также прослеживается. Как известно, соматическая патология, особенно хроническая, имеет психотравмирующее и депрессивное воздействие, приводящее, в частности, к снижению уровня самооценки, тогда как аккумуляция жизненных событий, несовместимых с представлениями о себе, ведет к соматическим заболеваниям [26].

Для изучения вопроса о взаимосвязи физических и психических составляющих КЖ ликвидаторов использовался также метод факторного анализа (метод главных компонент). Задача анализа состояла в том, чтобы из восьми шкал КЖ получить минимальное число их комбинаций, которые включали бы большую часть изменчивости анализируемых данных. Иначе говоря, требовалось редуцировать число шкал, объединяя их в возможно малом количестве компонент. Чисто теоретически, могли выделяться максимум восемь компонент (число анализируемых шкал), что с предметной точки зрения являлось бы наихудшим результатом, поскольку это означало бы, что все шкалы независимы друг от друга, т.е. в структуре КЖ ликвидаторов отсутствует какая-либо системность. Минимальное же число выделенных компонент могло быть равно одному — наилучший вариант, указывающий, что все шкалы объединены в одном, едином компоненте здоровья.

На самом деле были выделены две компоненты. Это видно из графика так называемой «каменистой осыпи» (рис.4а), где из восьми возможных компонент только две имеют собственные значения, превышающие критический уровень 1,0. Как показывает расположение шкал КЖ на плоскости компонент 1 и 2 (рис. 4б), все шкалы по первому, наиболее мощному фактору (39,5 % изменчивости) объединены,

прессивные и ослабленные дети должны иметь повышенную чувствительность к токсическим и генотоксическим факторам обыденной жизни и окружающей среды. Вполне возможно, что именно это и обусловило выявленные в ряде исследований (см. выше табл. 1) геномные, хромосомные и цитологические нарушения у детей ликвидаторов. То есть, многие эффекты могли появиться уже *после* рождения, и они не имеют никакого отношения к наследственным генетическим эффектам облучения как таковым.

Но психогенный стресс — не единственный нерадикационный фактор, с которым сталкивались ликвидаторы. Имелся еще и химический стресс и некоторые бытовые воздействия. Все это могло отражаться на здоровье их потомства.

6. Наследственные эффекты нерадикационных факторов, которые могли воздействовать на ликвидаторов

6.1. Тяжелые металлы. Аварийный реактор на ЧАЭС инактивировали значительными массами свинца, так что этот элемент неизбежно присутствовал. Известны воздействия на ликвидаторов так называемых «горячих частиц» [196–199]. В их состав могли входить и тяжелые металлы, в частности, свинец, которым заглушали реактор. Возможен эффект и свободных соединений свинца как таковых.

При профессиональных воздействиях тяжелых металлов на отцов продемонстрированы генетические и хромосомные эффекты как для спермы [200–202], так и для потомства [200, 203, 204]. Это не кажется удивительным, поскольку воздействие металлов на частоту мутагенеза в различных локусах ДНК [205] и на частоту aberrаций хромосом [206] продемонстрировано отчетливо.

6.2. Бензин, выхлопные газы и горюче-смазочные материалы. Дети водителей, работников бензоколонок, автомастерских и аэродромов имеют повышенный риск лейкозов в течение первого года жизни. Это связывают с воздействием выхлопов, бензина и машинных масел [207–209].

Бензол входит в состав бензина и солярки (хотя и в разной концентрации для разных марок). Это фактор высокого репродуктивного риска. Например, обнаружена связь между выходом лейкозов у потомства и воздействием бензола перед зачатием на отцов (относительные риски в различных исследованиях составили 1,6–4,8) [210, 211]. Национальным институтом рака (США) суммировано, что у детей водителей грузовиков, механиков и других работников, имеющих дело с бензином, соляркой и моторными маслами, в шести исследованиях наблюдался повышенный риск лейкозов [209].

Несколько отойдя от основной темы, необходимо отметить парадоксальную ситуацию, связанную с игнорированием одного из самых распространенных лейкозогенных факторов обыденной жизни. Поиск чрезвычайно малых, а порой виртуальных рисков лейкозов и солидных раков у потомства при воздействии на родителей наималейших доз радиации [7, 212] проходит на фоне значительной экспозиции фактором, вызывающим аналогичные последствия. Бензин и выхлопы неизбежны в урбанизированной зоне, причем контакт с ними постоянно растет по интенсивности и длительности.

6.3. Растворители и другие органические соединения. Такие соединения при профессиональном воздействии на отцов могут иметь мутагенный и тератогенный эффект [213]. Перечень химических агентов, обладающих указанным эффектом, весьма обширен. Это и хлорвинил, и бензол, и хлоропрен и петролейный эфир, и этиленгликоль, и фенол, и стерол и множество других [206, 213, 214].

У ветеранов Вьетнамской войны, подвергавшихся воздействию газа Оранж, продемонстрирована повышенная частота дефектов у потомков [215].

6.4. Лекарственные препараты и наркотики. Продemonстрировано увеличение частоты анеуплоидности спермы после воздействия некоторых лекарственных препаратов, профессиональных агентов и факторов стиля жизни [144]. Наркотические соединения индуцируют окислительный стресс; это экспериментально продемонстрировано по крайней мере для перекисного окисления липидов [216]. Окислительный стресс, в свою очередь, вызывает повреждение ДНК и хромосомные изменения в сперме [103, 217]. В результате у детей наркоманов могут иметься различные нарушения, на которых мы здесь останавливаться не будем (тем более, что данная тема вполне пересекается с уже рассмотренными эффектами воздействия на потомство депрессий и психогенных стрессов у родителей — см. выше раздел 4). Скажем лишь, что у потомков наркоманов зарегистрированы скованность, тревожные синдромы и тому подобные нарушения [218].

6.5. Алкоголь. В последнее десятилетие алкогольная экспозиция отцов признана как бы не имеющей мутагенного эффекта, поскольку в экспериментах на клетках бактерий и млекопитающих этанол не проявил генотоксического мутагенного действия. В большинстве опытов *in vivo* не было и повышения частоты хромосомных нарушений¹⁰ (см. обзор [219]).

¹⁰ «There is clear evidence that ethanol is not a bacterial or mammalian cell mutagen but in vitro assays for chromosome aberration, although mostly negative, have generally not included exogenous metabo-

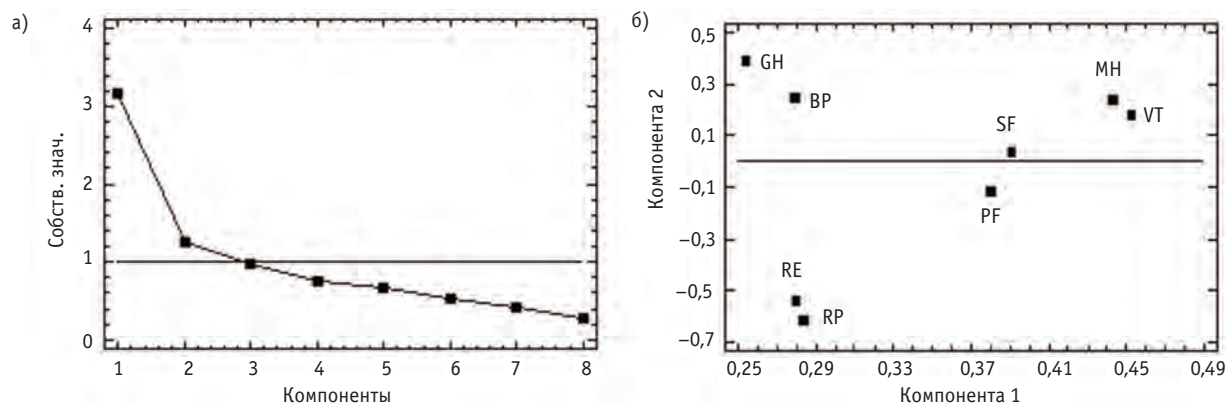


Рис. 4. Результаты факторного анализа КЖ ликвидаторов (метод главных компонент).

а) — график «каменистой осыпи». По оси абсцисс — номера компонент, по оси ординат — их собственные значения; горизонтальная линия — критический уровень выделения значимых компонент.

б) — график весовых коэффициентов шкал КЖ по выделенным компонентам

мических производств, контактирующие с высокотоксичными соединениями, чаще находились в состоянии дезадаптивного стресса, чем представители контрольной группы [192].

В [193] был исследован стресс у работниц химического производства г. Чапаевска (три группы с различным по интенсивности воздействием диоксида). Результаты тестирования полностью коррелировали с содержанием в плазме диоксида и уровнем аберраций хромосом в лимфоцитах. Максимальный уровень стресса был отмечен у женщин с профессиональной диоксиновой экспозицией.

Вписывающиеся в общую картину данные получены и для 140.000 эмигрантов в Израиль, которые ранее проживали на загрязненных после аварии на ЧАЭС территориях России, Украины и Белоруссии. Степень загрязнения тех территорий определяли по содержанию в теле ^{137}Cs . Обнаружено, что у тех, кто пребывал на действительно загрязненных территориях, имеются выраженные посттравматические стрессорные нарушения, причем их встречаемость была выше на сильно загрязненных территориях [194].

Две работы [193, 194], в которых продемонстрирована корреляция между степенью стресса и дозой экспозиции неблагоприятного фактора, позволяют объяснить с нерадиационных позиций результаты одного из российских исследований детей ликвидаторов [37–40]. В [37–40] были выявлены элементы дозовой зависимости (диапазоны до 50 мГр, от 50 до 100 мГр и от 100 до 250 мГр) для выхода ВПР, выкидышей, недоношенности и некоторых других макропоказателей. Но изученные группы с разными дозовыми диапазонами насчитывали всего сотни — максимум полторы тысячи потомков (вся суммарная когорта была представлена только 2126 детьми [40]). Как следует из положений мировой радиационной генетики и документов международных организаций (см. нашу предыдущую статью [1] и выше в разделе 1), при подобных дозах у людей невозможно обнаружить статистически значимые наследственные эффекты облучения, представленными мутациями в кодирующих генах, без использования когорт людей в десятки — сотни тысяч потомков. Поэтому считать, что выявленные в [37–40] изменения и нарушения обусловлены радиационным воздействием, не представляется возможным.

Отсюда можно предположить, что так называемые дозовые зависимости могли быть обусловлены нерадиационными факторами риска, в том числе различным уровнем психогенного стресса (у отцов и, затем, у матерей). Нельзя исключить, что более высокие дозовые диапазоны соответствовали и более длительной и кажущейся более опасной работе на ЧАЭС. Результатом был и более высокий уровень психоген-

ного стресса. Возможно, более длительная работа отцов-ликвидаторов усиливала тревоги их беременных жен относительно рождения «радиационных мутантов» и подсознательно делала рождение ребенка все более нежеланным. А нежеланные беременности, как было видно из предыдущего раздела, приводят к целому спектру физиологических, патологических и психологических нарушений у потомков.

Таким образом, можно ожидать, что на результатах российских исследований [37–40], в которых якобы выявлена «дозовая» зависимость, в значительной мере сказался эпидемиологический эффект мешающих, или «спутывающих» (confounding), факторов, в частности, стресса. Иной раз интенсивность воздействия такого фактора может быть аналогична изменениям дозы облучения. Примером является, в частности, ситуация с детскими раками в местечке Seascale близ ядерного центра Селлафилд (Великобритания). Только в этом месте было обнаружено учащение указанного показателя, причем выход имел некую зависимость от дозы, полученной отцами-работниками (но ничего подобного не было выявлено в соседних местечках, в которых тоже проживали работники ядерного центра) [7]. Последующие объединенные исследования привели, однако, к выводам об эффекте смещения популяции с приезжими (вирусные инфекции и т.д.), который, к тому же, имитировал радиационную дозовую зависимость. В сообщении COMARE-2002 отмечено следующее [7] (пункт 6.24):

«Связь между дозой и риском лейкозов и неходжкинских лимфом может быть обусловлена взаимодействием между уровнем дозы и уровнем смещения популяции... Например, высокие дозы могут коррелировать с высоким уровнем воздействия инфекционных агентов, причем и то, и другое может быть связано с длительностью работы в Селлафилде».

(“...the association between dose and risk of LNHL [leukemia and non-Hodgkin lymphomas] might be due to confounding between the level of dose and the level of population... For example, high doses might be correlated with high exposure to infectious agents and both might be related to length of employment at Sellafield”.)

Помимо рассмотренного инфекционного воздействия, психоэмоциональный стресс также может рассматриваться как «смешивающий» фактор, эффект которого способен взаимодействовать с эффектами других факторов. Как указывалось в сообщении НКДАР-2000 по комбинированному действию радиации и других агентов, исследуемые стрессоры могут давать аддитивные, синергичные и антагонистические эффекты ЦНС [195].

Изложенное приводит к важному заключению о том, что рожденные от родителей в состоянии психоэмоционального стресса и депрессии такие же де-

тогда как по второму, менее мощному (15,6 %), наблюдается разграничение шкал физического и психического здоровья. Примечательно, что показатель GH (шкала общего здоровья) объединился с показателями психического здоровья, свидетельствуя о том, что у ликвидаторов чувство общего здоровья ассоциируется преимущественно с состоянием их психо-социального благополучия.

Таким образом, результаты и корреляционного, и факторного анализов показали, что компоненты физического и психического здоровья ликвидаторов хотя в целом согласованы и объединены в едином комплексе общего здоровья, но в соответствии со своим функциональным содержанием расщеплены на две относительно независимых компоненты. Это означает, что представления о физическом и психическом благополучии у ликвидаторов в определенной степени являются самостоятельными компонентами, когда высокие значения самооценок физического здоровья не всегда сочетаются с такими же оценками психического благополучия и, наоборот, низкие уровни последнего не обязательно предполагают и низкий уровень физического здоровья. Для большинства изученных в работе ликвидаторов (51,4 %) было характерно именно такое восприятие своего физического и психического здоровья.

Зависимость КЖ ликвидаторов от факторов, связанных с их работой в аварийной зоне, и от некоторых демографических показателей. В настоящее время признанным является положение о дозовой зависимости ответной реакции организма на облучение, согласно которому малые дозы радиации, в отличие от высоких, лишь предрасполагают к развитию различных заболеваний. Как указывают многие авторы, в этих случаях клинические проявления патологии, как правило, носят вероятностный характер и во многом зависят от психосоматических особенностей пострадавшего. Согласно А.К. Гуськовой [27], в диапазоне реальных доз облучения ликвидаторов корреляция между изменениями состояния нервной системы и дозой облучения не выявляется. Исследования особенностей психического статуса ликвидаторов также не выявляют связи обнаруженных нарушений ни с дозовой нагрузкой, ни со временем их пребывания на ЧАЭС. Парадокс состоит в том, что, основываясь только на дозозависимых эффектах радиации, можно было бы предположить отсутствие значимых патологических изменений в состоянии здоровья ликвидаторов, в то время как большинство исследователей отмечают большую частоту и тяжесть клинических синдромов у ликвидаторов по сравнению с местным населением.

Для оценки степени обусловленности КЖ ликвидаторов факторами, связанными с их работой в аварийной зоне (дозой и продолжительностью облучения), а также с некоторыми демографическими показателями (возрастом и местом жительства — в городе, селе), определялись коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между оценками КЖ и указанными показателями, названными нами потенциальными детерминантами КЖ. Для полноты анализа в состав последних включали также данные об инвалидности ликвидаторов и количестве установленных в послеаварийный период диагнозов. Полученные результаты показали, что все коэффициенты имеют весьма низкие значения, свидетельствующие об отсутствии значимых связей между показателями ($|R| < 0,3$). Эти данные хорошо согласуются с доминирующим в настоящее время представлением о том, что состояние здоровья ликвидаторов имеет многофакторную, в первую очередь, социально-бытовую детерминированность, хотя свою негативную роль в качестве запускающего фактора, несомненно, сыграла работа в аварийной зоне. Такая постановка вопроса уже свидетельствует о том, что ожидать высокие уровни коррелированности состояния здоровья ликвидаторов с отдельными факторами биосоциальной среды, какими бы важными они ни были, вряд ли правомерно. Очевидно, что для понимания особенностей «многофакторного здоровья» требуется такой же анализ результатов исследований с учетом комплексных взаимоотношений факторов.

Ниже рассматриваются результаты корреляционного анализа данных с использованием коэффициента согласия (конкордации) Кендалла как показателя комплексной связи (согласованности изменений) переменных внутри комплексов. Отметим, что коэффициенты согласия (I) между такими показателями, как доза, год, период облучения, инвалидность, количество диагнозов, оказались очень высокими. Совместное их включение в состав анализируемых комплексов привело бы к искусственному повышению уровня вычисляемых коэффициентов. Поэтому при анализе в состав комплексов включали либо только один из указанных показателей, либо те их сочетания, которые имели низкие значения коэффициентов согласия ($I < 0,2$). Полученные данные, отражающие уровни соответствия показателей КЖ ликвидаторов и их потенциальных детерминантов, представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 дают основание для нескольких выводов: 1) уровни согласованности показателей шкал КЖ внутри блоков физического и психического здоровья (ФЗ и ПЗ, даны в первом столбце таблицы в скобках) характеризуются весьма низкими значениями, что подтверждает указанные выше дан-

Таблица 3

Значения коэффициентов согласия Кендалла между показателями КЖ и их потенциальными детерминантами у ликвидаторов

Показатели КЖ	Возраст	Инвалидность	Доза облучения	Период облучения	Количество диагнозов	Инвалидность, количество диагнозов	Инвалидность, количество диагнозов, период облучения
ФЗ+ПЗ	(0,18)	0,41	0,43	0,37	0,42	0,43	0,58
ФЗ	(0,14)	0,54	0,57	0,48	0,55	0,57	0,73
ПЗ	(0,25)	0,60	0,62	0,53	0,61	0,62	0,76

Примечание: ФЗ, ПЗ — шкалы блоков физического и психического здоровья соответственно. В скобках первого столбца — значения коэффициентов согласия внутри соответствующих блоков показателей КЖ

ные о высоком уровне вариабельности самооценок ликвидаторов; 2) коэффициенты согласия, в отличие от коэффициентов парных корреляций, имеют довольно высокие значения, что свидетельствует о комплексном характере влияния факторов на организм; 3) согласованность показателей психосоциального благополучия с потенциальными детерминантами КЖ по сравнению с показателями физического здоровья более выражена, что соответствует представлениям о ведущей роли психосоциальных факторов в детерминации КЖ ликвидаторов.

Таким образом, полученные данные показали, что отсутствие значимых корреляций показателей КЖ ликвидаторов с отдельно взятыми факторами еще не является доказательством незначительности последних. Об этом свидетельствуют высокие уровни согласованности изменений тех же показателей и факторов в составе различных комплексов. Воздействие факторов на организм, в том числе и у ликвидаторов, скорее всего, происходит путем комлементарных взаимодействий, модулированных психосоматическими ресурсами организма, что и приводит к развитию тех или иных патологий.

КЖ ликвидаторов и медицинские показатели состояния их здоровья. Данные, полученные с помощью опросника SF-36, как и результаты любых дру-

гих психологических или социальных опросов, являются субъективными. Поэтому проблема объективизации таких данных, если это возможно принципиально, является весьма важной. В случае оценок КЖ такая возможность существует — это сопоставление показателей КЖ с медицинскими показателями состояния здоровья респондентов. Ниже приводятся результаты анализов, целью которых являлась оценка уровня обусловленности КЖ ликвидаторов показателями состояния их здоровья.

В табл. 4 представлены данные о процентном составе ведущих и сопутствующих патологий у опрошенной группы ликвидаторов. Как видно из таблицы, в качестве основных наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой (у 42,3 % ликвидаторов), нервной (19,8 %) и костно-мышечной (8,1 %) систем. Вместе с сопутствующими патологиями наиболее частыми являются патологии СС — 45,9 %, мочеполовой — 27,0 %, нервной — 25,2 % и дыхательной— 18,0 % систем. В обоих случаях заметно лидирующее положение сердечно-сосудистых заболеваний. Отметим, что и по составу, и по распространенности заболеваний как рассматриваемая в работе выборка, так и армянский контингент ликвидаторов в целом практически не отличаются от ликвидаторов из других регионов СНГ [16—19].

Таблица 4

Выраженность ведущей и сопутствующих патологий у опрошенной группы ликвидаторов

Патология	СС	Н	КМ	Р	Эндокр.	Пищ.	МП	ЛОР	Другие
Ведущая	42,3	19,8	8,1	8,1	7,2	6,3	1,8	1,8	3,6
Сопутствующая	3,6	5,4	6,3	9,9	0,0	9,0	25,2	3,6	2,7
Вместе	45,9	25,2	14,4	18,0	7,2	15,3	27,0	5,4	6,3

Примечание: Количество патологий дано в процентах от общего числа опрошенных. Ведущая, сопутствующая — 1-ая и 2-ая по тяжести патологии. Системы: СС — сердечно-сосудистая, Н — нервная, КМ — костно-мышечная, Р — респираторная, Эндокр. — эндокринная, Пищ. — пищеварительная, МП — мочеполовая, ЛОР — ЛОР-органы, другие — другие системы

пищеварительного тракта, врожденная аномалия мозлистого тела (при сохранении, понятно, регистрации и визуальных форм) [28—30]. Это свидетельствует о более высоком уровне медицинского обслуживания данной популяции и еще раз подтверждает положение об особой важности формирования правильных групп (семей) сравнения при изучении детей ликвидаторов.

Можно предположить, что сходный эффект скрининга мог быть вполне актуальным и для многих исследований потомков ликвидаторов другими авто-рами (см. выше табл. 4).

В результате А.П. Бирюковым и М.Х. Габидулиной с соавторами [28—30] еще к 2001 г. был сделан вывод о многокомпонентном действии неблагоприятных факторов на организм детей ликвидаторов. Указывалось, что, хотя «ряд метаболических расстройств не позволяет исключить участия радиационного фактора, тем не менее, учитывая многофакторность неблагоприятного влияния последствий аварии на ЧАЭС на растущий организм, трактовка выявленных изменений не может быть однозначной. Несомненную роль в возникновении последствий сыграли стрессовый фактор, деформация рационов питания, введение ограничений режима и множество других причин, связанных не с дозой излучения, полученной родителями при ликвидации аварии, а с их социально-экономической несостоятельностью в нынешнем обществе» [30].

В табл. 3 выше были приведены похожие данные: у детей в нищих семьях Приаралья обнаруживалось увеличение уровня ряда дезадаптивных геномных и цитологических нарушений (работа 2004 г.) [109]. Таким образом, выводы А.П. Бирюкова и М.Х. Габидулиной с соавторами [28—30] о комплексных и, вероятно, преимущественно нерадиационных причинах повышения заболеваемости у детей ликвидаторов подтвердились и на молекулярно-клеточном уровне.

4.3. Нарушения и патологии у детей, беременность которыми была нежеланна. Подкреплением положения о влиянии психоэмоционального стресса родителей на психологический и психопатологический статус потомства служат необычные исследования детей, беременность которыми была нежеланна («стресс от нежеланной беременности»). В отечественной работе [181], которая называется «Психосоматические заболеваний детей от желанной и нежеланной беременности», приводятся факты нарушений и расстройств (даже физиологических) у нежеланных детей. Проблемы со здоровьем у подобных детей с достижением зрелости не прекращаются.

Данные [181] подтверждаются работами зарубежных авторов. Продемонстрировано увеличение частоты синдрома Дауна (с сопутствующими трисомия-

ми, моносомиями и анеуплоидией) у детей, беременность которыми была неожиданна и нежеланна [182].

У нежеланных детей обнаруживаются, помимо психологических проблем, и различные соматические (психосоматические) расстройства. Среди них пренатальная дистрофия при рождении, высокая частота респираторных заболеваний, бронхиты, пневмония, энурез, нейродермит, язвы желудка [183—190].

В условиях тревожности и радиофобии в семьях ликвидаторов в конце 1980-х — начале 1990-х гг., при навешенных научно-фантастическими источниками и СМИ ожиданиями «радиационных мутантов»⁹, вполне может вставать вопрос о тех сомнениях, которые наверняка имели место у жен ликвидаторов по поводу того, целесообразно ли оставлять беременность. Даже если прерывания беременности сделано не было, в свете материала настоящего подраздела видна определенная вероятность прискорбных последствий.

Рожденные ослабленными дети, к тому же, могут быть значительно чувствительнее к различным неблагоприятным воздействиям, как токсическим, так и к генотоксическим.

5. Чувствительность к неблагоприятным факторам при стрессах психогенной природы

Психоэмоциональный стресс повышает чувствительность к мутагенным факторам как химической [117, 191], так и физической [117] природы. Показано, что при хроническом психогенном стрессе в клетках людей повышается чувствительность к индукции повреждений ДНК, в то время как способность к их репарации снижена (исследования на лимфоцитах, сенсibilизированных облучением или перекисью водорода *in vitro*) [117].

В опытах на крысах длительный психоэмоциональный стресс по мутагенному воздействию был сравним с таким соединением, как цитостатик циклофосфамид. При этом стресс усиливал мутагенное действие циклофосфамида [92].

В условиях внешних токсических воздействий может наблюдаться взаимовлияние стресса и неблагоприятного фактора, которое, по фатальному замкнутому кругу, будет усиливать повреждающие последствия. К примеру, обнаружено, что рабочие хи-

⁹ Впрочем, не только научной фантастикой и СМИ. Можно вспомнить, к примеру, «поросят с арбузными глазами» от академика НАН Украины Д.М. Гродзинского («Экологическая правда», 2002. <http://www.bluesbag6.narod.ru/index53.html>). Рассказы про возможность народить «радиационных мутантов» можно было услышать в то время и от врачей женских консультаций (как, впрочем, можно услышать там и ныне, о чем однозначно свидетельствует в частности материал табл. 1 выше).

Таблица 6

Нарушения и патологии у потомков родителей, пребывавших в состоянии стресса

Характеристика родителей	Эффект у потомства	Год(ы) публикации	Ссылки
Самки крыс с психогенной травмой	Изменение поведения, двигательные нарушения	2005	[151, 152]
Пrenатальный стресс самок крыс (ограничение подвижности)	Окислительные повреждения ДНК митохондрий в гиппокампе	2009	[153]
Депрессия у отцов	Сниженная познавательная способность; конфликтность	1991; 2004	[154, 155]
Асоциальное поведение отцов	Депрессия и патологии поведения (comorbid conduct problems)	2007	[156]
Эмоциональность, психоэмоциональный стресс и психопатология отцов	Депрессии	2002	[157]
Тревожный стресс у отцов и матерей	Тревожный стресс у потомства	2001	[158]
Депрессивные родители, психогенные семейные стрессы	Нарушение психосоциальных функций	2004	[159]
	Физические нарушения, стресс и суициды в юности, повышенный риск психического нездоровья в раннем зрелом возрасте	2005	[160]
	Психопатологии	2006	[161]
Психоэмоциональный и неадаптивный стресс в нищих семьях	Замедление развития и высокая заболеваемость; повышенная чувствительность генома к неблагоприятным воздействиям	2004	[109]
Депрессия у матерей	Трудности в общении; снижение социальной и эмоциональной компетентности	1993	[162]
	Поведенческие проблемы и снижение обучаемости	2000	[163]
	Психические нарушения и алкоголизм, комплекс вины, трудность обучения и межличностные конфликты	1997–2001	[164–166]
	Депрессии	2002	[157]
	Дезадаптация	2003	[167]
	Даже при краткосрочной депрессии матерей имелись эффекты. В два раза чаще развивалась депрессия к 15 годам; хронические трудности в общении; повышенная реактивность к социальным трудностям	2003	[168, 169]
	Отставание в учебе вплоть до непоступления в высшую школу	2003	[170]
	Депрессия	2004	[171, 172]
	Депрессия и патологии поведения (comorbid conduct problems).	2007	[156]
Психоэмоциональный стресс матерей	Перинатальный риск нарушения развития ребенка и невынашивания	2004; 2006	[173, 174]
Депрессия во время беременности	Аффективные нарушения и чувствительность к ментальным патологиям	2004	[175]
Эмоциональный стресс при беременности	Ухудшение развития мозга у плода, поведенческие и ментальные, нарушения; повышенная раздражительность у потомства	2002–2004	[176–178]
Ранняя неблагоприятная психоэмоциональная обстановка в семье, в том числе перинатальный стресс матерей	Развитие тревог и депрессий в юности	2005	[179]
Психологический стресс, обуславливающий нездоровое поведение женщин (курение, алкоголь, наркотики и пр.)	Слабый прирост веса новорожденных	1997	[180]

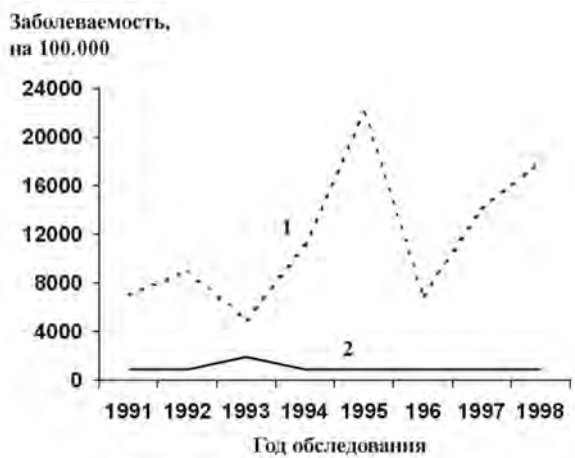


Рис. 1. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения у детей ликвидаторов из неблагополучной (1) и благополучной (2) семейных групп [28–30]

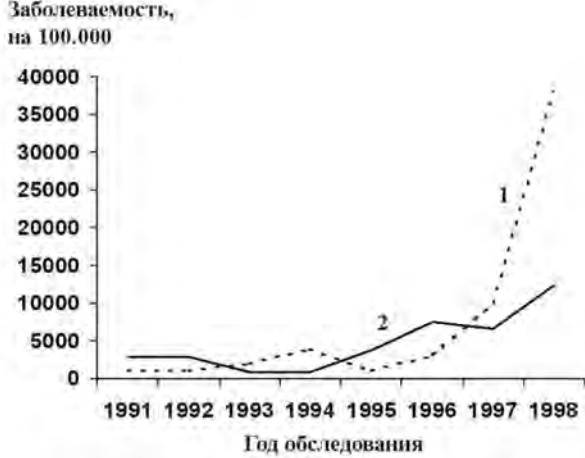


Рис. 2. Динамика заболеваемости болезнями органов пищеварения у детей ликвидаторов из неблагополучной (1) и благополучной (2) семейных групп [28–30]

Таблица 5

Значения коэффициентов согласия Кендалла между комплексами показателей КЖ ликвидаторов и клинико-лабораторных показателей состояния их здоровья

Показатели КЖ		Анализы крови (0,42; <i>n</i> = 8)	Показатели CCC (0,17; <i>n</i> = 5)	Показатели PC (0,22; <i>n</i> = 3)	Показатели HC (0,16; <i>n</i> = 2)
ФЗ+ПЗ	(0,18; <i>n</i> = 8)	0,71 (<i>n</i> = 16)	0,80 (<i>n</i> = 13)	0,67 (<i>n</i> = 11)	0,60 (<i>n</i> = 10)
ФЗ	(0,14; <i>n</i> = 4)	0,72 (<i>n</i> = 12)	0,87 (<i>n</i> = 9)	0,76 (<i>n</i> = 7)	0,74 (<i>n</i> = 6)
ПЗ	(0,25; <i>n</i> = 4)	0,72 (<i>n</i> = 12)	0,89 (<i>n</i> = 9)	0,80 (<i>n</i> = 7)	0,80 (<i>n</i> = 6)

Примечание: ФЗ, ПЗ — шкалы блоков физического и психического здоровья SF-36 соответственно, *n* — количество показателей в комплексах (составы даны в тексте), остальные обозначения — как в табл.4

В табл. 5 показаны коэффициенты согласия Кендалла для комплексов, состоящих из показателей КЖ и данных клинико-лабораторных исследований состояния здоровья ликвидаторов. Чтобы избежать искусственного увеличения коэффициентов корреляций за счет очевидных связей, обрабатывались только те клинико-лабораторные показатели, которые имели наименьший уровень коррелированности. В итоге, анализировались: 1) «Анализы крови» — количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание холестерина, глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубина свободного, СОЭ; 2) «Показатели сердечно-сосудистой системы» — аритмии, нарушения питания миокарда, гипертрофии предсердий и желудочков, сердечная недостаточность; 3) «Показатели респираторной системы» — жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха, индекс Тифно; 4) «Показатели HC» — данные доплерографии мозговых сосудов и эхоэнцефалографии. Нечисловые показатели (диагнозы) были представлены альтернативной шкалой рангов 0, 1 (отсутствие, присутствие).

Из представленных в табл. 5 данных видно, что объединение субкомплексов показателей КЖ с данными клинико-лабораторных исследований приводит к заметному увеличению коэффициентов согласия ($W = 0,60 \div 0,87$). Если бы внутрикомплексные связи были случайными, то увеличение числа компонент, наоборот, должно было сопровождаться уменьшением этих коэффициентов. Обратный же эффект свидетельствует о том, что показатели КЖ координированы с клинико-лабораторными показателями, хотя очевидно, что эти связи не носят характер непосредственных каузальных взаимоотношений. Одним из наиболее вероятных кандидатов промежуточного звена являются патологии различных органов и систем, имеющие, с одной стороны, очевидные связи с клинико-лабораторными показателями, а с другой — с уровнем КЖ. Этот вывод подтвердился и методом регрессионного анализа (рис. 5). Как видно из рисунка, представляющего скатергграмму линейной регрессионной зависимости показателей сум-

марного физического и психического здоровья ликвидаторов от количества установленных у них диагнозов, с увеличением числа последних уровни PCS и MCS уменьшаются, причем зависимость оценок психического здоровья от числа диагнозов носит более выраженный характер. Несмотря на непосредственную связь большинства диагнозов с физическим здоровьем ликвидаторов, в сознании последних заболевания в большей степени ассоциируются с факторами их психосоциального благополучия.

Таким образом, совместный анализ показателей КЖ ликвидаторов и клинико-лабораторных показателей их здоровья, выполненный методами корреляционного и регрессионного анализов показал, что КЖ ликвидаторов достаточно тесно коррелирует с медицинскими показателями состояния их здоровья. Взаимоотношения носят комплексный характер. Наличие же патологий отражается не только на физическом самочувствии ликвидаторов, но и на восприятии ими состояния своего психосоциального благополучия.

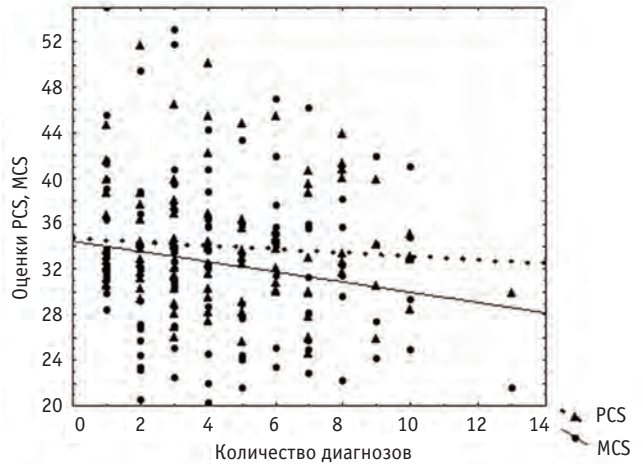


Рис. 5. Скатергграмма регрессионной зависимости показателей суммарного физического (PCS) и психического (MCS) здоровья ликвидаторов от количества установленных у них диагнозов. Точки соответствуют оценкам отдельных ликвидаторов, линии — трендам линейных регрессий

Выводы

1. По всем показателям КЖ ликвидаторы аварии значительно уступают здоровым лицам. У них ухудшено не только физическое здоровье с негативизацией его субъективного восприятия, но деформировано и чувство психосоциального благополучия.
2. Выявлена коррелированность КЖ ликвидаторов как с факторами, связанными с работой в аварийной зоне ЧАЭС, так и с медицинскими показателями состояния их здоровья. Эти взаимоотношения носят комплексный характер.
3. Показатели КЖ ликвидаторов в значительной степени детерминированы состоянием их физического и психического здоровья. В общем восприятии КЖ ведущую роль у ликвидаторов играют факторы психосоциального благополучия.
4. Хотя в целом чувства физического и психического благополучия у ликвидаторов согласованы в едином комплексе общего здоровья, но в соответствии со своим функциональным содержанием они расщеплены на две относительно независимых компоненты. У многих ликвидаторов сравнительно высокие оценки физического здоровья не сочетаются с такими же оценками психического благополучия, и наоборот, низкие уровни последнего не обязательно предполагают и низкий уровень физического здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проблема качества жизни в современной медицине. // <http://fobio.do.am/blog/problema-kachestva-zhizni-v-sovremennoj-medicine/2010-05-10-3>.
2. *Шаврикова Е.П.* Специфика измерения качества жизни в различных социокультурных средах. Дисс. канд. социол. наук. — М., 2006, 144 с.
3. *Elkinton J.R.* Medicine and the quality of life. // Ann. Intern. Med., 1966, **64**, P. 711–714.
4. *Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.A., Gandek M.S.* SF-36 health survey. Manual and Interpretation Guide. — Boston, MA: New England Medical Center. The Health Institute, 1993.
5. *Jenkinson C., Coulter A., Wright L.* Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. // Brit. Med. J., 1993, **306**, P. 1437–1440.
6. *Ware J.E. Jr., Kristin K.S., Kosinski M. et al.* SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. — Boston, Massachusetts: Nimrod Press, 1993.
7. U.S. Population Norms. // <http://www.sf-36.org/research/sf98norms.pdf>.
8. *Амирджанова В.Н. Горячев Д.В., Коришунов Н.И и соавт.* Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового

исследования качества жизни «МИРАЖ»). // Научно-практическая ревматология, 2008, № 1, С. 36–48.

9. *Бримкулов Н.Н., Абдуллина А.А.* Исследование качества жизни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Вестник КРСУ, 2002, № 1. С. 51–54.
10. *Теплякова О.В., Соколова И.В., Соколова Л.А.* Исследование качества жизни у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата. // Научно-практическая ревматология, 2006, № 2, С. 115.
11. *Теплякова О.В.* Исследование качества жизни ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде. // WWW.Medline.ru. Том 8. Медицинская психология. 2007, С. 161–168.
12. *Теплякова О.В., Чернов В.И., Лишманов Ю.Б.* Исследование КЖ ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде и влияния суставного синдрома на основные составляющие их жизнедеятельности. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, № 5, С. 19–1125.
13. *Теплякова О.В.* Исследование КЖ ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде и влияние заболеваний опорно-двигательного аппарата на отдельные составляющие жизнедеятельности пациентов. // Уральский мед. журнал. 2009, № 4, С. 114–121.
14. *Севостьянова С.Н., Корж Д.А.* Качество жизни и особенности психоэмоционального статуса у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // Тезисы научной конференции «Актуальные вопросы медицинской науки и здравоохранения». <http://abstractsio-ta.com>.
15. *Абрамов А.В.* Качество жизни и особенности социального функционирования участников ЛПА на ЧАЭС, работающих в системе ОВД. // Ж. психиатрии и мед. психол., 2004, №2 (12), С. 102–107.
16. *Оганесян Н.М.* Радиационные аварии. — Ереван, Изд-во «Наапет», 2004, 130 с.
17. *Оганесян Н.М., Петросян Ш.М., Мириджанян М.И. и соавт.* К 20-летию аварии на Чернобыльской АЭС. Медицинские последствия в Армении. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2006, **46**, № 3, С. 341–347.
18. *Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Мириджанян М.И. и соавт.* Влияние радиационных и нерадиационных факторов риска на развитие отдаленных медицинских последствий Чернобыльской аварии (по данным Армении). // Вестник Акад. медикотехн. наук РФ, 2009, № 1(2), С. 57–61.
19. *Оганесян Н.М., Давидян Н.Р., Геворкян Э.Г. и соавт.* Отдаленные медицинские последствия ава-

рий при радиационно-эпидемиологических исследованиях генетических последствий облучения.

Наконец, наиболее важным для здоровья будущего потомства является состояние здоровья матери как в период беременности, так и до него. Тем не менее, подавляющее число авторов не упоминает в своих публикациях о проведении анализа заболеваемости матерей в семьях ликвидаторов.

4.2. Нарушения и патологии у детей, родители которых пребывали в состоянии стресса и депрессии. В свете сказанного выше не кажется удивительным, что результаты стресса как одного из родителей, так и обоих отражаются на состоянии физического и психического здоровья их потомков. Причем отражаются, даже если стресс имел место перед зачатием. В докладе Министерства здравоохранения провинции Онтарио (Канада) [150] представлены материалы о возможных последствиях для потомства стресса женщин *перед зачатием*. Включены данные о стрессах различной природы, причем психоэмоциональный и психический стресс матерей перед зачатием, а также стиль их жизни играют, согласно данным Министерства здравоохранения Онтарио [150], отнюдь не последнюю роль.

В табл. 6 представлены сведения о потомках родителей, находившихся в состоянии стресса. Исходя из доступных источников, не всегда можно разделить исследования, где учитывался отдельно стресс родителей к моменту зачатия, во время беременности и после нее. Поэтому сведения представлены в единой условной совокупности. Следует заметить, однако, что применительно к семьям ликвидаторов можно ожидать все три типа психогенного стресса, причем, опять-таки, в совокупности.

Как видно из табл. 6, психосоматические и даже физиологические последствия для потомства от стресса родителей и общесемейных психоэмоциональных ситуаций зарегистрированы множеством зарубежных авторов. Депрессивные или находящиеся в психоэмоциональном стрессе мать, отец или же оба — это значительная склонность к депрессивному и даже психопатологическому типу у их будущего ребенка. Это склонность к ментальным нарушениям, к меньшей успеваемости в учебе и к худшей социальной адаптации.

Что же касается генетических и цитогенетических нарушений у потомства стрессированных родителей, то показано, что стресс во время беременности способен приводить к повреждениям ДНК у потомков в опытах на лабораторных животных [153] (см. табл. 6; вторая строка). Эти данные наверняка можно беспристрастно дополнять, поскольку зигота, зародыш и плод чрезвычайно чувствительны ко

всем неблагоприятным воздействиям и отвечают нарушениями в геномном и хромосомном аппарате даже на малейшие из них [2–11].

Влияние психоэмоционального стресса на зародыш и плод в значительной степени опосредуется гормональным путем [85], который приводит в том числе к накоплению активных форм кислорода и к окислительному стрессу, заканчивающемуся выраженными генотоксическими последствиями, включая хромосомные аномалии (см. выше подраздел 3.1).

К рассматриваемым факторам примыкает влияние социальных проблем. В исследовании одного из нас с соавторами [28–30] изучались дети ликвидаторов Башкирии. Было обнаружено превышение заболеваемости системы крови и кровообращения по сравнению со стандартизированными российскими показателями. Но наиболее важным кажется то, что выявились неблагоприятные тенденции среди социально неблагополучных семей ликвидаторов. На рис. 1 и 2 представлена, соответственно, динамика детской заболеваемости по системам кровообращения и пищеварения в двух социальных группах. Отчетливо видно, что неблагоприятные социальные условия (при которых, понятно, более вероятен и психоэмоциональный стресс) приводят к значительному росту заболеваемости. Сходная картина была выявлена и для болезней дыхательных путей. Авторы [28–30] делают вывод, что практически все случаи заболеваний указанных классов были связаны в том числе с нарушением питания, которое, в свою очередь, обусловлено социальным неблагополучием.

При изучении заболеваемости психическими расстройствами и поведенческими аномалиями на выбранных группах было продемонстрировано абсолютное различие трендов. Так, в социально благополучных семьях заболеваемость находилась на одинаковом уровне большую часть периода наблюдения, тогда как для социально неблагополучных семей был характерен рост числа случаев заболеваний, особенно выраженный в 1997–1998 гг. (предкризис и финансовый кризис) [28–30].

Для частоты ВПР был отмечен эффект скрининга. Парадоксальный, на первый взгляд, феномен большей частоты ВПР у детей в благополучных семьях получил свое объяснение при конкретизации типов аномалий. Было установлено, что в группе социального неблагополучия преобладали так называемые визуальные формы заболеваний, т.е. патологии, которые могли быть обнаружены простым врачебным осмотром (врожденная плоская стопа, гипоспадия и пр.). Напротив, среди детей из социально благополучных семей лидирующее место в структуре ВПР занимали инструментальные формы: дефект перегородки сердца, пороки развития верхней части

Понятно, что материалы, включенные в табл. 5, можно дополнить, но суть ясна: исследования когорт детей ликвидаторов без учета характеристик их матерей не представляются полностью адекватными. Однако нет уверенности, что в соответствующих работах по детям ликвидаторов из России, Украины и Белоруссии (см. выше раздел 2 и табл. 1) были изучены характеристики и их матерей для формирования корректных групп сравнения.

Есть еще один момент. Помимо указанных физиологических и патологических материнских факторов, на частоте рождения детей с нарушениями, дефектами и заболеваниями отражаются и внешние воздействия на их матерей (как до беременности, так и во время нее). В обширном критическом обзоре авторов из Сингапура [148] (доступен в Интернете) представлены данные о потомстве матерей, имевших дело с различными агентами вследствие бытовой и профессиональной деятельности. Налицо выраженные эффекты у детей после воздействий на их матерей. Имеются многократные (вплоть до 8–13 раз) превышения рисков рождения потомства с серьезными ВПР и прочими аномалиями, если у матерей имели место следующие факторы⁸:

- работа медсестрой (перед зачатием);
- работа врачом различного профиля;
- работа зубным врачом;

⁸ Авторы обзора [148], впрочем, критически подходят к результатам ряда исследований и указывают на пока еще неполноту подобных данных.

- работа лаборантом (контакт с растворителями);
- работа уборщицей и вообще контакт с моющими средствами и сухими очистителями;
- контакт с лаками и красками;
- воздействие электромагнитного излучения;
- сервисная деятельность (канцелярия, офис и пр.);
- воздействие текстильных красителей;
- сельскохозяйственные работы (пестициды и пр.);
- работа на производстве химикатов.

Исходя из данного перечня, можно выделить некоторые факторы, с которыми человек обязательно сталкивается в быту, тем более в урбанизированных зонах. Это и моющие средства, и электромагнитное излучение, и лаки (в том числе для ногтей) и пр. Данный факт заставляет еще раз обратить внимание на корректное составление семейных когорт сравнения применительно к поиску эффектов у детей отцов-ликвидаторов. В подобных случаях необходим учет характеристик не только отцов, но и матерей.

Иными словами, корректно изучать наследственные эффекты можно только комплексно, на уровне цельных семей. В [149] была продемонстрирована корреляция между уровнем цитогенетических повреждений среди членов одной семьи, даже между отцами и матерями (это к вопросу о продекларированной в ряде российских работ корреляции между цитогенетическими повреждениями у отцов-ликвидаторов и у их детей [31–36]). Данный факт однозначно указывает на эффекты окружающей среды, единообразного питания и т.п., и еще раз подтверждает необходимость комплексного изучения всех членов се-

рии на ЧАЭС в Армении. Оценка качества жизни и ускоренного биологического старения ликвидаторов. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2011, **51**, № 1, С. 91–100.

20. *Геворкян Э.Г.* Компьютерная версия опросника «Качества жизни» SF-36 с базой данных результатов опросов и кастомизированной информации об опрошенных. // Материалы конф., посвящ. 25-летию аварии на ЧАЭС. Ереван, 2011, С. 80–85.
21. *Bjorner J.B., Kosinski M., Ware J.E.* Calibration of an item pool for assessing the burden of headaches: An application of item response theory to the Headache Impact Test (HIT TM). // Quality Life Res., 2003, No. 12, P. 913–933.
22. SF-36® PCS, MCS and NBS Calculator. // <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.
23. *Лакин Г.Ф.* Биометрия, 4-е изд. — М.: Высш. школа, 1990, 352 с.

24. *Абрамов В.А.* Психические расстройства у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (клинические, психологические и психосоциальные аспекты). Сообщение 1. // Ж. психиатрии и мед. психол., 2001, №1 (8), С. 3–17.

25. *Талалаева Г.В.* Время, радиация и техногенез: биологические ритмы у жителей промышленных территорий. — Екатеринбург: Изд-во УрГУ, 2005, 206 с.

26. *Дикая Л.Г., Махнач А.В.* Отношение человека к неблагоприятным жизненным событиям и факторы его формирования. // Психол. ж., 1996, № 3, С. 137–148.

27. *Гуськова А.К.* Основные источники психологической напряженности и реакции различных групп лиц, вовлеченных в радиационную аварию, меры их коррекции. // Тез. докл. V Межд. научн. конф. «Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф», Минск, 1998, С. 72.

Поступила: 22.11.2011

Принята к публикации: 17.02.2012

Таблица 5

Геномные и хромосомные нарушения у детей в зависимости от различных характеристик их матерей

Материнский фактор	Эффект у потомства	Год(ы) публикации	Ссылки
Увеличение возраста	Болезнь Дауна	1981	[138]
	Дефекты нервной системы, врожденные катаракты, врожденные вывихи и болезнь Дауна*	1995	[139]
	Трисомия	1996	[140]
	Меланомы и лейкозы: 30 %-й избыток у матерей в возрасте более 40 лет против менее 20 лет. Повышена частота рака нервной системы	1999	[141, 142]
	Анеуплоидия яйцеклетки и анеуплоидия у потомства	2002; 2007	[143, 144]
Отложенная (поздняя) беременность	Увеличение частоты aberrаций хромосом, умственных и физических нарушений	2007	[145]
Аутоиммунные патологии	Анеуплоидия	2002	[146]
Аутоиммунные тиреоидиты	Увеличенный риск рождения детей с болезнями Дауна и Турнера	2001	[147]
Диабет беременности	Двукратное увеличение частоты aberrаций хромосом (преимущественно в половых хромосомах)	2002	[146]

Примечание:

* Показатели зависели от возраста как матерей, так и отцов

З.П. Михина, В.А. Горбунова, С.И. Ткачев, Е.Г. Родникова, Т.В. Юрьева, А.А. Коломейцева, Д.С. Рзаев

СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Z.P. Mikhina, V.A. Gorbunova, S.I. Tkachev, E.G. Rodnikova, T.V. Ureva, A.A. Kolomeytceva, D.S. Rzayev

Novel Chemoradiotherapy Regimens for the Treatment of NSCLC Patients

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить токсичность, непосредственный эффект и общую выживаемость (ОВ) при химиолучевой терапии больных с неоперабельной и нерезектабельной стадией (IIB – III) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Материал и методы: Изучены результаты лечения 81 пациента с неоперабельным/ нерезектабельным НМРЛ, которым проведено химиолучевое лечение (ХЛТ). Химиотерапия на фоне лучевой терапии (ЛТ) проводилась в еженедельном режиме по трем схемам: гемзар в комбинации с цисплатином получили 27, доцетаксел с цисплатином – 26, паклитаксел с карбоплатином – 28 больных.

Одновременно проводилась лучевая терапия с использованием трех режимов фракционирования дозы: стандартный режим (2–2,5 Гр), длительность лечения 6–6,5 недель – 30 больных; динамическое гиперфракционирование (1,2–1,35 Гр по 2–3 раза в день), длительность 4,5–5 недель – 36 больных; гиперфракционирование (1,5 Гр по 2 раза в день) – 15 больных.

Результаты: Гематологическая токсичность явилась причиной изменения режима химиотерапии у 25 пациентов, у 12 из них уменьшено количество введений, у 13 увеличен срок между введениями с двух дней до недели. Нарушения запланированной ЛТ имели 28 больных из 81 (34,6 %), у 22 из них были вынужденные перерывы от 5 до 49 дней (медиана 8 сут.), у шести больных уменьшена СОД в пределах 38–56 Гр (медиана 44 Гр), у одного облучение прекращено на дозе 18 Гр. У 76 (93,8 %) больных в процессе ХЛТ возник эзофагит, но только у 9 пациентов был сделан перерыв в лечении. Оценка местного эффекта в группе проведена у 72 больных в сроки с медианой 1,1 месяца после окончания ХЛТ. 42 из оцененных больных проведено два–три курса консолидирующей химиотерапии, остальные оставлены под наблюдением. Медиана ОВ у больных с консолидирующей полихимиотерапией и без нее была 17 против 10 месяцев соответственно. При выполнении плана ЛТ ОВ была 15,7 против 10,2 месяца у больных с нарушением плана ($p = 0,0512$).

Заключение: ХЛТ переносилась удовлетворительно большинством больных с НМРЛ. Основными причинами нарушения планов лечения были гематологическая токсичность и обострение сопутствующих процессов в легком (воспаление, кровохарканье, распад). Общая выживаемость была выше у больных с проведением консолидирующей полихимиотерапии и без нарушения плана лечения.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, немелкоклеточный рак легкого, неоперабельный, нерезектабельный, гиперфракционирование

ABSTRACT

Purpose: To evaluate objective response, toxicity and overall survival of stage IIB – III NSCLC patients treated with concomitant chemoradiotherapy.

Material and methods: 81 patients with inoperable NSCLC and Karnovsky index more then 70% were evaluated. Patients received the following chemo regimens: Gemzar and Cisplatin – 27 pts, Taxotere and Cisplatin or Carboplatin – 26 pts and Taxol + Carboplatin 28 pts together with concomitant radiotherapy (RT). RT was done also in three different modes: standard (2–2.5 Gy) with treatment duration of 6–6.5 weeks – 30 pts, dynamic hyperfractionation (1.2–1.35 Gy, 2–3 times a day) with treatment duration of 4.5–5 weeks–36 pts, and regular hyperfractionation (1.5 Gy bid) – 15 pts.

Results: Chemoinfusion was modified in 25 pts due to hematologic toxicity. Planned RT schedule was modified in 28 (34.6 %) pts out of 81. 94 % of patients developed oesophagitis Gr. I–III, but only for 9 pts out of 76 RT was temporary interrupted. Overall response was evaluated with mediane of 1.1 month after the treatment in 72 pts. 42 pts received 2–3 cycles of consolidation platinum-based chemotherapy and 30 went to follow up arm. Overall survival was 17.0 months with consolidation chemotherapy and 10.0 months in follow-up group.

Conclusion: Concomitant chemoradiotherapy was well tolerated with better overall survival in the group with consolidation therapy. This method is still a standard of care for inoperable NSCLC but lots of questions are still upfront – timing, chemo regimens, radiation volume and doses of RT.

Key words: chemoradiotherapy, IIB – III NSCLC stage, hyperfractionation

Таблица 4

Генотоксические и цитогенетические изменения у страдающих психическими заболеваниями

Когорта	Повреждения генома и/или хромосом	Год(ы) публикации	Ссылки
Умственная отсталость	Снижение выраженности и частоты встречаемости радиоадаптивного ответа	2000–2003	[120, 121]
	Цитогенетические нарушения	1975	[122]
Больные психическими и нервными заболеваниями	Цитогенетические нарушения	2001	[123]
Дисморфические особенности, задержка развития и психотические расстройства	Хромосомные перестройки	2006	[124]
Патологические депрессии, синдром беспокойства	Увеличение частоты сестринских хроматидных обменов	2004	[125]
Нейрологические патологии (аутизм и т.п.)	Повышенная частота аномалий хромосом	1986	[126]
Эпилепсия	Повышенная частота сестринских хроматидных обменов	1987	[127]
Шизофрения	Снижение выраженности и встречаемости радиоадаптивного ответа	1995	[128]
	Увеличение уровня окислительного стресса; повышение количества поврежденных ДНК и карбонильных групп белков	2007	[129]
	Повышение частоты цитогенетических повреждений; дефекты некоторых генов	2003–2008	[130–132]
	Наличие хромосомных повреждений (хрупкие участки хромосом – пробелы, разрывы, перестройки и пр.)	2006	[133]
	Анеуплоидия в клетках головного мозга	2001	[134]
	Микроделеции хромосом	2000	[135]
	Повышение частоты аберраций хромосом, снижение способности Т-лимфоцитов к бласттрансформации и синтезу интерферона	1989	[136]

- повышенная чувствительность генома клеток к внешним воздействиям;
- повреждения генов;
- повышенная «хрупкость» хромосом;
- увеличенный уровень аберраций хромосом;
- увеличенный уровень сестринских хроматидных обменов;
- анеуплоидия;
- индукция апоптоза (который удаляет клетки с поврежденным геномом [5]).

Все это неизбежно отражается и на геноме половых клеток, о чем свидетельствуют, как уже отмечалось выше, и непосредственные экспериментальные данные о повреждении спермы людей на уровне ДНК и хромосом в условиях психоэмоционального стресса [101].

В обзоре [137] критично рассмотрен ряд работ, в которых на животных и в клинике продемонстрированы корреляции между психологическим стрессом и повреждениями ДНК. Сделан вывод о реальности и достоверности такой связи, которая особенно зависит от возраста. В результате можно предположить с высокой степенью вероятности, что если ликвидаторы во время работы в Чернобыле, вскоре после этого или же в неблагоприятных общественно-экономических условиях 1990-х находились в состоянии острого либо хронического психоэмоционального стресса,

то он неизбежно должен был отражаться на состоянии генома их половых клеток.

Далее рассмотрены *непосредственные* данные о том, каким образом пребывание родителей в состоянии стресса может отражаться на их потомстве.

4. Влияние нервно-эмоционального стресса и психических расстройств родителей на индукцию нарушений и патологий у их потомков

4.1. Зависимость геномных и хромосомных нарушений у детей от материнских факторов. При изучении потомков людей, подвергавшихся неблагоприятным воздействиям или находившихся в том или ином физиологическом или психоэмоциональном состоянии, важным является правильный выбор контрольной когорты. Так, при поиске у потомков геномных и хромосомных нарушений, а также соответствующих дефектов и ВПР, следует учитывать сопутствующие факторы, в том числе применительно к матерям. Даже во время зачатия некоторые «факторы чувствительности» из организма матери могут отражаться на количестве повреждений ДНК в сперме, которые затем превращаются в зиготе в аберрации хромосом и, таким образом, вносят вклад в риск репродуктивных аномалий [105].

В табл. 5 представлены соответствующие данные.

людей: психоэмоциональный стресс значительно повреждает сперму (некроз, апоптоз, дисомия, диплоидия) [101]. Кроме того, как отмечалось выше, генотоксическое и цитотоксическое действие психогенного стресса опосредуется активными формами кислорода и окислительным стрессом. А для окислительного стресса имеется множество свидетельств индукции повреждений ДНК в клетках спермы [102–104]. В свою очередь, с повреждениями ДНК сперматогенных клеток и сперматозоидов связывают сниженную способность к оплодотворению, нарушение имплантации, повышение частоты выкидышей и увеличенный выход у потомства различных патологий, включая даже рак [103, 104].

В работе [105] рассмотрен массив данных о том, что экспериментально индуцированный мутагенез в половых клетках грызунов приводит к драматическим последствиям у их потомства, сходным с теми, что можно наблюдать и в эпидемиологии. На эффекте отражаются повреждения ДНК в клетках спермы, а также наличие факторов чувствительности в яйцеклетках, способствующих трансмиссии указанных повреждений в хромосомные нарушения зиготы.

Таким образом, может считаться вероятной следующая цепь событий: психогенный стресс — окислительный стресс — повреждения ДНК и хромосом в клетках спермы — мутагенные нарушения, отклонения и патологии у потомства.

3.2. Исследования людей, находящихся в условиях психогенного стресса. Переходя к аналогичным работам, касающимся людей, надо отметить, что таких

публикаций обнаружилось не менее, чем исследований на животных. Результаты исследований людей без психопатологий представлены в табл. 3.

Как можно видеть, данные табл. 3. подтверждают отчетливые генетические и цитогенетические эффекты психоэмоционального стресса уже для людских когорт.

3.3. Исследования страдающих психическими заболеваниями. Помимо нормальных людей в состоянии стресса, нередко преходящего, имеются когорты пациентов психиатрических клиник и страдающие такими заболеваниями, как, например, шизофрения. На подобных когортах также продемонстрированы отличия от нормы применительно к генетическим и цитогенетическим показателям (табл. 4).

Подводя итог разделу, можно сделать вывод о том, что психогенные и нервно-эмоциональные стрессы, независимо от того, являются ли они временными, приобретенными или генетически обусловленными (как у страдающих некоторыми наследственными психическими заболеваниями), отражаются на разных уровнях молекулярной и хромосомной организации генома. Как было видно из табл. 2—4, в условиях психогенных стрессов выявлены:

- окисление ДНК с формированием нарушений ее структуры;
- повышенный уровень повреждений ДНК;
- сниженная способность к их репарации;
- сниженная способность к адаптивному ответу на генотоксические воздействия;

Таблица 3
Генотоксические и цитогенетические последствия нервно-эмоциональных стрессов у человека

Когорта	Повреждения генома и/или хромосом	Год(ы) публикации	Ссылки
Пациенты психиатрических клиник без психопатологий; стресс разной степени	При высокой степени стресса репарация ДНК в лимфоцитах после облучения их <i>in vitro</i> значительно снижена	1985	[106]
Пострадавшие при землетрясении в Армении	Через 2–3 нед после землетрясения — повышение уровня aberrаций хромосом (RR = 1,9) и двойных разрывов ДНК в лимфоцитах (RR = 4,1); анеуплоидия	1999–2001	[107, 108]
Дети нищих семей Приаралья	На фоне дезадаптивного стресса — повышенная чувствительность генома, ускорение пролиферации клеток крови в культуре и снижение уровня апоптоза	2004	[109]
Люди в стрессовом состоянии	Повышение уровня aberrаций хромосом	2000	[110, 111]
Работники в Японии, находящиеся в разной степени «стресса страдания» (job stress model) и психоэмоционального стресса от разных факторов	Окислительные повреждения клеточной ДНК (по концентрации в лимфоцитах или моче канцерогена 8-оксо-2'-дезоксигуанозина)	2001–2009	[112–116]
Люди в состоянии хронического стресса	Увеличение уровня повреждений ДНК в лимфоцитах после воздействия <i>in vitro</i> перекиси водорода или облучения	2003	[117]
Чешские студенты-медики перед экзаменом (психостресс)	Увеличение количества однонитевых разрывов ДНК в лимфоцитах, чувствительности ее к окислению и снижение антиоксидантного статуса	2004	[118]
Студенты-медики США перед экзаменом (психостресс)	Повышение интенсивности эксцизионной репарации ДНК во время экзамена (свидетельствует о наличии индуцированных повреждений ДНК)	2000	[119]

Введение

Многочисленные рандомизированные исследования уже показали преимущества в виде увеличения выживаемости больных НМРЛ при одновременном использовании цисплатин-содержащих схем химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ) по сравнению с применением только ЛТ [1,2]. Основными вопросами, которые обсуждаются в настоящее время, являются выбор оптимальной последовательности химиотерапии и лучевой терапии и выбор оптимального режима химиотерапии и конкретных цитостатиков с учетом их радиосенсибилизирующих свойств. При одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) изучается токсичность, которая препятствует широкому внедрению эффективного подхода в лечении НМРЛ [3–5].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН стандартом лечения больных НМРЛ является операция с химиотерапией или без нее при I–II стадиях заболевания, комбинация операции с ХЛТ — при IIIA стадии. Для больных с IIIA–N2, IIIB стадиями разрабатываются схемы консервативного химиолучевого лечения, к ним также относят больных IIA–IIV стадий, неоперабельных по медицинским показаниям.

В настоящее время не вызывает сомнений эффективность химио- и лучевого методов в лечении неоперабельного НМРЛ. Однако остаются нерешенными вопросы о времени использования каждого метода, схемах химиотерапии, объеме, разовых и суммарных дозах лучевой терапии.

Материал и методы

Представляем опыт лечения 81 пациентов с НМРЛ, которым проводилось в 2000–2009 гг. одномоментное химиолучевое лечение.

Основной целью исследования было изучение токсичности, непосредственного эффекта и общей выживаемости.

Мужчин было 73, женщин — восемь, в возрасте 34–76 лет, медиана 61. Общее состояние больных по индексу Карновского (КИ) оценено как 70 % и выше у 76 больных, меньше 70 % — у пяти.

Первичная диагностика локо-регионарного процесса осуществлялась с проведением КТ грудной клетки, бронхоскопии с биопсией, УЗИ периферических регионарных зон. При УЗИ брюшной полости, таза исключались метастазы во внутренних органах; сканирование скелета, КТ/МРТ головного мозга проводились только при наличии клинических жалоб. Плоскоклеточный рак определен у 58 (71,6 %) пациентов, аденокарцинома — у 16 (19,7 %), прочие формы НМРЛ — в семи (8,6 %) случаях. Стадия заболевания оценена по шестой редакции: у 53 больных

(65,4 %) определена IIIB, у 20 (24,7 %) — IIIA, у восьми (9,9 %) — IIV. Центральная локализация отмечена в 73 % случаев, периферическая — в 27 %. Четверо из 12 больных с IIV и IIIA стадиями и резектабельной опухолью отказались от хирургического лечения, у восьми хирургическое лечение признано непоказанным из-за сопутствующей патологии (хронические сердечно-легочные заболевания, сниженные резервы вентиляции). Осложненные формы с наличием ателектазов отмечены у 24 больных (29,6 %), с наличием распада в опухоли — у шести (7,4 %), воспаления — у восьми (9,9 %), плеврита — у семи (8,6 %).

24 больным из 81 была проведена индукционная химиотерапия перед началом ХЛТ, которая назначалась в связи с наличием больших новообразований, локализующихся в паренхиме легкого, наличием ателектазов, затрудняющих определение границ опухоли при ЛТ, деструкцией костных структур, подрастанием к крупным сосудам, пищеводу. При индукционной химиотерапии у 24 больных были использованы платиносодержащие схемы с добавлением доцетаксела (четыре случая), паклитаксела (шесть случаев), гемзара (девять случаев) и этопозида (пять случаев). После оценки эффекта химиотерапии больные были переведены на ХЛТ.

57 больным специфическое лечение было начато непосредственно с одновременной ХЛТ. После окончания ХЛТ эффект оценен у 72 больных, из них 42 пациента получили консолидирующую химиотерапию.

Химиотерапия, использованная одновременно с ЛТ, проводилась в еженедельном режиме в первый, восьмой, 15-й и 22-й дни, а у 12 пациентов — в первый, восьмой, 29-й и 36-й дни для снижения токсичности. Дозы препаратов были редуцированы по сравнению со стандартными, использованными для проведения индукционной и консолидирующей терапии, по трем схемам: 1) доцетаксел 25 мг/м² + цисплатин 25 мг /м² получили 26 больных, 2) паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC2 — 28 больных, 3) гемзар в комбинации с цисплатином 25 мг/м² получили 27 пациентов, из них у 11 гемзар использовался в дозах 800 мг/м² и у 16 доза снижена до 300 мг/м² с целью уменьшения токсичности двух радиосенсибилизаторов.

Одновременно проводилась ЛТ с использованием трех режимов фракционирования дозы: 1) стандартный режим (2–2,5 Гр), длительность лечения 6–6,5 недель — 30 больных, из них у пяти ежедневные дозы были по 2,5 Гр; 2) динамическое гиперфракционирование (1,2–1,35 Гр по 2–3 раза в день), длительность 4,5–5 недель — 36 человек; 3) гиперфракционирование (1,5 Гр по 2 раза в день), длительность лечения 3,5 недель — 15 больных.

Первичная опухоль характеризовалась как T₃–T₄ у 51 из 81 (63 %) пациентов. Размеры первичной опухоли или прикорневых конгломератов были определены у 67 больных, по наибольшему диаметру они были в пределах 0,9–10,3 см, медиана 6,0 см.

Увеличенные лимфатические узлы корня отмечены в 92 % случаев, метастазы в лимфатических узлах средостения (N₂–N₃) размерами 0,7–4 см, медиана 1,8, выявлены у 85 % пациентов. Метастазы в надключичных зонах (N₃) размерами 0,4–3,8см, медиана 1 см, при пальпации или по УЗИ определялись у 21 (25,9 %) больного. Как видно из анализа размеров узлов, самыми крупными были первичные опухоли.

При планировании курса ЛТ исходили из необходимости подводить к первичной опухоли дозу в пределах 60–70 Гр, на узлы средостения – не меньше 45–50 Гр. В начале исследования использовали профилактическое облучение надключичных узлов при отсутствии данных за их поражение, с 2003 года профилактическое облучение указанных областей не проводили.

Курс ЛТ планировался как непрерывный, при появлении реакций откладывали введение химиопрепаратов, давая возможность продолжать ЛТ.

Всем больным ЛТ проводили на линейных ускорителях тормозным излучением 6 МВ. Объем облучения определялся с учетом данных бронхоскопии, КТ грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов.

Для расчета программы облучения использовался центральный срез, полученный при КТ, по методике 2D-планирования. У 23 больных локальное облучение первичной опухоли планировали по 3D-данным КТ, а лечение проводилось с использованием многолепесткового коллиматора. У всех больных первая часть курса проводилась с двух или трех статических полей, вторая часть курса (локальное облучение рентгенопозитивной первичной опухоли и крупных узлов в средостении) – с двух–четырех полей, с исключением из зоны облучения спинного мозга, сердца, по возможности пищевода, противоположного легкого.

При всех схемах фракционирования суммарные очаговые дозы (СОД) были в области средостения в пределах 38–54 Гр (медиана 42 Гр), в области рентгенопозитивного опухолевого процесса – 44–70 Гр (медиана 64 Гр). Особое внимание уделяли дозам в органах риска. В области сердца СОД не превышали 50–56 Гр, спинного мозга – 48 Гр, в контралатеральном легком – не более 20–24 Гр, в легком на стороне поражения 33–40 Гр в 1/3 объема. Однако часть легкого, окружающая опухоль, получала СОД в пределах 60–70 Гр, что приводило к развитию пневмосклероза, а затем и фиброза после окончания ХЛТ, что за-

трудняло оценку эффекта лечения по данным рентгенологического исследования. Облучение надключичных зон проведено у 37 пациентов в дозах 30–68 Гр, медиана 42 Гр, из них у 16 – с профилактической целью, у 21 – по поводу метастазов. СОД на указанные зоны были снижены с учетом небольших размеров узлов (медиана 1 см) и одновременно проводимой химиотерапии.

Результаты и обсуждение

Токсичность. Был проведен тщательный анализ причин нарушений запланированного курса ЛТ при ХЛТ, которые имели место у 28 больных из 81 (34,6 %) в виде перерывов в лечении у 22 и снижения суммарных доз у шести пациентов. У 76 (93,8 %) больных в процессе ХЛТ возник эзофагит, но только у девяти пациентов был сделан перерыв в лечении на шесть–десять дней по причине эзофагита, ларингофарингита (у семи из девяти одновременно облучали надключичные области), и в трех случаях эзофагит был в сочетании с гематологической токсичностью. Еще у двух больных перерыв в лечении был обусловлен обострением сахарного диабета и организационными причинами. В то же время в 17 из 28 случаев (60,7 %) причинами нарушения планов лечения были жалобы на повышение температуры, усиление кашля, одышку, появление или возобновление кровохарканья. Данные симптомы появлялись после СОД 13–42 Гр и не являлись отражением постлучевых изменений в легких. У шести пациентов в связи с выраженным кровохарканьем лечение прекращено на суммарных дозах 13,8, 38, 40, 40, 43,4 и 44 Гр. Запланированную еженедельную полихимиотерапию в количестве трех–пяти введений (медиана 4) получили 70,0 % больных. Гематологическая токсичность явилась причиной изменения режима химиотерапии у 25 (30,0 %) пациентов, у 12 больных уменьшено количество еженедельных введений и у 13 увеличены интервалы между введениями препаратов от двух до семи дней.

Лейкопения отмечалась у 15 больных из 81 (18,5 %), в 20 % этих случаев выявлена 3-я–4-я степень. Нейтропения была отмечена у 14 больных из 81 (17,3 %), при этом 3-я степень – в 35,7 % (пять из 14), 4-я степень – в 14,3 % (два из 14) случаев. Анемия выявлена у четырех больных, что составило менее 5 % случаев. Тромбоцитопения отмечалась у 16 больных, 3-я–4-я степень – в 25 % (четыре из 16). Раздельный анализ гематологической токсичности в зависимости от доз гемзара показал, что нейтропения и тромбоцитопения 3-й–4-й степени встречались чаще при дозах 800 мг/м², чем при 300 мг/м², но в связи с малочисленностью подгрупп различие между показателями было статистически незначимо.

79] и Середенин С.В. [80] с сотрудниками в 1979–1981 гг. Далее такие работы развивались рядом отечественных и зарубежных исследователей в двух направлениях: в эксперименте и в клинике.

3.1. Эксперименты на животных. Потенциальная возможность индукции цитогенетических повреждений при стрессах и психических расстройствах следует из доказанного факта формирования в подобных ситуациях повышенной концентрации активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов. Стресс любой природы, причем практически на любом уровне организации живого, переходит в конечном итоге в окислительный стресс [81, 82]. Не является исключением и стресс эмоциональный [83]. Подавляющая часть повреждений ДНК при любых генотоксических воздействиях обуславливается не прямым воздействием как таковым (к примеру, радиации, химиката и т.п.), а опосредованным эффектом генерированных окислительных соединений [84]. Эффект свободных радикалов имеет место даже при опосредованном генотоксическом и цитотоксическом действии стрессорных гормонов (симпатических и пр.) [85].

Поэтому неудивительно видеть индукцию повреждений ДНК, генома и хромосом в условиях

нервно-эмоциональных стрессов. Экспериментальные данные подобного рода представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, имеется достаточно свидетельств о том, что психэмоциональный стресс различной природы способен индуцировать повреждения ДНК, модификацию их репарации, повышать уровень аберраций хромосом и сестринских хроматидных обменов. Эффекты зарегистрированы как для делящихся клеток (в костном мозге), так и для неделящихся (в печени). Важно, что данные повреждения могут купироваться феназепамом [80]; это указывает на корректность выводов об их психогенной природе. Показано также, что такой препарат с антидепрессивным эффектом, как мексидол, восстанавливает кроветворение после радиационного воздействия и увеличивает выживаемость в постлучевой период у мышей [99, 100].

В табл. 2 отсутствуют данные о влиянии психоэмоционального и т.п. стресса на генотоксические и цитогенетические повреждения *в половых клетках* лабораторных животных. Но, учитывая продемонстрированные эффекты на активно пролиферирующих клетках – клетках костного мозга (см. табл. 2), нельзя считать сперму исключением в данном плане. И действительно, соответствующие данные есть для

Таблица 2

Генотоксические и цитогенетические последствия нервно-эмоциональных стрессов в опытах на животных

Объект	Тип стресса	Повреждения генома и/или хромосом	Год(ы) публикации	Ссылки
Мыши	Психо-эмоциональный	Увеличение частоты аберраций хромосом в клетках костного мозга в линиях <i>C57BL/6</i> и <i>CBA</i> ; у линии <i>BALB/c</i> показатель оставался без изменений. Цитогенетические эффекты купировались феназепамом	1980	[80]
Крысы	Психо-эмоциональный	Деполимеризация ДНК миокарда; изменение репаративного и репликативного синтеза ДНК в сердце и печени	1981–1988	[79, 86–88]
Мыши	Психо-эмоциональный (иммобилизация)	Увеличение частоты мейотической рекомбинаций хромосом и анеуплоидия	1986	[89]
Крысы	Психо-эмоциональный (различной природы)	Окислительные повреждения ДНК в печени (канцероген 8-оксо-2'-дезоксигуанозин)	1993; 2000	[90, 91]
Крысы	Психогенный (подвешивание)	Повышение частоты аберраций хромосом и микроядер, влияние на репаративный синтез ДНК в лимфоцитах. Мутагенный эффект стресса был сравним с эффектом цитостатика циклофосфамида, действие которого стресс усиливал	1993	[92]
Крысы	Психо-эмоциональный	Повышение частоты аберраций хромосом в клетках костного мозга	1994	[93]
Крысы	Психогенный (плавание, воздействие «белого шума» и удара ногой)	Повышение частоты аберраций хромосом и сестринских хроматидных обменов в клетках костного мозга	1996–1999	[94, 95]
Крысы	Психо-эмоциональный (иммобилизация)	Индукция апоптоза тимоцитов (свидетельствует о наличии клеток с поврежденным геномом)	2001	[96]
Крысы	Стресс различной природы	Изменение уровня однонитевых разрывов в ДНК клеток различных отделов головного мозга	2001	[97]
Мыши	Психогенный (плавание)	Повышение частоты аберраций хромосом в лимфоцитах (причем даже у нестрессируемых реципиентов – через хемосигналы)	2007	[98]

члена-корреспондента РАН А.В. Яблокова (к примеру, [73, 74]).

Как видно из табл. 1, известно по крайней мере девять групп авторов из России и девять из Украины, которые изучали детей ликвидаторов по разным показателям. В то же время, в Белоруссии подобных работ найдено всего две [53, 54]. Это, как указано в предыдущем разделе, может быть связано с тем, что ликвидаторы Белоруссии получили значительно меньшие дозы, чем ликвидаторы других стран [19]. Возможно, относительно небольшой уровень экспозиции у белорусских ликвидаторов сделал малоактуальными соответствующие программы, либо имеется влияние каких-то субъективных, околополитических причин.

Практически во всех приведенных в табл. 1 источниках у детей ликвидаторов были найдены избыточные нарушения, дефекты и заболевания (зачастую крайне выраженные). И соответствующим образом интерпретированы почти всюду как неблагоприятный генетический эффект облучения. Исключения составили уже цитированные исследования одного из нас [28–30], а также работа Юлиша Е.И. с соавторами из Харькова, в которой невротические расстройства у детей ликвидаторов связали не с облучением отцов, а с дисгармонией в семьях и с неправильным воспитанием [65]. Здоровые мысли об адаптивных изменениях вследствие особых медицинских мероприятий для детей ликвидаторов (усиленная витаминизация и др.) можно встретить в исследовании Н.М. Коренева с соавторами (также из Харькова) [70].

Остальные же источники сходятся на том, что нарушения и патологии у детей ликвидаторов являются и серьезными, и систематическими, и массовыми (см. табл. 1). Полностью отрицать факт изменений и нарушений как таковых не представляется целесообразным. Однако порой декларируется нечто сверх всяких разумных рамок: что чуть ли не половина детей ликвидаторов [45] — с глубокими аномалиями по всем исследованным показателям, вплоть до задержек умственного развития [41–46], не говоря уже о цитогенетических повреждениях, которые, как считают некоторые авторы, свидетельствуют о повышенном риске канцерогенеза [75] (последнее очень спорно [76, 77]).

Следует отметить, что практически ни в одной работе нам не встретилось убедительного доказательства зависимости какого-либо эффекта от дозы облучения отцов-ликвидаторов (за единственным исключением — ниже). В лучшем случае имело место разделение детей на две группы по качественному признаку. К примеру, одна группа — зачатые во время работы в Чернобыле или в течение шести месяцев после,

а другая — зачатые годы спустя. Но и в подобном случае у авторов порой получались обратные эффекты: наиболее тяжелые последствия имело почему-то зачатие спустя годы, а не вскоре после работы в Чернобыле [46].

Единственное известное нам исключение, где приведена некоторая зависимость эффекта от дозы, в том числе по показателям выкидышей, врожденным порокам развития (ВПР) и т.п., составляет российское исследование [37–40], но и там зависимость не кажется явной (подробнее ниже).

В свете принципиального заключения о том, что у детей ликвидаторов какие-либо трансгенерационные эффекты облучения обнаружить маловероятно (см. раздел 1 и нашу предыдущую статью [1]), кажется неправдоподобным, что ведущим фактором, индуцирующим все зарегистрированные отклонения и патологии, является радиационный. Должны быть иные, не связанные с лучевым воздействием причины. Ниже рассмотрены данные о влиянии стрессов различной природы на индукцию мутагенеза у родителей (который через половые клетки может передаваться потомкам) и непосредственно у детей. Необходимо было собрать информацию для ответа на следующие вопросы:

- Может ли состояние нервно-эмоционального стресса⁷ и наличие психических расстройств (патологий) привести к геномному мутагенезу и к хромосомным повреждениям, в том числе в половых клетках?
- Способно ли пребывание родителей (как отцов, так и матерей, в том числе во время беременности) в состоянии нервно-эмоционального стресса, депрессии и т.п., вызвать нарушения и патологии у потомков?
- Может ли пребывание в условиях нервно-эмоционального стресса отразиться на чувствительности к внешним мутагенам?
- Как сказывается воздействие на отцов производственных и бытовых нерадиационных факторов в плане нарушений и патологий у их потомков?
- Находились ли ликвидаторы (и, вероятно, их жены) в стрессорном и постстрессорном состояниях?

3. Влияние нервно-эмоционального стресса, психических расстройств и патологий на геномные и хромосомные повреждения

Вероятно, первые исследования влияния нервно-эмоционального стресса на молекулярные, генетические и хромосомные повреждения впервые начали проводить советские авторы Ф.З. Меерсон [78,

⁷ Синоним — «психоэмоциональный» стресс.

Таблица 1

Непосредственный и отсроченный эффекты

Группы (кол-во больных)	ПЭ (%)	ЧЭ (%)	СЗ (%)	Общий ПЭ+ЧЭ (%)	Подавление роста (%)*
Эффект на ХТ перед ХЛТ (24)	—	2 (8,3)	18 (75,0)	2 (8,3)	20** (83,3)
Эффект после ХЛТ непосредствен. (72)	5 (7,0)	28 (38,9)	39 (54,2)	33 (45,8)	72 (100)
Эффект на ХЛТ отсроченный (72)	12 (16,7)	26 (36,1)	34 (47,2)	38 (52,8)	72 (100)

Примечание:

* подавление роста (ПЭ + ЧЭ + СЗ);

** в 4 случаях — прогрессирование

Непосредственный эффект. Оценка эффективности проводилась после окончания двух—трех курсов индукционной полихимиотерапии, химиолучевой терапии и по окончании консолидирующих курсов (табл. 1).

Первичная оценка местного эффекта проведена у 72 больных в сроки 0,4–13,1 месяцев, медиана 1,1 месяца, из них по КТ грудной клетки — в 41 случае, в 31 — при рентгеновском исследовании. Четверо из девяти неоцененных больных умерли от легочного кровотечения и предполагаемой тромбоэмболии после окончания ХЛТ, пять пациентов на исследование не явились. В процессе динамического наблюдения за больными было отмечено увеличение положительного ответа (отсроченный эффект). Количество полных эффектов (ПЭ) увеличилось с пяти до двенадцати — все больные из группы частичного ответа (ЧЭ), у трех зафиксирован частичный эффект после стабилизации (СЗ).

Возможной причиной отсроченного, более выраженного эффекта могло быть проведение консолидирующих курсов полихимиотерапии после окончания и оценки ХЛТ.

Отношение к консолидирующим курсам на протяжении всего исследования менялось и в большей мере определялось данными зарубежных публикаций [6, 7]. До 2008 года 40 больных из 42 (95,2 %) получили два—три дополнительных курса и только 17 оставались под наблюдением. В 2009 году дополнительные курсы проведены только двум пациентам и не проводились у десяти в связи с появлением публикаций об отсутствии влияния дополнительных курсов ХТ на общую выживаемость. В нашем исследовании консолидирующие курсы назначались больным без учета непосредственного эффекта после ХЛТ. Так, среди 42 больных с полихимиотерапией было 47,6 %, имеющих объективный (ПЭ+ЧЭ) ответ и 52,4 % — со стабилизацией, а среди 28 пациентов без полихимиотерапии — 43,0 % и 57,0 % соответственно.

При проведении консолидирующей химиотерапии использовались те же схемы, что и при химио-

лучевом лечении с удлинением межкурсового интервала до 21 дня и увеличением курсовой дозы до стандартной, рекомендованной для лечения опухолей данной нозологии.

Однако убедительных данных о влиянии консолидирующих курсов на улучшение местного эффекта не получено. Так, у 40 оцененных пациентов с полихимиотерапией частота ПЭ составляет 20,0 %, ЧЭ — 32,5 %, а у 28 без нее — ПЭ — 14,3 %, ЧЭ — 39,3 %, т. е. различия были незначимыми.

Общая выживаемость. Основное улучшение было выявлено при анализе общей выживаемости (ОВ). Она у 81 больного была в пределах от 0,9 до 96,9 месяцев с медианой 13,5 мес. Один год прожили 45 (55,5 %) пациентов, два года — 17 (21,0 %), три года — девять (11,1 %) и пять лет — пятеро (6,2 %).

При раздельном анализе показателей выживаемости в подгруппах с консолидирующей полихимиотерапией и без нее была выявлена медиана ОВ 17 месяцев против десяти, один год прожили 71,4 % против 38,2 % ($p = 0,049$); два года — 28,6 % против 8,8 %, ($p = 0,0343$) соответственно.

При лечении 81 больного нарушения плана ЛТ были у 28, с медианой ОВ 10,2 мес (1,0 — 32,2 мес), один год жили 48,3 %, два — 10,3 %, три и пять лет — 0 %. ХЛТ без перерыва проведена у 52 человек с ОВ от 1,1 до 96,0 мес, медиана 15,7 мес, один год — 57,7 %, два — 28,8 %, три — 17,3 %, пять лет — 9,6 %. Различия статистически значимы для показателей ОВ три года ($p = 0,02$), с тенденцией для двух лет ($p = 0,058$).

Самой низкой по медиане ОВ (10,3 мес) была схема с использованием гемзар + цисплатин, ни один больной не прожил и трех лет, и была меньше продолжительность жизни в течение года и двух лет по сравнению с таксанами. При ХЛТ в сочетании с таксотером и цис/карбоплатином, медиана ОВ была 16,7 мес, два года жили 38,4 %, три года — 23 % и пять лет — 11,5 % пациентов.

Из схем фракционирования ЛТ самой неблагоприятной по выживаемости была примененная у 15 пациентов: облучение 1,5 Гр по два раза в день (медиана ОВ 9,2 мес). Лучшей оказалась схема динамического фракционирования (1,35 Гр по 3 + 1,2 Гр по два раза в день) как по медиане ОВ (16,3 мес), так и по проценту больных, живших один год – 66,7 %, два года – 30,6 %, три года – 16,7 % и пять лет – 11 %.

Из 72 больных, оцененных по ответу локо-регионального процесса, 12 с ПЭ жили от 10,7 до 96,9 мес, медиана 26,1; у 26 пациентов с ЧЭ медиана ОВ была 18,2 мес; у 34 больных со стабилизацией – 13,1 мес. Один год жили больше больных с полным эффектом по сравнению с частичным (91,6 % против 61,5 %, $p = 0,0654$, тенденция к достоверности) и с высокой статистической значимостью по сравнению со стабилизацией (91,6 % против 52,9 %, $p = 0,0213$). Два года больные с полным эффектом жили больше по сравнению с частичным (58,3 % против 15,3 %, $p = 0,010$) и со стабилизацией (58,3 % против 16,6 %, $p = 0,0079$). Трехгодичная выживаемость больных с полным эффектом была достоверно выше по сравнению с частичным ($p = 0,0412$) и стабилизацией ($p = 0,0013$). Ни один больной со стабилизацией не прожил пяти лет.

Закключение

Химиолучевая терапия переносилась удовлетворительно большинством больных с НМРЛ. Основными причинами нарушения планов лечения были гематологическая токсичность и обострение сопутствующих процессов в легком. Была выявлена наиболее токсичная схема химиотерапии с использованием гемзара, особенно в дозах 800 мг/м². В нашем исследовании частота непосредственного эффекта после ХЛТ и в процессе наблюдения за больными изучалась с использованием менее информативных методов диагностики, преимущественно рентгеновского. Поэтому основное внимание мы уделили показателям общей выживаемости. В исследовании получены бо́льшая выживаемость по медианам и проценту двух- и трехлетней продолжительности жизни у больных, чье лечение проведено без нарушения плана. Также показано, что ОВ и двух- и трехлетняя выживаемость были статистически значимо выше у больных с полным и частичным эффектом лечения, чем у больных с эффектом стабилизации; у больных, которым проведено два–три курса полихимиотерапии после оценки эффекта ХЛТ; у больных с аденокарциномой, чем у больных с плоскоклеточным раком легкого.

Необходимо дальнейшее совершенствование методов лучевой и химиотерапии: уменьшение острых

реакций, проведение курсов лечения без перерывов. Следует уточнить показания к индукционной и консолидирующей полихимиотерапии, широко внедрять методики конформного облучения. До начала лечения, при оценке непосредственного эффекта и на всех этапах наблюдения за больными обязательно использование КТ грудной клетки, а при возможности – ПЭТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. *Aupérin A., Le Pêchoux C., Pignon J.P. et al.* Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. // Ann. Oncol., 2006, **17**, No. 3, P. 473–83.

2. *Zatloukal P., Petruzelka L., Zemanova M. et al.* Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. // Lung Cancer, 2004, **46**, No. 1, P. 87–98,

3. *Furuse K., Fukuoka M., Kawahara M. et al.* Phase III study of concurrent vs. sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. // J. Clin. Oncol., 1999, **17**, P. 2692–2699.

4. *Curran W.J. Jr., Scott C., Langer C. et al.* Phase III comparison sequential vs. concurrent chemoradiation for pts with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. // Proc. of ASCO, 2000, Abstr. 1891.

5. *Fournel P., Robinet G., Thomas P. et al.* Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d’Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. // J. Clin. Oncol., 2005, **23**, No. 25, P. 5910–5917.

6. *Langer C.J., Movsas B., Ross H.J. et al.* Phase II trial of cisplatin (C), etoposide (E), and radiation (RT) followed by gemcitabine (G) vs G and docetaxel (D) in stage III A/B unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). // 13th World Conference on Lung Cancer 2009. Abstr. PD8.1.5.

7. *Govindan R., Bogart J., Wang X. et al.* Phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. // Proc. of ASCO, 2009, Abstr. 7505.

Поступила: 25.04.2011.

Принята к публикации: 09.11.2011.

Таблица 1

Сводка данных об исследованиях детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС (Продолжение)

Страна и год	Научное учреждение	Ведущий автор	Уровень исследования	Обнаруженные изменения и патологии	Ссылки
Украина. 2001; 2003	Днепропетровский национальный университет	Хандюк О.В., Сапа Ю.С.	Физиологический	В 1,44 раза уменьшилось количество признанных здоровыми детей ликвидаторов; выявлена тенденция роста заболеваемости почти по всем классам болезней. Обнаружены специфические особенности показателей вариабельности сердечного ритма	[66, 67]
Украина, 2002	Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, Харьков	Шляхова Н.В.	Иммунный	Особенности иммунореактивности	[68]
Украина, 2004–2010	Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, Харьков	Коренев Н.М.	Биохимический, хромосомный, физиологический	Стимуляция антиоксидантной активности в сыворотке и в цельной крови, возможно, обусловленная реабилитационными мероприятиями (витамины и пр.). Межсистемные взаимосвязи между антиоксидантной системой, уровнем гормонов и липидов. Изменение частоты аберраций хромосом и полиплоидии. Нарушения в сердечно-сосудистой системе	[69–72]

Примечания:

* У этой группы авторов очень много публикаций о детях ликвидаторов типа тезисов и кратких материалов в сборниках. См. в Интернете авторефераты диссертаций из списка источников.

** Точные сведения об учреждении не обнаружены.

которые были рассмотрены нами в предыдущей статье [1]. Превалирующими подходами являются либо ссылки на работы друг друга, либо некорректное распространение выявленных на лабораторных животных наследственных эффектов облучения, причем в больших дозах, на ситуацию с потомками людей, облученных в дозах намного меньших (отличия трансгенерационных эффектов у грызунов и людей рассмотрены нами ранее [1]). Бросается в глаза также порой некорректная интерпретация данных, представленных в известных работах по радиационной генетике, что при публикации материала в непрофильных изданиях, понятно, остается без последствий. В некоторых публикациях имеются также ошибки (по крайней мере хотелось бы на это надеяться) при расчете частоты патологий и нарушений, устранение которых способно изменить выводы статьи о «трансгенерационных эффектах» у детей ликвидаторов.

На все приведенные утверждения у нас есть соответствующие примеры.

Забегая вперед, следует сказать, что авторы представленного обзора не ставят себе целью полное отрицание реальности выявляемых эффектов у детей ликвидаторов. Весь вопрос в корректности подхода при интерпретации ведущих факторов и причин отклонений и патологий. Когда исследователи рассматривают также роль нерадиационных факторов и

реально оценивают их вклад (к примеру, в [28–30]⁶), то это подход корректный. В подобных случаях, понятно, нет необходимости не упоминать положения международных организаций о наследственных генетических эффектах. Но если, обнаружив некие отклонения, авторы пытаются объяснять их только облучением отцов, то ссылаться приходится, конечно, почти исключительно на работы друг друга.

Тем не менее, массовость публикаций о дефектах, аномалиях и патологиях у детей ликвидаторов впечатляет (см. табл. 1). Хотя эти исследования во многом представлены, как сказано, краткими тезисами, материалами сборников и т.п., именно их особенно легко найти в Рунете (в отличие от профильных научных публикаций в Pubmed). Именно из таких достаточно отрывочных и не соответствующих законам мировой радиационной генетики, но грозно выглядящих данных и составляются обширные монографии антиядерных деятелей типа трудов

⁶ Важным является то, что исследование [28–30], с его вполне реальными выводами (рассмотрены ниже), было закончено еще в 2000–2001 г., когда основной массив международных документов по наследственным генетическим эффектам радиации не являлся столь доступным, как сейчас. Тогда не было ни НКДАР-2001 [2], ни НКДАР-2006 [3], ни COMARE-2002 [7], ни BEIR-VII (2006–2010) [5, 6], ни МКРЗ-103 (2007) [4]. И, тем не менее, авторская интерпретация эффектов у детей ликвидаторов в [28–30] не противоречит закономерностям мировой радиационной генетики.

Таблица 1

Сводка данных об исследованиях детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС

Страна и год	Научное учреждение	Ведущий автор	Уровень исследования	Обнаруженные изменения и патологии	Ссылки
Россия, 1995–2007	ЦНИРРИ, Санкт-Петербург	Воробцова И.Е.	Хромосомный	Увеличение спонтанной и индуцированной облучением <i>in vitro</i> частоты aberrаций хромосом	[8, 23–26]
Россия, 2000	Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург	Беженарь В.Ф., Колюбаева С.Н.	Хромосомный	Дети матерей-ликвидаторов. Увеличение частоты aberrаций хромосом и микроядер, изменение спектра aberrаций	[27]
Россия, 2000–2001	Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск	Бирюков А.П., Габидулина М.Х.	Физиологический, психический	Превышение заболеваемости болезнями крови, кроветворных органов и системы кровообращения; интегральный показатель «всего заболеваний» практически не изменился. Уровень ВПР был снижен. Обнаружена отчетливая зависимость частоты патологий от социального статуса семей ликвидаторов	[28–30]
Россия, 2001–2010	Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва	Сусков И.И.	Молекулярный, хромосомный, иммунологический	Подавление индуцированного <i>in vitro</i> репаративного синтеза ДНК, увеличение частоты спонтанных aberrаций хромосом; повышение частоты мутантных по Т-клеточному рецептору лимфоцитов	[31–36]
Россия, 2005–2009	Институт биофизики ФМБА России, Москва	Лягинская А.М.	Генетический, физиологический	Увеличение частоты выкидышей у жен ликвидаторов, ВПР, частоты больных и маловесных новорожденных	[37–40]
Россия, 2001–2007	Московский НИИ педиатрии и детской хирургии	Балева Л.С., Сипягина А.Е., Зотова С.А.	Хромосомный, генетический, психический, интеллектуальный	Увеличение частоты aberrаций хромосом; 46,7 % детей имели ВПР и генетические синдромы, болезни ЖКТ, патологии ЦНС, задержку психического и интеллектуального развития; увеличение нервно-психической заболеваемости, прочие изменения и отклонения	[41–46]*
Россия, 2006	Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва	Холодова Н.Б.	Физиологический, психосоматический, интеллектуальный	Вегетососудистая дистония, учащение простудных заболеваний, отставание в учебе	[47]
Россия, 2001–2008	Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону	Сависько А.А.	Психический, физиологический, цитогенетический, биохимический, хромосомный, генетический	Изменение соотношения групп здоровья (I–III) по сравнению с основной популяцией; рост заболеваемости для основных типов патологий; тенденция к астенизации; хромосомные аномалии. В 6,5 раза увеличена суммарная частота мутаций в трех исследованных микросателлитных локусах. Изменение показателей антиоксидантного и липидного статуса	[13, 48–51]*
Россия, 2010	Институт экологии растений и животных УрО РАН, Екатеринбург	Талалаева Г.В.	Физиологический	Учащение заболеваний сердечно-сосудистой системы	[52]
Белоруссия, 1999	Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Белоруссии	Арничин А.Н.	Биохимический, иммунный, физиологический	Изменения мембран эритроцитов и белковых компонентов плазмы, иммунного статуса, заболевания ЖКТ	[53]
Белоруссия, 2003	Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова, Минск	Мельнов С.Б.	Цитогенетический	Увеличение радиочувствительности лимфоцитов <i>in vitro</i> по микроядерному тесту	[54]
Украина, 1996–2002	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Киев	Степанова Е.И.	Хромосомный, физиологический	Aberrации хромосом, клиника	[55, 56]
Украина, 2005	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Киев	Пилинская М.А.	Хромосомный	Aberrации хромосом (увеличение у детей выявлено только в случае тиреоидной патологии у их отцов)	[57]
Украина, 2007	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Киев	Копылова О.В.	Нейрогуморальный, физиологический	Тиреоидные нарушения; гиперинсулинемия, изменения в системе гонад у девочек и мальчиков	[58, 59]
Украина, 2007	Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Киев	Федирко П.А.	Физиологический	Нарушение адаптации к темноте	[60]
Украина, 1997–2000	Донецк – Луганск – Киев**	Соннов В.В.	Иммунный, цитологический	Изменения иммунного статуса	[61–63]
Украина, 2000	Государственный медицинский университет, Харьков	Беро М.П., Юлиш Е.И.	Нейрогуморальный, иммунный, психологический, ментальный	Стигмы дизэмбриогенеза, вегетососудистая дистония, снижение иммунного статуса, недостаточность щитовидной железы, хронические психотравмы, приводящие к развитию невротических расстройств (у 59–72 %) связанных с дисгармоничными отношениями в семье и воспитанием	[64, 65]

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, К.Н. Сафиуллин
ВЛИЯНИЕ РЕЗОРБЦИИ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Yu.V. Gumenetskaya, Yu. S. Mardynsky, I.A. Gulidov, K.N. Safiullin

Influence of the Local Control Achievement after Radical Radiation Therapy
of Invasive Bladder Cancer on the Long-term Results of the Treatment

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ результатов радикальной дистанционной лучевой терапии инвазивного рака мочевого пузыря и оценка влияния полной регрессии опухоли на отдаленные результаты лечения больных.

Материал и методы: Проведен анализ результатов радикальной лучевой терапии 77 больных инвазивным раком мочевого пузыря, получивших лечение в клинике МРНЦ Минздравсоцразвития РФ в период с 1985 по 2010 гг. Мужчин было 62 (80,5 %), женщин – 15 (19,5 %). Средний возраст больных составил 65,6 лет. Опухоль стадии T₂ была диагностирована у 19 (24,7 %), T₃ – у 39 (50,6 %), T₄ – у 15 (19,5 %), T_x – у 4 (5,2 %) пациентов. Больным был проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии вследствие наличия противопоказаний к радикальному хирургическому лечению (или отказа от операции) и к применению противоопухолевой лекарственной терапии.

Результаты: Объективный ответ опухоли на лечение через 12 месяцев зарегистрирован у 46 (59,7 %) больных, полную регрессию опухоли наблюдали у 32 (41,6 %) пациентов. Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных составила 33,5±5,7 % и 17,8±5,1 %; скорректированная – 38,3±6,1 % и 26,1±6,2 % соответственно. Выявлена взаимосвязь между степенью регрессии опухоли и отдаленными результатами лечения. Общая пяти- и десятилетняя выживаемость у пациентов с полной регрессией опухоли после лечения составила 65,0 ± 8,5 % и 36,6 ± 9,5 % соответственно; скорректированная – 72,7 ± 8,3 % и 52,3 ± 10,7 % соответственно. пятилетняя общая и скорректированная выживаемость у больных без достижения локального излечения составила 6,3±4,2 % и 7,7±5,0 % соответственно (*p* < 0,001). Ни один больной из этой группы не пережил шестилетний период наблюдения. Прогностически благоприятными факторами, способствующими достижению локального излечения, были: распространенность первичной опухоли, стадия T₂ (*p* < 0,05); проведение трансуретральной резекции остаточной опухоли мочевого пузыря (*p* < 0,01); отсутствие нарушения функции почек (*p* < 0,001); размеры опухоли менее 5 см в наибольшем измерении (*p* < 0,001).

Выводы: Дистанционная лучевая терапия остается одним из основных методов консервативного лечения рака мочевого пузыря и является методом выбора для больных, у которых имеются противопоказания к проведению другого лечения или которые отказались от него. Достижение локального излечения после радикальной лучевой терапии является значимым фактором, улучшающим результаты лечения больных. Совершенствование технических возможностей и внедрение в клиническую практику высокотехнологичного оборудования для проведения лучевой терапии позволяют надеяться на повышение эффективности лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная лучевая терапия, локальный контроль

ABSTRACT

Purpose: The analysis of results of the radical external beam radiation therapy for invasive bladder cancer and evaluation of the influence of the achievement of complete tumor regression on the long-term outcomes of the treatment.

Material and methods: Outcomes of radical radiation therapy have been analyzed in 77 patients with invasive bladder cancer who were treated in the clinic of the Medical Radiological Research Center since 1985 to 2010. There were 62 (80.5 %) males and 15 (19.5 %) females, with an average age of 65.6 years. Nineteen (24.7 %) cases were diagnosed as T₂ tumor, 39 (50.6 %) cases – as T₃ tumor, 15 (19.5 %) cases – as T₄ tumor, and 4 (5.2 %) cases – as T_x tumor. The patients received a course of radical external beam radiation therapy because the contraindications for radical surgical therapy and/or anti-tumor drug therapy.

Results: At 12 months, objective tumor response occurred in 46 (59.7 %) patients, and 32 (41.6 %) patients achieved complete tumor regression. The overall 5-year and 10-year survival rates were 33.5 ± 5.7 % and 17.8 ± 5.1 %; corrected ones were 38.3 ± 6.1 % and 26.1 ± 6.2 %, respectively. The study revealed a correlation between the grade of tumor regression and the long-term results of the treatment. The overall 5-year and 10-year survival rates in patients with complete tumor regression were 65.0 ± 8.5 % and 36.6 ± 9.5 %, respectively; corrected ones were 72.7 ± 8.3 % and 52.3±10.7 %, respectively. The overall 5-year and corrected survival rates for patients without local control achievement were 6.3 ± 4.2 % and 7.7 ± 5.0 %, respectively (*p* < 0.001). None of the patients in this group survived within the 6-year follow-up period. Favorable prognostic factors contributing to the local control achievement included primary tumor extent, stage T₂ (*p* < 0.05); transurethral resection of residual bladder tumor (*p* < 0.01); no disturbances of renal function (*p* < 0.001); maximum tumor size less than 5 cm in greatest dimension (*p* < 0.001).

Conclusion: External beam radiation therapy remains one of the primary conservative treatment modalities for patients with bladder cancer and is of paramount importance for patients who have contraindications for other treatments or refuse them. The local control achievement by radical radiation therapy is a major factor in improving outcomes for these patients. Technological advancements and introduction of high-tech radiotherapy equipment into clinical practice may increase the effectiveness of the treatment for invasive bladder cancer.

Key words: bladder cancer, radical external beam radiation therapy, local control

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

Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru

Введение

Общепризнанно, что стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является радикальная цистэктомия. Вместе с тем, в последние годы активно развиваются методы органосохраняющего лечения больных, сочетающие трансуретральную резекцию опухоли (ТУР), химиотерапию и лучевую терапию в различных комбинациях. На большом клиническом материале показано, что у определенной категории пациентов результаты органосохраняющего комбинированного или комплексного лечения не уступают результатам радикального оперативного вмешательства. Согласно литературным данным [1–7], современные методы мультимодального лечения больных инвазивным РМП позволяют добиться полного ответа в 60–85 % случаев, пятилетняя выживаемость больных в среднем составляет 50–60 %, и у ¼ пациентов возможно сохранение собственного мочевого пузыря.

Вместе с тем, у значительного числа больных в силу ряда факторов (возраст, сопутствующие заболевания, отказ от операции) невозможно проведение радикального хирургического лечения и/или применение противоопухолевой лекарственной терапии. Для таких пациентов методом выбора является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Недостаточное количество информации об эффективности радикальной ДЛТ у больных РМП часто ведет к недооценке значимости данного метода лечения.

Целью исследования был анализ результатов радикальной дистанционной лучевой терапии инвазивного рака мочевого пузыря и определение влияния полной резорбции опухоли на отдаленные результаты лечения больных.

Материал и методы

Проанализированы результаты радикальной ДЛТ у 77 больных инвазивным РМП, получивших лечение в клинике Медицинского радиологического научного центра (Обнинск) в период с 1985 по 2010 гг. Мужчин было 62 (80,5 %), женщин — 15 (19,5 %). Средний возраст больных составил 65,6 лет. Диагноз РМП был подтвержден морфологически во всех случаях, у 76 (98,7 %) пациентов диагностирован переходо-клеточный рак, у одного больного (1,3 %) — аденокарцинома. Степень дифференцировки опухоли G₁ наблюдали у 6 (7,8 %) больных, G₂ — у 20 (26,0 %), степень дифференцировки G_{3–4} — у 28 (36,4 %), G_x — у 22 (28,6 %) пациентов. РМП стадии T₂ был диагностирован у 19 (24,7 %), T₃ — у 39 (50,6 %), T₄ — у 15 (19,5 %) больных. У 4 (5,2 %) оценить степень распространенности первичной опухоли не представлялось возможным (T_x). В исследуемую группу были

включены пациенты без регионарных и отдаленных метастазов (N₀ M₀).

Мультифокальное поражение мочевого пузыря было диагностировано у 22 (28,6 %) больных. У 47 (61,0 %) пациентов размеры опухоли в наибольшем измерении превышали 5 см, а у 19 (24,7 %) — 7 см; размеры опухоли менее 5 см наблюдали лишь у 11 (14,3 %) больных. Более чем у половины пациентов (63,6 %) до начала лечения диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у больных РМП были сопутствующие заболевания со стороны органов желудочно-кишечного тракта (18,2 %), органов дыхания (18,2 %), эндокринной системы (9,1 %), а у троих (3,9 %) пациентов диагностировано наличие второй злокачественной опухоли.

Нарушение функции почек наблюдали у 25 (32,5 %) пациентов, при этом отсутствие функции почки на стороне поражения опухолью мочевого пузыря было диагностировано у четырех (5,2 %) больных, гидронефротическая трансформация почки — у 17 (22,1 %), а у пяти (6,5 %) пациентов к моменту постановки диагноза РМП имелись признаки хронической почечной недостаточности.

Вышеуказанные обстоятельства являлись противопоказанием к хирургическому вмешательству, а также ограничивали возможность применения противоопухолевого лекарственного лечения, в связи с чем 77 больным инвазивным РМП (включая пациентов, отказавшихся от радикальной операции) был проведен самостоятельный курс ДЛТ с радикальной целью. Применяли методики традиционного ($n = 37$) или гиперфракционирования ($n = 40$), до суммарной очаговой дозы (СОД) 60–66 Гр. В объем облучения включали мочевого пузырь с паравезикальной клетчаткой.

После окончания ДЛТ пациенты находились под наблюдением: контрольные осмотры проводились через каждые три месяца в течение первых двух лет, через шесть месяцев на третьем году и в последующем — ежегодно. При наличии остаточной опухоли, рецидива или прогрессировании заболевания этот график изменяли в зависимости от клинической ситуации.

Результаты и обсуждение

Проанализированы непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты радикальной ДЛТ у 77 больных инвазивным РМП. Оценку резорбции опухоли проводили через три, шесть и 12 месяцев после завершения лучевой терапии в соответствии с критериями, рекомендованными комитетом экспертов ВОЗ и Международным противораковым союзом. Данные о динамике регрессии опухоли на про-

Результаты ретроспективной биодозиметрии по уровню аберраций хромосом и ЭПР-дозиметрии эмали зубов продемонстрировали, что, по самым завышенным оценкам, у 2/3 даже наиболее сильно облученных ликвидаторов 1986 г. суммарные накопленные дозы не выходили из диапазона малых (до 0,2 Гр [12]). Что же касается больших доз (от 1 Гр [5, 12]), то они представлены ничтожной частью когорты. Эти моменты касаются как внешнего, так и внутреннего воздействия. Вклад внутреннего облучения в самый «пожарный» период составлял 10–20 %, а в последующее время не превышал и 5 % [1, 17, 18, 20].

С учетом принятых НКДАР и МКРЗ рисков трансгенерационных эффектов облучения у человека (0,2 или 0,54 % от фонового значения на 1 Гр на одно поколение) [2, 4] кажется маловероятным, что у детей ликвидаторов, при том уровне доз, которые получили их отцы, *в принципе* можно выявить какие-либо наследуемые эффекты облучения без формирования очень больших когорт (в десятки — сотни тысяч потомков).

Это положение подтверждается изучением трансгенерационных эффектов у ликвидаторов на молекулярно-генетическом уровне. Так, в пяти международных исследованиях потомков ликвидаторов Украины, Белоруссии и Эстонии не удалось зарегистрировать достоверного учащения наследуемого мутагенеза даже в минисателлитных повторях ДНК. Отметим здесь, что частота мутирования в сателлитных повторях в 1000 раз превышает соответствующий показатель для кодирующих генов, нарушения которых отвечают за наследственные аномалии и патологии, врожденные пороки развития (ВПР) и т.п. [1, 11].

Таким образом, результатом предыдущей работы настоящего цикла [1] стало *принципиальное* заключение о том, что у детей ликвидаторов трансгенерационные эффекты именно облучения обнаружить в реальных условиях крайне маловероятно. Закономерности радиационной генетики, низкая частота мутагенеза, имеющиеся эпидемиологические реалии и весьма небольшие накопленные дозы априори не позволяют делать утверждения о наличии атрибутивности к радиационному фактору.

Тем не менее, множество эффектов на различных уровнях организации у детей ликвидаторов все-таки обнаружено.

Целью настоящей, второй статьи цикла является информирование о соответствующих исследованиях потомков ликвидаторов в России, Украине и Белоруссии, а также анализ того, чем же на деле (кроме радиации и артефактов) могут быть обусловлены эффекты у этих потомков.

2. Данные о нарушениях, дефектах, аномалиях и патологиях у детей ликвидаторов в России, Украине и Белоруссии

В последние годы — максимум десятка полтора лет — в научных и медицинских учреждениях трех стран СНГ проводились различные исследования детей ликвидаторов (преимущественно мужчин; женщины-ликвидаторы составляют, по разным данным, 1 % [21], 3,1 % [22] и 5 % [5] от всей когорты). В результате у этих детей нашли нарушения, дефекты и патологии на всех мыслимых уровнях:

- молекулярном;
- биохимическом;
- хромосомном;
- иммунологическом;
- генетическом;
- физиологическом;
- психологическом;
- интеллектуальном;
- ментальном.

Насколько нам известно, пока из наиболее важного не было обнаружено только учащения выхода раков, но при столь активных исследованиях это, вероятно, только дело времени (когда дети ликвидаторов или же их внуки войдут в соответствующий возраст⁵).

Подбор работ по детям ликвидаторов позволил составить табл. 1.

Из приведенных в табл. 1 ссылок видно, что далеко не все соответствующие данные опубликованы в рецензируемых и реферируемых журналах, хотя мы и попытались представить в таблице все статьи по максимуму. Нередко материал представляет собой краткие тезисы или сообщения, которые докладывались на различных научных и медицинских форумах. Часть публикаций входит в состав малоизвестных сборников и т.п. Тем не менее, представленные нами в табл. 1 источники содержат по крайней мере две докторские [51, 63] и пять кандидатских [30, 35, 46, 63, 68] диссертаций. И почти во всех обнаружены, так сказать, «наследственные генетические эффекты облучения». Причем эффекты преимущественно *малых доз* радиационного воздействия на отцов-ликвидаторов (до 0,2 Гр).

Исследователи детей ликвидаторов нередко не считают нужным приводить какие-либо уместные международные данные о трансгенерационных эффектах радиации и тем более обсуждать свои результаты в свете документов НКДАР, МКРЗ, BEIR и др.,

⁵ Впрочем, в украинских интернет-СМИ уже пошла речь о дефектных и больных внуках ликвидаторов: «В 2009-м стало понятно — болеют не только дети побывавших в Зоне отчуждения. Настал черед их внуков. Третье поколение расплачивается за взрыв на ЧАЭС онкозаболеваниями» («Таймер Одесса». 26.04.2009. <http://timer.od.ua/?p=11681>).

1. Введение: принципиальная возможность регистрации радиационных эффектов у детей ликвидаторов

Настоящее исследование представляет собой вторую из двух статей, цель которых — определение корректности выводов о радиационной обусловленности нарушений и патологий у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). В первой публикации [1] была рассмотрена *принципиальная* возможность зарегистрировать с помощью имеющихся ныне методов и эпидемиологических подходов трансгенерационные эффекты облучения у ликвидаторов с учетом накопленных ими доз, а также с учетом закономерностей радиационной генетики, изложенных в открытой печати, включая документы международных организаций.

Отмечалось [1], что за все время развития радиационной генетики человека (порядка 60 лет) какие-либо однозначно трактуемые и удостоверенные международными организациями данные о зарегистрированных наследственных генетических эффектах¹ у людей отсутствуют. Как указывается в докладах НКДАР [2, 3], МКРЗ [4], BEIR [5, 6] и COMARE² [7], у потомков облученных родителей не было обнаружено каких-либо атрибутивных радиационному фактору трансгенерационных эффектов. Но поскольку доказано существование подобных эффектов у других объектов животного мира, а человек не должен являться исключением, то признается, что применительно к людским когортам наследуемые изменения у потомков облученных родителей могут просто ускользать от анализа. Это обусловлено низкой частотой мутирования кодирующих генов у млекопитающих, высоким базальным уровнем мутационных изменений в популяции человека, на фоне которого трудно выявить прирост показателя для облученных когорт, и особенностями малоплодной беременности у крупных животных (и человека), при которой генетические аномалии, в отличие, скажем, от мышей, элиминируются на ранних стадиях развития *in utero* [1—11].

В связи с этим оценки риска наследственных эффектов у человека проводятся на основе мутационных изменений, в том числе в реперных генах облученных мышей. Исходя из подобных опытов, расчетная удваивающая доза для частоты мутагенеза у человека (на одно поколение) составляет 1 Гр [1, 34, 35]. Рассчитанный суммарный риск наследственных патологий и отклонений для популяции людей составляет 0,54 % над уровнем фона на 1 Гр на поколение.

¹ Синоним — «трансгенерационные эффекты», т.е. эффекты у необлученного потомства облученных родителей.

² Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (Комитет Великобритании по медицинским аспектам радиационного воздействия в окружающей среде). Организация с международным авторитетом.

Эта величина стала канонической для международных организаций (НКДАР [2], BEIR [5], МКРЗ [4]). В целом же, «табельный» риск трансгенерационных эффектов в последних документах МКРЗ (МКРЗ-103 [4]) составляет для всего населения 0,2 % на 1).

Все это делает маловероятной идентификацию над фоном того прироста показателей, который можно ожидать при любой реальной выборке потомков облученных людей. По расчетам [2, 5, 7, 9—11], требуются очень большие когорты, насчитывающие десятки — сотни тысяч детей даже при дозах у родителей свыше диапазона малых (малые дозы — до 0,1 Гр согласно МКРЗ и BEIR и до 0,2 Гр согласно НКДАР [3—5, 12]).

Тем не менее, при исследовании ряда когорт потомков облученных родителей сообщалось о выявлении неких эффектов, которые объяснили радиационным воздействием. Особую значимость приобретает когорта детей ликвидаторов, насчитывающая в России более 39 тыс., а в совместном российско-белорусском регистра — порядка 50 тыс. человек [13, 14]. В работах коллективов из России, Украины и Белоруссии опубликованы данные, которые интерпретируются авторами как наличие серьезных эффектов у потомства именно облученных отцов-ликвидаторов (в кратком виде соответствующие сведения были приведены в наших более ранних публикациях [15, 16]; в полном виде материал представлен ниже).

Несовпадение данных о детях ликвидаторов с закономерностями и «табельными» рисками трансгенерационных эффектов, установленными мировой радиационной генетикой, ставят проблему лучевой атрибутивности декларируемых эффектов в этой когорте.

В нашей предыдущей работе был проведен анализ разрозненных данных о дозиметрии ликвидаторов [1]. Оказалось, что средние инструментальные официально зарегистрированные дозы для наиболее острого периода ликвидации аварии в 1986 г. составляли для России и Украины заведомо менее 0,2 Гр, а для Белоруссии — всего 0,06 Гр (это объясняется различиями ликвидаторов Белоруссии и остальных стран, включая прибалтийские: 81 % ликвидаторов Белоруссии являлись гражданскими лицами³, и 1/3 из них никогда не были в 30-километровой зоне [19]). В 1987 г. средняя доза для украинских и российских ликвидаторов была уже порядка 0,1 Гр. В последующие годы (1988—1989 и позже) накопленные дозы уменьшились еще в несколько раз⁴ [1].

³ Военные ликвидаторы получили большие дозы, хотя и не кардинально [17, 18].

⁴ На уровень годовых экспозиций повлияли нормы предельно допустимых доз (250 мГр в 1986 г., 100 мГр в 1987 г. и 70 мГр в последующие годы [1, 17—19]).

Таблица 1

Динамика регрессии опухоли у больных инвазивным РМП после проведения радикальной ДЛТ

Динамика регрессии опухоли	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стабилизация	37	48,1	13	16,9	5	6,5
Частичная регрессия	24	31,2	32	41,6	14	18,2
Полная регрессия	11	14,3	19	24,7	32	41,6
Прогрессирование	5	6,5	13	16,9	26	33,8

тяжении 12 месяцев наблюдения за больными представлены в табл. 1. Как следует из представленных данных, через шесть месяцев после завершения ДЛТ увеличилось число частичных и полных регрессий опухоли мочевого пузыря, а максимальное количество полных регрессий наблюдалось через 12 месяцев после ДЛТ. Объективный ответ опухоли на лечение через год был отмечен у 46 (59,7 %) больных.

Вследствие выраженной регрессии злокачественного новообразования у 13 (16,9 %) пациентов через шесть месяцев после окончания лучевой терапии стало возможным проведение ТУР остаточной опухоли. Через год после начала лечения у этих больных наблюдали ремиссию заболевания при удовлетворительной функции мочевого пузыря.

В случаях полной регрессии опухоли мочевого пузыря больные оставались под тщательным динамическим наблюдением с проведением регулярных осмотров и необходимых диагностических процедур.

Цистэктомия выполнена двум (2,6 %) пациентам, у которых через шесть месяцев после окончания ДЛТ регрессия опухоли составила менее 50 %. Выполнялась цистпростатэктомия с тазовой лимфаденэктомией и отведением мочи по Брикеру.

Проанализированы частота возникновения и степень выраженности лучевых реакций и осложнений со стороны мочевого пузыря и окружающих здоровых тканей. При оценке ранних реакций и поздних осложнений лучевой терапии использовалась шкала RTOG/EORTC. Острые лучевые циститы первой — второй степени были диагностированы у 30 (39,0 %) больных, ректиты первой степени — у 14 (18,2 %) пациентов. У восьми (10,4 %) из-за развития острых реакций был сделан перерыв в лечении продолжительностью от четырех до 15 дней (в среднем 9,6 дней). Необходимо отметить, что лучевые реакции были успешно купированы традиционными консервативными мероприятиями. Поздние лучевые циститы первой — второй степени были диагностированы у 12

Таблица 2

Характеристика больных инвазивным РМП с полной регрессией опухоли после лечения и без достижения полной регрессии в зависимости от распространенности первичной опухоли (Т)

Распространенность первичной опухоли (Т)	Больные с полной регрессией опухоли после лечения (группа 1), <i>n</i> = 32		Больные без полной регрессии опухоли после лечения (группа 2), <i>n</i> = 45	
	Абс.	%	Абс.	%
T ₂	12	37,5	7	15,6
T ₃	17	53,1	22	48,9
T ₄	2	6,3	13	28,9
T _x	1	3,1	3	6,7

(15,6 %) больных, третьей степени — у двух (2,6 %); поздние ректиты первой степени — у трех (3,9 %) пациентов. Ни в одном случае не наблюдали поздних осложнений четвертой — пятой степени.

Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных всей исследуемой группы составила 33,5± 5,7 % и 17,8 ± 5,1 % соответственно; скорректированная выживаемость — 38,3 ± 6,1 % и 26,1 ± 6,2 % соответственно.

Была проанализирована взаимосвязь между степенью регрессии опухоли у больных инвазивным РМП и отдаленными результатами лечения. Для этого были изучены результаты ДЛТ у 32 (41,6 %) больных, у которых была диагностирована полная регрессия опухоли после проведения лечения (группа 1) и у 45 (58,4 %) пациентов без достижения полной регрессии (группа 2).

Средний возраст больных первой группы (*n* = 32) составил 67,3 года; второй группы (*n* = 45)— 64,5 года.

Сравнительная характеристика групп больных в зависимости от распространенности первичной опухоли (Т) представлена в табл. 2. Как следует из представленных данных, в группе больных с полной регрессией опухоли было больше пациентов с T₂—T₃ стадиями заболевания, при этом в первой группе стадия опухоли T₂ встречалась у 12 (37,5 %), а во второй группе — у семи (15,6 %) больных, что свидетельствует о том, что лечение ранних (T₂) стадий РМП является залогом эффективности терапии.

Характеристика сравниваемых групп больных в зависимости от гистологического строения опухоли представлена в табл. 3. Представленные данные демонстрируют преобладание (до 50,0 %) в первой группе пациентов с недифференцированными опухолями и с низкой степенью дифференцировки РМП и отсутствие существенных различий по распределению в группах больных опухолей с высокой и умеренной степенью дифференцировки. К сожалению, несмотря на то, что гистологический материал

Таблица 3
Характеристика сравниваемых групп больных в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологическое строение опухоли		Больные с полной регрессией опухоли после лечения (группа 1), <i>n</i> = 32		Больные без полной регрессии опухоли после лечения (группа 2), <i>n</i> = 45	
		Абс.	%	Абс.	%
Переходно-клеточный рак	G ₁	3	9,4	3	6,7
	G ₂	9	28,1	11	24,4
	G ₃₋₄	16	50,0	12	26,7
	G _x	4	12,5	18	40,0
Аденокарцинома	—	—	1	2,2	

(с 1985 по 1995 гг.) был пересмотрен в 2011 г., вследствие его малоудовлетворительного качества степень дифференцировки опухоли определить не представлялось возможным у 22 (28,6 %) больных, в том числе у 18 (40,0 %) пациентов второй группы и у четырех (12,5 %) больных первой группы. Поэтому сделать заключение о том, что полная регрессия опухоли чаще наблюдалась у пациентов с недифференцированными и низкодифференцированными опухолями РМП, нам представилось преждевременным. Данное предположение требует дальнейших исследований в этом направлении.

Мультифокальность поражения мочевого пузыря до начала лучевой терапии наблюдали в изучаемых группах практически одинаково часто: у восьми (25,0 %) больных первой группы и у 14 (31,1 %) пациентов второй группы, что свидетельствует об отсутствии влияния этого фактора на результаты ДЛТ в нашем исследовании.

Во второй группе до начала ДЛТ нарушение функции почек было диагностировано у 23 (51,1 %) больных, в то время как в первой группе — лишь у трех (9,4 %) пациентов. Кроме того, во второй группе до начала лечения размеры первичной опухоли мочевого пузыря ≥ 5 см наблюдали у 38 (84,4 %), при этом ≥ 7 см — у 18 (40,0 %) больных, а в первой группе размеры опухоли ≥ 5 см были диагностированы у девяти (28,1 %), и ≥ 7 см — лишь у одного (3,1 %) больного.

В течение первого года наблюдения после ДЛТ у десяти (31,3 %) больных первой группы в результате

выраженной регрессии стало возможным проведение трансуретральной резекции, что, несомненно, явилось важнейшей составляющей органосохраняющего лечения этих пациентов и достижения полного излечения опухоли.

Проведение повторного курса ДЛТ в СОД = 50 Гр потребовалось лишь у одного (3,1 %) больного по поводу рецидива РМП, диагностированного через восемь лет после завершения радикального курса ДЛТ.

Сравнительные данные общей выживаемости двух групп больных представлены в табл. 4 и на рис. 1. Представленные данные демонстрируют статистически значимую (*p* < 0,001) связь между достижением полной регрессии опухоли после проведения лечения и общей выживаемостью пациентов. Большая часть (73,3 %) больных, у которых не было достигнуто полной регрессии опухоли мочевого пузыря после лечения, погибла от РМП на протяжении первых двух лет после окончания лечения на фоне продолженного роста опухоли. Ни один больной этой группы не пережил шестилетний период наблюдения.

Результаты скорректированной выживаемости больных в зависимости от достижения полной регрессии опухоли представлены на рис. 1. Пяти- и десятилетняя скорректированная выживаемость больных РМП, у которых после лечения достигнута полная регрессия опухоли, составила 72,7 ± 8,3 % и 52,3 ± 10,7 % соответственно. Пятилетняя скорректированная выживаемость больных, у которых не достигнута полная регрессия опухоли, составила 7,7 ± 5,0 % (*p* < 0,001). Таким образом, достижение локального излечения при проведении лучевой терапии является значимым фактором, улучшающим результаты лечения больных РМП.

Была изучена безрецидивная выживаемость у больных с полной регрессией и без достижения полной регрессии опухоли. Полученные данные представлены на рис. 2. Как следует из представленных данных, пяти- и десятилетняя безрецидивная выживаемость у больных с полной регрессией опухоли после лечения составила 66,6±8,6 % и 44,9±10,8 % соответственно; у больных с отсутствием полной регрессии пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 8,3±5,2 % (*p* < 0,001).

Статистический анализ полученных результатов позволил выделить следующие факторы, оказываю-

Таблица 4
Общая выживаемость больных инвазивным РМП в зависимости от регрессии опухоли

Группы больных	Общая выживаемость больных, %					
	1 год	2 года	3 года	5 лет	10 лет	<i>p</i>
С полной регрессией опухоли	93,8 ± 4,3	81,3 ± 6,9	75,0 ± 7,7	65,0 ± 8,5	36,6 ± 9,5	<0,001
С отсутствием полной регрессии опухоли	54,8 ± 7,7	12,6 ± 5,5	6,3 ± 4,2	6,3 ± 4,2	—	

А.Н. Котеров, А.П. Бирюков

ДЕТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ. СООБЩЕНИЕ 2. ЧАСТОТА ОТКЛОНЕНИЙ И ПАТОЛОГИЙ И ИХ СВЯЗЬ С НЕРАДИАЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ

A.N. Koterov, A.P. Biryukov

The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident
2. The Frequency of Anomalies and Pathologies and its Connection to Non-Radiation Factors

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение: принципиальная возможность регистрации радиационных эффектов у детей ликвидаторов.
2. Данные о нарушениях, дефектах, аномалиях и патологиях у детей ликвидаторов в России, Украине и Белоруссии.
3. Влияние нервно-эмоционального стресса, психических расстройств и патологий на геномные и хромосомные повреждения.
 - 3.1. Эксперименты на животных.
 - 3.2. Исследования людей, находящихся в условиях психогенного стресса.
 - 3.3. Исследования страдающих психическими заболеваниями.
4. Влияние нервно-эмоционального стресса и психических расстройств родителей на индукцию нарушений и патологий у их потомков.
 - 4.1. Зависимость геномных и хромосомных нарушений у детей от материнских факторов.
 - 4.2. Нарушения и патологии у детей, родители которых пребывали в состоянии стресса и депрессии.
 - 4.3. Нарушения и патологии у детей, беременность которыми была нежеланна.
5. Чувствительность к неблагоприятным факторам при стрессах психогенной природы.
6. Наследственные эффекты нерадиационных факторов, которые могли воздействовать на ликвидаторов.
 - 6.1 Тяжелые металлы.
 - 6.2 Бензин, выхлопные газы и горюче-смазочные материалы.
 - 6.3 Растворители и другие органические соединения.
 - 6.4. Лекарственные препараты и наркотики.
 - 6.5. Алкоголь.
 - 6.6. Тяжелое (обильное) курение.
7. Психогенные стрессы и расстройства у ликвидаторов.
8. Заключение. Сделан вывод, что выявленные у детей ликвидаторов нарушения, дефекты и патологии обусловлены комплексом нерадиационных факторов, преобладающим из которых является психогенный стресс.

Ключевые слова: ЧАЭС, ликвидаторы аварии, дети ликвидаторов, трансгенерационные эффекты, радиация, нерадиационные факторы, психогенный стресс, цитогенетические и генетические эффекты

CONTENT

1. Introduction: a principle capability to register the radiation effects in offspring of recovery workers.
2. Data about disorders, defects, anomalies and pathologies for offspring of recovery workers in Russia, Ukraine and Belarus’.
3. Effect of neuroemotional stress, mental disorders and pathologies on genomic and chromosomal damages.
 - 3.1. Experiments in animals.
 - 3.2. Study of the people with a psychogenic stress.
 - 3.3. Study of psychiatric patients.
4. Effect of neuroemotional stress and mental disorders of parents in the disorders and pathologies induction at their offspring.
 - 4.1. Maternal factors dependence of genomic and chromosomal disorders in children.
 - 4.2. Anomalies and pathologies in children whose parents undergone stress and depression.
 - 4.3. Anomalies and pathologies in children who were the object of undesirable pregnancy.
5. Sensitivity to unfavorable factors for psychogenic stresses.
6. Hereditary effects of non-radiation factors which could affect recovery workers.
 - 6.1. Trace metals.
 - 6.2. Gasoline, exhaust, fuels and lubricants.
 - 6.3. Organic solvents and other organic chemicals.
 - 6.4. Medical agents and drugs.
 - 6.5. Alcohol.
 - 6.6. Heavy smoking.
7. Psychogenic stresses and disorders in recovery workers.
8. Conclusion. It is concluded that disturbances, defects and diseases found in recovery worker children are caused by a complex of non-radiation factors dominated by psychogenic stress.

Key words: Chernobyl Nuclear Power Plant accident, recovery workers, offspring of recovery workers, transgeneration effects, radiation, non-radiation factors, psychogenic stress, cytogenetic and genetic effects

67. Shimizu M., Sugihara N., Kita Y. et al. Long-term course and cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // Brit. Heart J., 1992, **67**, P.155–160.
68. Sakata K., Shirotani M., Yoshida H. Cardiac sympathetic nervous system in early essential hypertension assessed by ¹²³I-MIBG. // J. Nucl. Med., 1999, **40**, P. 6–11.
69. Matsuo S., Nakamura Y., Tsumamoto T., Kinoshita M. Impairments of myocardial sympathetic activity may reflect the progression of myocardial damage or dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. // J. Nucl. Cardiol., 2002, **9**, P. 407–411.
70. Terai H., Shimizu M., Ino H. et al. Changes in cardiac sympathetic nerve innervation and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. // J. Nucl. Med., 2003, **44**, P. 1612–1617.
71. Abboud F.M. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. // Hypertension, 1982, P. 208–225.
72. Esler M. The sympathetic system and hypertension. // Amer. J. Hyperten., 2000, **13**, Suppl. 1, P. 99–105.
73. Fujiwara Y., Hamada M., Shigematsu Y. Scintigraphic assessment of cardiac adrenergic innervation in patients with essential hypertension. // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, **17**, Suppl. 2, P. 148–155.
74. Schwebel C., Farget D. Evaluation of norepinephrine content in the myocardium in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 1992, **85**, P. 1099–1102.
75. Шуленин К.С. Особенности симпатического влияния на сердце, перфузии и кинетики миокарда у больных гипертонической болезнью при различных вариантах ремоделирования левого желудочка. Автореф. канд. мед. наук, 2005.
76. Esler M. The sympathetic system and hypertension. // Amer. J. Hyperten., 2000, **13**, Suppl. 1, P. 99–105.
77. Shimizu M., Ino H., Okeie K. Cardiac sympathetic activity in the asymmetrically hypertrophied septum in patients with hypertension or hypertrophic cardiomyopathy. // Clin. Cardiol., 2000, **23**, No. 5, P. 365–370.
78. Лоладзе Н.В., Голицын С.П., Самойленко Л.Е.. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным скинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. // Кардиология, 2005, **46**, № 5, С. 20–21.
79. Han J., Mood D.H., Kim Y.H. Regional cardiac sympathetic denervation and systolic compression of a septal perforator branch in a sudden death survivor with hypertrophic cardiomyopathy. // Clin. Nucl. Med., 2002, **27**, P. 434–437.
80. Morimoto S., Terada K. Investigation of the relationship between regression of hypertensive cardiac hypertrophy and improvement of cardiac sympathetic nervous dysfunction using iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging. // Eur. J. Nucl. Med., 1996, **23**, P. 756–761.
81. Isobe S., Izawa H., Iwase M. et al. Cardiac ¹²³I-MIBG reflects left ventricular functional reserve in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. // J. Nucl. Med., **46**, P. 909–916.
82. Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е. и соавт. Нарушение симпатической иннервации сердца у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. // Кардиология, 2004, **45**, № 7, P. 46–52.
83. Matdunari I., Schricke U., Bengel F.M. et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage in determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. // Circulation 2000, **101**, P. 2579–2585.
84. Bengel F.M., Permanetter B., Ungerer M. et al. Relationship between altered sympathetic innervation, oxidative metabolism and contractile function in the cardiomyopathic human heart. // Eur. Heart J., 2001, **22**, P. 1594–1600.
85. Аверкина Н.В., Габрусенко С.А., Самойленко Л.Е. Оценка перфузии миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией в сопоставлении с клиническими и эхокардиографическими данными. // Терапевт. архив, 2003, **75**, № 4, С. 20–25.
86. Пирцхалаишвили Н.А. Внутрисердечная гемодинамика и состояние коронарного кровообращения у больных гипертрофической кардиомиопатией. Автореф. канд. мед. наук, 1992.
87. Dilsizan V., Bonow R.O., Epstein S.E. et al. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. // J. Amer. Coll. Cardiol., 1993, **1**, No. 4, P. 87–97.
88. Taniguchi Y., Sugihara H., Terada K. et al. Myocardial ischemia and abnormality of cardiac sympathetic nervous function in apical hypertrophic cardiomyopathy. // J. Cardiol., 1994, **24**, P. 293–298.
89. Pace L., Betocchi S., Losi M. et al. Sympathetic nervous function in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by ¹²³I-MIBG: relationship with left ventricular perfusion and function. // J. Nucl. Med., 2004, **48**, P. 20–25.
90. Taki J., Nakajima K., Shimizu M. et al. Whole-body distribution of iodine-123 metaiodobenzylguanidine in hypertrophic cardiomyopathy: significance of its washout from the heart. // Eur. J. Nucl. Med., 1990, **17**, P. 264–268.
91. Casset-Senon D., Philippe L., Cosnay P. et al. Isotopic study of myocardial perfusion and innervation in 28 patients with primary hypertrophic cardiomyopathy: relation to arrhythmia. // Arch. Mal. Coer. Vaiss., 1994, **87**, P. 475–483.
92. Maron B.J. Hypertrophic Cardiomyopathy: A systematic review. // JAMA., 2002, **287**, P. 1308–1320.

Поступила: 08.11.2011

Принята к публикации: 17.02.2012

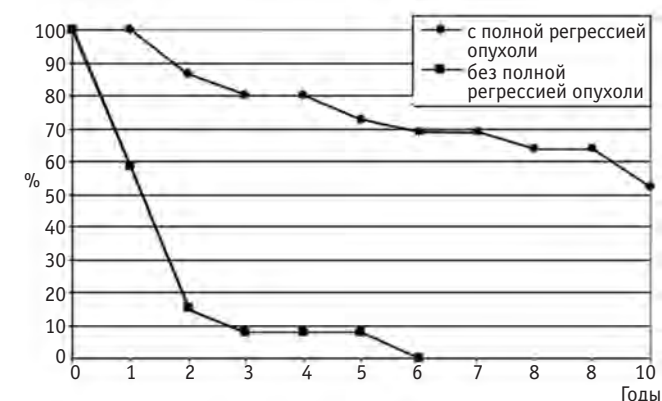


Рис. 1. Скорректированная выживаемость больных инвазивным РМП в зависимости от полноты регрессии опухоли после лечения

щие влияние на достижение полного излечения опухоли мочевого пузыря и, в последующем, на выживаемость больных: распространенность первичной опухоли, стадия T_2 ($p < 0,05$); проведение трансуретральной резекции остаточной опухоли мочевого пузыря ($p < 0,01$); отсутствие нарушения функции почек ($p < 0,001$); размеры опухоли менее 5 см в наибольшем измерении ($p < 0,001$). Влияние на эффективность ДЛТ РМП таких факторов, как степень дифференцировки опухоли и мультифокальность поражения мочевого пузыря, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в нашем исследовании проанализированы результаты радикальной лучевой терапии у больных РМП и изучена взаимосвязь между достижением локального контроля после лечения опухоли мочевого пузыря и отдаленными результатами лечения. Общая пяти- и десятилетняя выживаемость 77 больных инвазивным РМП составила $33,5 \pm 5,7\%$ и $17,8 \pm 5,1\%$, а скорректированная – $38,3 \pm 6,1\%$ и $26,1 \pm 6,2\%$ соответственно. В то же время, пяти- и десятилетняя скорректированная выживаемость больных РМП с полной регрессией опухоли после лечения ($n = 32$) составила $72,7 \pm 8,3\%$ и $52,3 \pm 10,7\%$ соответственно. Пятилетняя скорректированная выживаемость больных, у которых не достигнута полная регрессия опухоли, составила $7,7 \pm 5,0\%$ ($p < 0,001$).

Следовательно, достижение локального излечения рака мочевого пузыря при проведении лучевой терапии является значимым фактором, улучшающим результаты лечения. Предметом дальнейших исследований могут являться методы и средства, способствующие достижению полной регрессии опухоли. Совершенствование технических возможностей и внедрение в клиническую практику высокотехнологического оборудования для проведения лучевой терапии позволяют надеяться на повышение эффективности лечения больных РМП.

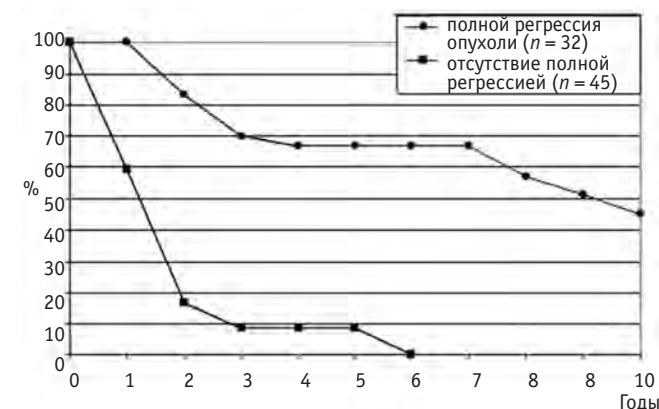


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у больных РМП в зависимости от регрессии опухоли после лечения

Выводы

1. Проанализированы результаты радикальной лучевой терапии у больных инвазивным РМП с наличием противопоказаний к проведению других методов лечения или отказавшихся от них. Общая пяти- и десятилетняя выживаемость составила $33,5 \pm 5,7\%$ и $17,8 \pm 5,1\%$; а скорректированная – $38,3 \pm 6,1\%$ и $26,1 \pm 6,2\%$ соответственно. У 13 (16,9 %) пациентов проведение ДЛТ позволило в последующем провести органосберегающее хирургическое вмешательство (ТУР).

2. Проведение радикальной ДЛТ не сопровождалось развитием тяжелых осложнений лечения. Поздние лучевые циститы первой – второй степени (RTOG/EORTC) были диагностированы у 12 (15,6 %) больных, третьей степени – у двух (2,6 %); поздние ректиты первой степени – у трех (3,9 %) пациентов. Ни в одном случае не наблюдали поздних осложнений четвертой – пятой степени.

3. Выявлена статистически значимая зависимость отдаленных результатов лечения от достижения полной регрессии опухоли мочевого пузыря: пяти- и десятилетняя скорректированная выживаемость больных РМП с полной регрессией опухоли после лечения ($n = 32$) составила $72,7 \pm 8,3\%$ и $52,3 \pm 10,7\%$ соответственно. Пятилетняя скорректированная выживаемость больных, у которых не достигнута полная регрессия опухоли после лечения ($n = 45$), составила $7,7 \pm 5,0\%$ ($p < 0,001$). Ни один больной этой группы не пережил шестилетний период наблюдения.

4. Прогностически благоприятными факторами, способствующими достижению локального излечения, были следующие: распространенность первичной опухоли, стадия T_2 ($p < 0,05$); проведение трансуретральной резекции остаточной опухоли мочевого пузыря ($p < 0,01$); отсутствие нарушения функции почек ($p < 0,001$); размеры опухоли менее 5 см в наибольшем измерении ($p < 0,001$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dunst J., Diestelhorst A., Kuhn R. et al.* Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. // *Strahlenther. Oncol.*, 2005, **181**, No. 10, P. 632–637.
2. *Krause F.S., Walter B., Ott O.J. et al.* 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. // *Anticancer Res.*, 2011, **31**, No. 3, P. 985–990.
3. *Mayans R.A., Costa R.D., Bergera Z.J. et al.* Response and progression-free survival in T₂ to T₄ bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation. // *Actas Urol. Esp.*, 2010, **34**, No. 9, P. 775–780.
4. *Ott O.J., Rodel C., Weiss C. et al.* Radiochemotherapy for bladder cancer. // *Clin. Oncol.*, 2009, **21**, No. 7, P. 557–565.
5. *Rene N.J., Cury F.B., Souhami L.* Conservative treatment of invasive bladder cancer. // *Curr. Oncol.*, 2009, **16**, No. 4, P. 36–47.
6. *Rodel C., Weiss C., Sauer R.* Комплексное органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря. // *J. Clin. Oncol.* (Русское издание), 2007, **1**, № 2, P. 110–118.
7. *Yafi F.A., Cury F.L., Kassouf W.* Organ-sparing strategies in the management of invasive bladder cancer. // *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2009, **9**, No. 12, P. 1765–1775.
- Поступила: 24.06.2011
Принята к публикации: 09.11.2011
- septel perforator associated with impaired myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy. // *Amer. Heart J.*, 1999, **137**, No. 1, P. 109–117.
40. *Morishita S., Kondo Y., No. mura M. et al.* Impaired retention of technetium ⁹⁹Tc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. // *Amer. J. Cardiol.*, 2001, **87**, P. 743–747.
41. *O’Gara R.T., Bonow R.O., Maron B.J. et al.* Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessment with thallium-201 emission computed tomography. // *Circulation*, 1987, **76**, P. 1214–1223.
42. *Pitcher D., Wainwright R., Maisey M. et al.* Assessment of chest pain hypertrophic cardiomyopathy using exercise thallium-201 myocardial imaging. // *Brit. Heart J.*, 1980, **44**, P. 655–667.
43. *Tamadura E., Tamaki N., Matsumori A. et al.* BMIPP compared with PET metabolism. // *Int. J. Card. Imaging*, 1999, **15**, No. 1, P. 61–69.
44. *Ishida Y., Nagata S., Yasumura Y. et al.* Clinical analysis of myocardial perfusion and metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy by single photon emission tomography and positron emission tomography. // *J. Cardiol.*, 2001, **37**, Suppl.1, P. 121–128.
45. *Choudhury L., Rosen S.D., Patel D. et al.* Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy. A study with positron emission tomography. // *Eur. Heart J.*, 1999, **18**, P. 108–116.
46. *Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е.* Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда. // *Кардиол. вестник*, 2006, **1**, № 2, С. 43–51.
47. *Matheja P., Schafer M., Weckesser T. et al.* Imaging sympathetic innervation. // *J. Nucl. Med.*, 1999, **43**, P. 281–290.
48. *D’Alto M., Mauseas S., Basso A., Polverino W. et al.* The heterogeneity of myocardial sympathetic innervation in normal subjects: an assessment by iodine ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. // *Cardiologia*, 1998, **43**, No. 11, P. 1231–1237.
49. *Klane R.C., Swanson D.P., Wieland D.M. et al.* Myocardial imaging with ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine. // *J. Nucl. Med.*, 1981, **22**, P. 129–132.
50. *Свистов А.С., Солодков А.С.* Возможности сцинтиграфии миокарда в оценке активности симпатических нервных окончаний в сердце при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. // *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*, 2010, **11**, № 69, С. 90–94.
51. *Метелица В.Н.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Медпрактика, 1996, 330 с.
52. *Nakajo M., Shapiro B., Copp J. et al.* The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-I-131-iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. // *J. Nucl. Med.*, 1983, **24**, No. 8, P. 672–82.
53. *Hattori N., Schwaiger M.* Metaiodobenzilguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, P. 1–6.
54. *Hartikainen J., Kuikka J., Mantysaari M. et al.* Sympathetic innervation after acute myocardial infarction. // *Amer. J. Cardiol.*, 1996, **77**, P. 5–9.
55. *Kline R.C., Swanson D.P., Wieland D.M. et al.* Myocardial imaging with ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidine. // *J. Nucl. Med.*, 1981, **22**, P. 129–132.
56. *Conen-Solal A., Esanu Y., Logeart D. et al.* Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1999, **33**, P. 759–766.
57. *Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г.* Морфологические основы иннервации сердца. — М.: Наука, 1992, 35 с.
58. *Brodde O.E., Michel M.C.* Adrenergic and muscarin receptor in human heart. Pharmacological ¹²³I-MIBG uptake in newly diagnosed IDDM patients. // *Diabets*, 1996, **14**, P. 801–805.
59. *Сычев Д.А., Кукес В.Г., Андреев Д.А., Остроумов Е.Н.* Клиническое значение сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином для оценки фармакодинамической эффективности бета-адреноблокаторов, применяемых при ХСН. // *Сердечная недостаточность*, 2001, **2**, № 2, 61–64.
60. *Kurata C., Shouda S., Mikami T. et al.* Metaiodobenzylguanidine and heart rate variability in heart failure. // *Jpn. Circ. J.*, 1998, **62**, P. 770–772.
61. *Shimizu M., Ino H., Yamaguchi M. et al.* Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, P. 15–20.
62. *McGhie A.L., Corbett J.R., Akers M.S. et al.* Regional cardiac adrenergic function using ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. // *Amer. J. Cardiol.*, 1991, **67**, P. 236–242.
63. *Hiasa G., Hamada M., Saeki H. et al.* Cardiac sympathetic nerve activity can detect congestive heart failure sensitively in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Chest*, 2005, **128**, No. 3, P. 1888–1899.
64. *Matsuo S., Nakamura Y., Tsumamoto T., Kinoshita M.* Impairments of myocardial sympathetic activity may reflect the progression of myocardial damage or dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. // *J. Nucl. Cardiol.*, 2002, **9**, P. 407–411.
65. *Shimizu M., Sugihara N., Kita Y. et al.* Long-term course and cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Brit. Heart J.*, 1992, **67**, P.155–160.
66. *Han J., Mood D.H., Kim Y.H.* Regional cardiac sympathetic denervation and systolic compression of a septal perforator branch in a sudden death survivor with hypertrophic cardiomyopathy. // *Clin. Nucl. Med.*, 2002, **27**, P. 434–437.

13. *Sutton S.J., Lie J.T., Anderson K.K. et al.* Histopathological specificity of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Miocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. // Brit. Heart J., 1980, **44**, P. 433–451.
14. *Самойленко Л.Е.* Перфузионная сцинтиграфия миокарда в клинической кардиологии. Дисс. докт. мед. наук, 1998, 392 с.
15. *Синицын В.Е., Стукалова О.В., Ларина О.В. и соавт.* Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием в оценке очаговых изменений в миокарде левого желудочка у больных с гипертрофической кардиомиопатией. // Кардиол. вестник, 2008, **3**, № 2, С. 54–57.
16. *Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Сергиенко И.В.* Клинические перспективы применения сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином для оценки состояния симпатической нервной системы миокарда. // Терапевт. архив, 2003, № 4, С. 90–93.
17. *Corbett J.R.* Fatty acids for myocardial imaging. // Semin. Nucl. Med., 1999, **29**, No. 3, P. 237–258.
18. *McKenna W.J., Dianfield J., Faruqi A. et al.* Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. // Amer. J. Cardiol., 1981, **47**, P. 532–538.
19. *Maron B.J., Epstein S.E., Roberts W.C. et al.* Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. // Amer. J. Cardiol., 1979, **43**, P. 1086–1098.
20. *Maron B.J., Roberts W.C.* Quantative analysis of cardiac muscle cell disorganisation in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. // Circulation, 1999, **59**, P. 689–706.
21. *Ho C.Y., Lopez B., Coelho-Filho O.R. et al.* Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. // N. Engl. J. Med., 2010, **363**, P. 552–563.
22. *Shirani J., Pick R., Roberts W.C. et al.* Morfology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. // J. Amer. Coll. Cardiol., 2000, No. 35, P. 36–44.
23. *Maron M.S., Olivotto I., Maron B.L. et al.* The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. // J. Amer. Coll. Cardiol., 2009, **54**, P. 866–875.
24. *Olsen E.G.*, Anatomic and light microscopic characterization of hypertrophic obstructive and non obstructive cardiomyopathy. // Eur. Heart J., 1983, No. 4. Suppl. F. P. 1–8.
25. *Cecchi F., Olivotto I., Gistri R. et al.* Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. // N. Engl. J. Med., 2003, **349**, P. 1027–1035.
26. *Maron B.J. Bonow R.O. Cannon R.O. et al.* Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestation, pathophysiology, and therapy. // N. Engl. J. Med., 1987, **316**, P. 780–789.
27. *Baandrup U., Caulfield J.B., Wolkowicz P.E.* Electron microscopic investigation of endomyocardial biopsy samples in hypertrophy and cardiomyopathy. // Circulation, 1981, **63**, P. 1289–1298.
28. *Corbett J.R.* Fatty acids for myocardial imaging. // Semin. Nucl. Med., 1999, **29**, No. 3, P. 237–58.
29. *Пирихалаишвили Н.А.* Внутрисердечная гемодинамика и состояние коронарного кровообращения у больных гипертрофической кардиомиопатией. Автореф. канд. мед. наук, 1992.
30. *Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P.* Lesson from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Boil., 2000, **20**, No. 5, P. 1262–1275.
31. *Sherrid M.V., Chaudhry F.A., Swistel D.G.* Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. // Ann Thorac. Surg., 2003, **75**, P. 620–623.
32. *Лоладзе Н.В.* Состояние симпатической иннервации миокарда по данным томосцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином и показатели иммуновоспалительных процессов у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Автореф. дисс. канд. мед. наук 2006.
33. *Krams R., Kofflard M. J., Duncker D. J. et al.* Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodelling of the coronary microcirculation. // Brief Rapid Commun., 1997, **10**, P. 230–231.
34. *Harijaki K.J., Cheirif J., Murgo J.P. et al.* Ischemia and atherosclerosis coronary artery disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review of incidence, pathophisiological mechanisms, clinical implications and management strategies. // Coron. Artery Dis., 1996, **3**, No. 7, P. 183–187.
35. *Matsuo S., Nakamura Y.* Myocardial metabolic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy assessed by iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid myocardial scintigraphy and its relation to exercise-induced ischemia. // Jpn. Circ. J., 1998, **62**, No. 3, P. 167–172.
36. *Tamadura E., Kudon T., Matsumori A. et al.* Impairment of BMIPP uptake precedes abnormalities in oxygen and glucose metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. // J. Nucl. Med., 1998, **39**, No. 3, P. 390–396.
37. *Camici P.G., Cecchi F., Gistri R. et al.* Dipiridamole-induced subendocardial underperfusion in hypertrophic cardiomyopathy assessed by positron-emission tomography. // Coron. Artery Dis., 1991, **2**, P. 837–841.
38. *Dilsizian V., Bonow R.O., Epstein S.E. et al.* Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. // J. Amer. Coll. Cardiol., 1993, **22**, P. 796–804.
39. *Hirasaki S., Nakamura T., Kuribayashi T. et al.* Abnormal course, abnormal flow, and systolic compression of the

ОБЗОР

REVIEW

Я.В. Щиголева, Л.Е. Самойленко, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: РОЛЬ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ПЕРФУЗИИ И СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА КАК ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ya.V. Schigoleva, L.E. Samoylenko, S.N. Tereschenko, V.B. Sergienko Hypertrophic Cardiomyopathy: Radionuclide Imaging Methods in the Evaluation of the Myocardial Perfusion and Sympathetic Activity as the Predictive Factors of the Disease Course and Prognosis

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены литературные данные, посвященные исследованию перфузии и симпатической активности миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) методами радионуклидной диагностики.

ГКМП относится к кардиомиопатиям с первичным повреждением миокарда, которые характеризуются дезорганизацией миофибрилл кардиомиоцитов, гипертрофией сердечной мышцы, преимущественным нарушением диастолической сердечной функции. Клиническое течение ГКМП отличается разнообразием клинических симптомов и форм: от латентного или бессимптомного до неуклонно прогрессирующего течения с развитием развернутой картины сердечной недостаточности. Потенциально опасным исходом заболевания является внезапная смерть, особенно у людей молодого возраста.

В качестве одного из важных факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, выделяют нарушения перфузии миокарда, которые могут быть как необратимыми, в виде участков фиброза, так и преходящими вследствие ишемии миокарда, и которые обнаруживаются при проведении перфузионной сцинтиграфии с радиофармпрепаратами, тропными к неповрежденному миокарду, и ПЭТ.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию симпатической активности миокарда при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при ГКМП, учитывая важную роль симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца и сосудов. В связи с этим рассмотрены характеристики радиофармпрепарата метайодбензилгуанидина (МИБГ), меченого радиоактивным ¹²³I, — структурного аналога норадrenalина, основного нейротрансмиттера симпатической нервной системы, который в настоящее время применяется для оценки общей и региональной симпатической активности миокарда. Полагают, что нарушение симпатической активности миокарда является одним из факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ГКМП, поэтому выявление нарушений симпатической активности при ГКМП является важной проблемой. Нарушение нейрональной функции сердца у больных ГКМП, возможно, позволит определять развитие клинической симптоматики, в том числе болевого синдрома, желудочковых нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти. Учитывая тот факт, что нервные клетки более чувствительны к повреждающим факторам, чем кардиомиоциты, выявление нарушений симпатической активности с помощью сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ может быть ранним диагностическим маркером повреждения миокарда.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, симпатическая активность миокарда, ¹²³I-метайодбензилгуанидин (¹²³I-МИБГ), гипертрофическая кардиомиопатия

ABSTRACT

This article presents the review that outlined studies on myocardial perfusion and sympathetic activity by radionuclide imaging methods in the patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). HCM embodies several heterogeneous primary myocardial disorders characterized by cardiomyocyte myofibrils disarrangement, hypertrophy of a cardiac muscle, and predominantly diastolic dysfunction. Clinical course of HCM can vary from latent or asymptomatic to steadily progressive into advanced stage with overt heart failure; the sudden death being one of the outcomes, especially in young patients.

Impairment of the myocardial perfusion has been considered as a predictive factor of the clinical course and prognosis in HCM. These perfusion abnormalities may be fixed and irreversible due to myocardial fibrosis of different extent and severity, or transient as an indicator of myocardial ischemia.

In recent years, the great attention is given to research of sympathetic activity of a myocardium at various cardiovascular diseases including HCM playing an important role for sympathetic nervous system in regulation of action of the heart and vessels. In present paper, the characteristic radioactive ¹²³I-metaiodbenzilguanidin (MIBG) which is structural analog of the core neurotransmitters sympathetic nervous system is presented and applied now to an estimation of the general and regional sympathetic activity of a myocardium. It is believed that infringement of sympathetic activity of myocardium is the one of important factors influencing the development and progressing of HCM therefore revealing the infringements of sympathetic activity in case of HCM. Violation of neuronal function of heart in HCM patients may determine the development of clinical symptoms including pain, ventricular arrhythmia, and sudden cardiac death. Considering the fact that nerve cells are more sensitive to damaging factors, the cardiomyocytes identifying violations of sympathetic activity may be an early diagnostic marker of myocardial injury. The importance of research aimed at studying the relationship of perfusion disorders, ischemia, and myocardial sympathetic activity in prognostic aspect is demonstrated.

Key words: singlephoton emission computer tomography (SPECT), myocardial sympathetic activity, ¹²³I-metaiodobenzilguanidine (¹²³I-MIBG), hypertrophic cardiomyopathy

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ. E-mail: yasa26@mail.ru

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia. E-mail: yasa26@mail.ru

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к первичным заболеваниям миокарда. В ее основе лежит повреждение, характеризующее дезорганизацией миофибрилл кардиомиоцитов и гипертрофией сердечной мышцы [1]. Этиология заболевания окончательно неизвестна.

Впервые ГКМП как казуистика была описана французским патологом М. Hallopeau в 1869 году, но до настоящего времени ее генез остается предметом исследований.

Патофизиологически ГКМП является сложным комплексным заболеванием, включающим в себя множественные нарушения, в том числе обструкцию выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ), диастолическую дисфункцию, митральную регургитацию, миокардиальную ишемию и аритмии.

Течение ГКМП может длительное время оставаться латентным и бессимптомным, однако встречаются неуклонно прогрессирующие и трудно поддающиеся медикаментозному лечению формы [1]. Клинические проявления заболевания отличаются разнообразием симптомов. Наиболее частыми жалобами пациентов ГКМП являются одышка, болевые ощущения в грудной клетке кардиалгического и/или стенокардитического характера, ощущение перебоев в работе сердца, пре- и синкопальные состояния, головокружения. Потенциально опасным исходом заболевания является внезапная смерть, особенно у людей молодого возраста [1, 2].

ГКМП является самой распространенной среди кардиомиопатий. Согласно данным статистики за последние десять лет, распространенность ГКМП в общей популяции составляет 0,2–0,5 %. Заболевание выявляется как в младенческом и детском возрасте, так и у пожилых людей. Однако преимущественно ГКМП регистрируется у лиц молодого трудоспособного возраста, особенно у мужчин, и нередко имеет прогрессирующее течение с высокой угрозой внезапной смерти [3, 4]. Смертность среди взрослого населения составляет 2–4 %, в детском и подростковом возрасте — 4–6 %, при этом причиной половины летальных исходов считается внезапная смерть [5, 6].

На сегодняшний день общепризнанной является концепция о преимущественно наследственной природе заболевания, в основе формирования которого и всего спектра клинических проявлений лежат мутации в генах, кодирующих сократительные белки кардиомиоцитов. При этом основным типом наследования является аутосомно-доминантный. Описано около 450 мутаций нескольких генов, кодирующих белки сердечного саркомера и некоторые несаркомерные белки, а также в митохондриальной ДНК [7].

В настоящее время наблюдается повсеместный рост зарегистрированных случаев этой патологии, обусловленный как истинным увеличением числа больных ГКМП, так и существенным увеличением выявляемости заболевания за счет внедрения в повседневную клиническую практику методов ЭКГ и эхокардиографии [7, 8]. Более точным неинвазивным методом диагностики ГКМП является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, которую можно выполнить в специализированных кардиологических учреждениях, также как и перфузионную ОФЭКТ миокарда с кардиотропными радиофармпрепаратами. Применение перфузионной сцинтиграфии у больных ГКМП позволяет оценить кровоснабжение миокарда на микроциркуляторном уровне и резерв коронарного кровотока и выделить группу пациентов с преходящей ишемией миокарда, рубцовым повреждением, нарушениями, которые, по мнению большинства авторов, играют важную роль в патогенезе, течении и прогнозе заболевания [8–10].

В последние годы в качестве другого, не менее важного фактора, рассматривают нарушения симпатической активности сердца, выявить которые возможно с помощью сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МИБГ), меченным радиоактивным ¹²³I. ¹²³I-МИБГ является структурным аналогом норадреналина, основного нейротрансмиттера симпатической нервной системы. Нервные клетки более чувствительны к повреждению, чем кардиомиоциты [11]. Возможно, применение сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ и диагностика нарушений адренергической активности будет способствовать более раннему обнаружению повреждения миокарда при ГКМП.

Целью данного обзора является обсуждение данных литературы, посвященной исследованию кровоснабжения сердца на уровне микроциркуляции и симпатической активности как фактора, играющего важную роль в развитии и течении заболевания, по данным радионуклидных методов исследования. В отечественной литературе эти вопросы освещены недостаточно.

Исследования перфузии миокарда при ГКМП

Полагают, что одним из факторов, оказывающих влияние на течение и прогноз ГКМП, является нарушение кровоснабжения сердца на уровне микроциркуляции [8]. Анализ представленных в литературе данных отечественных и зарубежных исследований показывает, что при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда и МРТ с контрастированием, нарушения перфузии миокарда выявляются у большинства больных ГКМП [12–17]. При этом в

При этом ишемическое повреждение миокарда чаще выявлялось при его выраженной гипертрофии, а выраженность нарушений общей симпатической активности коррелировала с выраженностью гипертрофии ЛЖ.

Данное исследование имеет и другое важное значение. Известно, что многие авторы, в том числе Maron et al. [92], считают, что ЖНРС являются одной из основных причин внезапной смерти больных ГКМП, и стратификация пациентов в зависимости от степени риска занимает ведущее место в общей тактике ведения этой категории больных.

Суммируя имеющиеся данные по изучению миокардиальной симпатической активности у больных ГКМП, можно отметить, что на настоящем уровне исследований большая часть полученных результатов констатирует наличие нарушений захвата ¹²³I-МИБГ и ускорение его клиренса, более значимое у больных с выраженной гипертрофией. Прослежена взаимосвязь между нарушениями симпатической иннервации и развитием в дальнейшем хронической сердечной недостаточности у больных с ГКМП.

Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования симпатической активности миокарда для определения клинической значимости выявленных нарушений, возможности оценки прогноза и эффекта лечения на основании данных сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ. Необходимы также дальнейшие исследования, посвященные изучению взаимосвязи нарушений перфузии, функции и симпатической активности миокарда с прогностической целью. Возможно, выявление нарушений нейрональной функции может способствовать более ранней диагностике повреждения миокарда при ГКМП по сравнению с другими существующими неинвазивными диагностическими методами, что, в свою очередь, облегчит выбор оптимальной тактики ведения больных.

Выводы

1. По данным большинства исследователей, у больных ГКМП с интактными коронарными артериями определяются нарушения перфузии миокарда, которые являются следствием ишемии и/или стойкого повреждения миокарда, отражающего наличие участков фиброза, и которые могут играть важную роль в развитии клинической симптоматики и прогрессировании заболевания.
2. При проведении сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ у больных ГКМП выявляются нарушения общей и региональной симпатической активности миокарда. Степень выраженности нарушений симпатической активности ассоциируется с выраженностью гипертрофии ЛЖ.

3. Необходимы дальнейшие исследования симпатической активности миокарда при ГКМП, т.к. нарушения нейрональной функции могут быть маркерами раннего повреждения миокарда.
4. Требуется также установить взаимосвязь нарушений перфузии и симпатической активности миокарда. Выявление групп больных с ишемическим и фиброзно-рубцовым повреждениями и нарушениями симпатической активности будет способствовать более точному определению тактики ведения больных, прогноза лечения и течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wagle E.D., Rakowski H., Kimball B.P. Williams W.G. Hypertrophic cardiomyopathy — clinical spectrum and treatment. // Circulation, 1995, **92**, P. 1680–1692.
2. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы. // Болезни сердца и сосудов, 2006, **1**, № 1, С. 38–45.
3. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы (по материалам сообщения Международного комитета экспертов по ГКМП) // Consilium-medicum, 2004, **6**, № 5, С. 350–355.
4. Maron B.J., Olivotto I., Spirito P. et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy—related death: Revisited in a large non—referral-based patient population. // Circulation, 2000, **102**, P. 858–864.
5. Мухарлямов Н. М. Кардиомиопатии. — М.: Медицина, 1990, 167 с.
6. Кардиомиопатии. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. — Женева 1990, 67 с.
7. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинко-инструментальная характеристика, варианты клинического течения, прогноз и особенности медикаментозного лечения. Автореф. дисс. докт. мед. наук, 2009.
8. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force in Practice Guidelines. // Circulation, 2011, **124**, P. 783–831.
9. Romero-Farina G., Candell-riera J., Pereztol-Valdes O. et al. Myocardial SPECT in hypertrophic cardiomyopathy. // Rev. Esp. Cardiol., 2000, **53**, No. 12, P. 1589–95.
10. Pohost G.M., Henzlova M.J. The value of tallium-201 imaging. // N. Engl. J. Med., 1990, **19**, P. 190–192.
11. Isobe S., Izawa H., Ivase M. et al. Cardiac ¹²³I-MIBG reflects left ventricular functional reserve in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. // J. Nucl. Med., 2005, **46**, P. 900–916.
12. Maron B.J., Wolfson J.K., Epstein S.E. et al. Intramural «small vessels» coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. // J. Amer. Coll Cardiol., 1986, **8**, P. 545–557.

Что касается ГКМП, то в большинстве исследований, как отмечалось выше, доказано наличие стойких и преходящих дефектов перфузии [85, 86], так же как и наличие нарушений симпатической активности миокарда [70]. При этом показано, что величина дефекта перфузии является прогностически неблагоприятным фактором для развития кардиальных осложнений, в том числе хронической сердечной недостаточности [85–87], и что существует взаимосвязь между нарушениями симпатической иннервации и развитием в дальнейшем этой недостаточности у больных с ГКМП [63].

Taniguchi Y et al. провели исследование перфузии и симпатической активности миокарда у 17 больных с апикальным вариантом ГКМП. Больным проводили ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ и с ^{201}Tl с нагрузкой и оценивали перераспределение РФП. У всех 17 пациентов, включенных в исследование, выявлялись регионарные нарушения симпатической активности в области гипертрофированной верхушки ЛЖ. При проведении ОФЭКТ с ^{201}Tl у 13 из 17 больных выявлялись нарушения перфузии, в том числе у трех пациентов необратимые, как при стойком повреждении миокарда, и у десяти — обратимые, являющиеся отражением ишемии. У четырех больных нарушений перфузии на скintiграммах не выявлялось. При сравнении степени выраженности нарушений перфузии и регионарных изменений симпатической активности у 12 больных выраженность дефекта накопления ^{123}I -МИБГ была большей, чем степень нарушения перфузии с ^{201}Tl на постнагрузочных скintiграммах, у пяти — практически одинаковой. Распространенность дефекта включения ^{123}I -МИБГ была больше у 11 больных и одинакова у шести больных по сравнению с ^{201}Tl . В представленном исследовании ни в одном случае выраженность и распространенность дефектов перфузии не преобладала над выраженностью и распространенностью зон нарушенной симпатической денервации, что, возможно, подтверждает тезис о предшествующем нарушении перфузии нарушениям симпатической иннервации [88]. Кроме того, по мнению ряда авторов, область со сниженной симпатической активностью и сохраненной перфузией является зоной потенциального риска для развития желудочковых аритмий [89].

Результаты исследования перфузии и симпатической активности у 29 больных ГКМП с различной выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка опубликовали Takí J., et al. Всем больным была проведена скintiграфия всего тела с ^{123}I -МИБГ и ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ и ^{201}Tl . Оценивали захват и распределение обоих РФП на исходных и отсроченных скintiграммах, скорость вымывания ^{123}I -МИБГ и ^{201}Tl . В зависимости от выраженности гипертрофии

межжелудочковой перегородки больные были разделены на три группы. Была выявлена положительная корреляция между исходным захватом обоих РФП и толщиной межжелудочковой перегородки. Отрицательная корреляция была получена между толщиной межжелудочковой перегородки и отношением захвата ^{123}I -МИБГ к захвату ^{201}Tl как на ранних, так и на отсроченных изображениях. Положительная корреляция была выявлена между клиренсом ^{123}I -МИБГ и толщиной межжелудочковой перегородки, при этом скорость вымывания РФП была значительно выше у больных с более выраженной гипертрофией межжелудочковой перегородки. Региональное распределение ^{123}I -МИБГ, при сравнении с распределением ^{201}Tl , имело различный характер, что может отражать, по мнению авторов, наличие независимых от перфузии нарушений симпатической активности при ГКМП [90].

Французские исследователи Casset-Senon D. et al. изучали взаимосвязь нарушений симпатической активности и перфузии миокарда с частотой развития ЖНРС у больных ГКМП в возрасте от 20 до 60 лет [91]. Всем больным проводили скintiграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ и ^{201}Tl , суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и коронароангиографию. У 60 % больных были выявлены дефекты перфузии. Стабильные области нарушенного кровоснабжения, являющиеся отражением участков фиброза миокарда, чаще встречались у больных с умеренно выраженной гипертрофией, преходящие, являющиеся отражением ишемии миокарда, — у больных с выраженной гипертрофией стенок ЛЖ. При этом нарушения перфузии коррелировали с наличием ЖНРС по данным холтеровского мониторирования и не были связаны с межмышечными мостиками или систолической компрессией септальных ветвей по данным коронароангиографии. По данным скintiграфии с ^{123}I -МИБГ, нарушения симпатической активности миокарда выявлялись у 68 % больных. Показатель соотношения сердце/средостение в группе больных был значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых добровольцев, что отражает наличие нарушений общей симпатической активности у больных ГКМП и позволяет предположить участие СНС в развитии ЖНРС. Помимо нарушения общей симпатической активности, у большинства больных ГКМП выявлялись и ее региональные нарушения, наиболее выраженные в области верхушки и боковой стенки, которые на миокардиальном уровне могут играть свою роль в возникновении аритмий. Подобно другим исследователям, авторы получили корреляцию между захватом ^{123}I -МИБГ и толщиной межжелудочковой перегородки и индексом массы миокарда ЛЖ.

20–45 % случаев нарушения кровоснабжения имеют преходящий характер, у 25–30 % обследованных больных определяются стойкие нарушения перфузии миокарда [1, 13–17]. По мнению большинства отечественных и зарубежных ученых [12, 13, 18–20], преходящие нарушения перфузии являются отражением ишемии миокарда, из них стойкие — участков фиброза, характерных для ГКМП, о чем свидетельствуют данные патологоанатомических исследований [19, 20]. Распространенность участков фиброза колеблется от небольших очагов до обширных трансмуральных рубцов (в среднем, 3–4 % площади среза) и в три-четыре раза превышает их распространенность в здоровом сердце (0,8–1,1 %) [19, 20–24].

В основе преходящих нарушений перфузии миокарда у больных с ГКМП, по мнению большинства исследователей [8, 19, 23, 24], лежит миокардиальная ишемия, к развитию которой предрасполагают несколько патофизиологических факторов, в том числе гипертрофия ЛЖ, особенности микроциркуляторного русла, ремоделирование мелких интрамуральных сосудов, обструкция выносящего тракта ЛЖ, патология сосудов эпикарда и ряд других причин [8, 25, 26].

Выраженная гипертрофия кардиомиоцитов отмечается у всех больных ГКМП. При этом диаметр мышечных волокон составляет в среднем 14–21 мкм, что значительно больше такового в здоровом сердце (11–16 мкм, U. Baandrup et al.) [27]. В отдельных случаях диаметр кардиомиоцитов достигает 100 мкм. В части гипертрофированных кардиомиоцитов прослеживаются дистрофические изменения, вплоть до необратимой альтерации с развитием заместительного склероза. Гипертрофия миокарда ЛЖ, даже при анатомически неизмененных коронарных артериях, увеличивает чувствительность миокарда к ишемии вследствие возрастания его потребностей в кислороде. Асимметричный характер гипертрофии, часто выявляемый у больных ГКМП, может приводить к нарушению синхронности сокращения миокарда, что, в свою очередь, может способствовать развитию ишемического каскада. Дезорганизация мышечных волокон также увеличивает потребность миокарда в кислороде за счет снижения эффективности его сокращения. На клеточном уровне в миокарде больных ГКМП гипертрофия кардиомиоцитов и отложение коллагена в интерстиции могут приводить к сдавлению стенки сосудов [24]. Кроме того, по мере прогрессирования гипертрофии миокарда значительно уменьшается плотность капиллярного русла, что приводит к относительной недостаточности кровоснабжения миокарда. Увеличение напряжения стенки миокарда вследствие патоморфологических особенностей и ишемии приводит к дополнительному снижению коронарного кровотока, что формирует порочный круг [24, 25].

В качестве одной из важных причин ишемии миокарда при ГКМП многие авторы рассматривают нарушения на уровне микроциркуляции. Патологические изменения мелких сосудов, а именно, наличие выраженной гипертрофии меди и ее фиброза, выявляющиеся при патоморфологических исследованиях миокарда пациентов, страдающих ГКМП, ассоциируют со снижением коронарного резерва и развитием ишемии [23, 25]. Клинически это нередко проявляется в виде синдрома стенокардии или ее эквивалентов, которые определяются примерно у 30 % больных ГКМП.

Подтверждением снижения резерва перфузии вследствие измененных интрамуральных артерий и артериол являются результаты многочисленных клинических исследований Camici P. et al. Снижение резерва перфузии определялось методом скintiграфии миокарда при проведении больным ГКМП с интактными коронарными артериями нагрузочных тестов. Нарушения перфузии выявлялись в различных областях левого желудочка, в том числе и не имеющих макроскопических признаков гипертрофии [27–29]. Burke A.P., Virmani R. выделили патологию мелких коронарных артерий в качестве самостоятельного важного критерия, который не зависит от возраста больных, наличия или отсутствия обструкции выносящего тракта ЛЖ, но способствует развитию ишемии миокарда и, следовательно, влияет на прогноз больных ГКМП [30].

Развитию гипоперфузии субэндокардиальных отделов миокарда [26] может способствовать увеличение давления внутри ЛЖ и напряжения его стенки, обусловленное наличием обструкции выносящего тракта ЛЖ, которая встречается приблизительно у 25–30 % больных ГКМП [31]. И хотя прямой связи между стенокардией и степенью выраженности обструкции в покое не было выявлено [31], при ОФЭКТ с ^{201}Tl было показано, что миоэктомия приводит к улучшению течения ГКМП и уменьшению размеров дефектов перфузии [31, 32]. Это может быть косвенным подтверждением того, что наличие умеренной и выраженной степени обструкции выносящего тракта ЛЖ у больных с этой патологией может способствовать развитию ишемии миокарда [31].

Что касается эпикардиальных сосудов, то, по данным коронароангиографии, у большинства больных ГКМП с болевым синдромом в грудной клетке они, как правило, неизмененные либо широкие [33]. При этом известно, что широкие коронарные артерии обладают низким вазодилататорным резервом [27], что также может приводить в условиях увеличения миокардиального кровотока к провокации ишемии миокарда.

Атеросклероз коронарных артерий может сопутствовать ГКМП, особенно в старших возрастных группах [5, 34]. По данным зарубежных исследований, среди больных ГКМП старше 45 лет атеросклероз коронарных артерий встречается примерно в 25 % случаев [34]. В некоторых случаях атеросклероз коронарных артерий является причиной манифестации ГКМП, до этого протекавшей латентно [34].

Учитывая наличие многих факторов, способствующих развитию ишемии миокарда у больных ГКМП, следует подчеркнуть, что при данной патологии крайне важна не только оценка состояния магистральных коронарных артерий [5, 8], но и оценка нарушений кровоснабжения на микроциркуляторном уровне [10, 14, 17]. Необходимость оценки перфузии миокарда определяется, прежде всего, тем, что тканевая перфузия является одним из важных факторов, влияющих на активизацию процессов ремоделирования сердца [8, 25, 30]. Снижение перфузии, даже умеренная степень ишемии миокарда, приводит к нарушению симпатической активности миокарда. Активация симпатoadреналовой системы, возникающая вследствие ишемии, через повышение концентрации катехоламинов и продуктов их окисления, циркулирующих в крови, оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты и их мембраны и способствует формированию зоны некроза и фиброза [8, 19, 29, 30]. Клинически это может проявляться в виде выявляемых при жизни рубцовых изменений на ЭКГ и/или необратимых нарушений перфузии миокарда при проведении сцинтиграфии миокарда с кардиотропными радиофармпрепаратами, к примеру, с ²⁰¹Tl [34, 35], или МРТ сердца [15].

Среди неинвазивных методов диагностики нарушений кровоснабжения миокарда в настоящее время наиболее чувствительным остается перфузионная сцинтиграфия миокарда (СЦМ), хотя нельзя не отметить хорошую чувствительность МРТ с контрастированием в выявлении участков фиброза [14, 15]. Перфузионная СЦМ до настоящего времени остается «золотым стандартом» в диагностике преходящей ишемии миокарда, обусловленной коронарогенной и некоронарогенными причинами [14]. С помощью этого метода осуществляется диагностика патологических процессов различной глубины, функционально-тканевых и даже метаболических нарушений, реализуется возможность визуализации процессов, происходящих на клеточном уровне. Существенными преимуществами перфузионной СЦМ являются возможности сочетания с нагрузочными, фармакологическими, психологическими тестами, а также визуализации участков преходящей ишемии, спровоцированной этими тестами. Выполнение исследования в сочетании с различными провоцирующими

пробами достаточно простое. Обработка результатов не требует значительных временных затрат. Еще одним преимуществом СЦМ по сравнению с контрастными неинвазивными методами визуализации является более низкая стоимость исследования.

Внедрение в клиническую практику метода одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), в том числе и синхронизированной с ЭКГ, и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) позволило более точно изучать распределение коронарного кровотока и функцию миокарда, а также определять прогноз заболевания, объективизировать влияние различных видов лечения на перфузию и функцию сердца. Применение этих методов существенно повысило чувствительность и специфичность диагностики нарушений кровоснабжения на микроциркуляторном уровне и в оценке резерва перфузии у больных ГКМП [16, 17, 35, 36].

Особенности нарушений перфузии, прежде всего, определение локализации и степени выраженности этих нарушений у больных ГКМП изучались во многих исследованиях [1, 37–42]. Судя по данным большинства из них, нарушения перфузии у больных ГКМП встречаются во всех областях миокарда ЛЖ. Преходящие дефекты перфузии наиболее часто локализуются в межжелудочковой перегородке, передней стенке, верхушке ЛЖ, несколько реже в боковой и в нижне-задней стенках ЛЖ. Анализ данных ЭхоКГ и перфузионной СЦМ показал совпадение в большинстве случаев областей максимальной гипертрофии миокарда ЛЖ и преходящих нарушений перфузии миокарда ЛЖ у больных ГКМП. Авторы полагают, что миокардиальная ишемия в таких случаях обусловлена в большей степени относительной коронарной недостаточностью в этих областях. Стабильные нарушения перфузии наиболее часто выявляются в нижне-задней, нижне-боковой стенках миокарда ЛЖ и верхушке, несколько реже – в передней стенке и межжелудочковой перегородке. При сопоставлении с данными ЭхоКГ оказалось, что стабильные дефекты перфузии чаще локализуются в областях миокарда ЛЖ, имеющих нормальную толщину [1, 37–42].

Более точная информация о региональной перфузии, миокардиальном кровотоке и метаболических нарушениях миокарда у больных ГКМП была получена при помощи ПЭТ. При использовании ПЭТ перфузия и миокардиальный кровоток могут быть исследованы с помощью ¹³N-аммония, ³⁸K, или ⁸²Rb и ¹⁵O-H₂O соответственно. Окислительный метаболизм обычно исследуют с помощью ¹¹C-ацетата, а утилизацию (метаболизм) глюкозы – с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). В настоящее время более распространено одновременное применение двух раз-

обратный захват НА симпатическими окончаниями. В результате происходит экстрацеллюлярное накопление НА, которое при превышении определенных концентраций оказывает кардиотоксический эффект [46]. Возможно, при ГКМП на фоне нарушения общей симпатической активности сердца и, возможно, кардиотоксического эффекта, происходит формирование участков сначала денервации, а затем и фиброза, вплоть до обширных рубцовых полей, наличие которых характерно для данной патологии и которые могут предрасполагать к электрической нестабильности миокарда и возникновению желудочковых нарушений ритма сердца, которые являются одной из патофизиологических характеристик ГКМП.

В связи с этим представляют интерес работы, посвященные изучению нейрональной функции сердца у больных с разными формами желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС). В литературе подобных работ немного, но в имеющихся сообщениях получены результаты, свидетельствующие о нарушениях общей и региональной симпатической активности у больных с ЖНРС [64]. По данным Лолодзе Н. и соавт., при обследовании 30 больных с идиопатическими ЖНРС, 17 – с ЖНРС на фоне хронического миокардита и дилатационной кардиомиопатии (10/7) и девяти практически здоровых лиц у большинства больных с ЖНРС были выявлены нарушения симпатической активности миокарда. У больных с ЖНРС на фоне первичных заболеваний миокарда выявлялись нарушения как общей (82,4 %), так и региональной (100 %) симпатической активности. У больных с идиопатическими ЖНРС показатели общей симпатической активности практически не отличались от показателей здоровых лиц, но у большинства (83,3 %) больных выявлялись и ее региональные нарушения. При этом степень выраженности нарушений симпатической иннервации миокарда не зависела от характера проявлений желудочковой эктопической активности. Интересен факт, что у больных с ЖНРС без признаков органического поражения сердца выявляются региональные нарушения функционального состояния нейрональных симпатических окончаний миокарда [78].

Определенные свидетельства связи нарушений симпатической иннервации сердца с развитием желудочковых нарушений ритма при ГКМП были получены корейскими исследователями Han J. et al. Так, у больного, успешно реанимированного после внезапной клинической смерти, при обследовании не было выявлено каких-либо существенных изменений со стороны сердца, за исключением выраженной симпатической денервации в средне-базальной части межжелудочковой перегородки и умеренной концентрической гипертрофии ЛЖ. Ретроспектив-

ный анализ коронарных ангиограмм показал наличие систолической компрессии септальной перфорантной ветви. По-видимому, обе находки могут служить причиной развития фатальных желудочковых нарушений сердечного ритма [79].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные литературы свидетельствуют о том, что у больных ГКМП выявляются нарушения общей и региональной симпатической активности миокарда различной степени выраженности, которые могут играть важную роль в прогрессировании заболевания. Повышение активности симпатической нервной системы стимулирует повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к дальнейшему прогрессированию фиброза, постепенному снижению не только диастолической, но и систолической функции миокарда и становится потенциальным фактором развития хронической сердечной недостаточности [80]. Учитывая патоморфологические особенности ГКМП, касающиеся формирования участков репаративного фиброза, развивающегося вследствие ишемического и/или некротического повреждения или реактивного, связанного с процессами гипертрофии миокарда, исследование симпатической активности миокарда может оказаться полезным в целях выявления раннего повреждения миокарда.

Исследования взаимосвязи нарушений перфузии и симпатической активности миокарда при ГКМП

Особый интерес вызывают исследования, в которых изучаются вопросы взаимосвязи нарушений перфузии и симпатической активности миокарда при ГКМП [81] и которые отвечают на следующие вопросы: обусловлено ли региональное снижение симпатической активности нарушением кровоснабжения миокарда, или области региональной денервации существуют независимо от зон нарушенной перфузии; имеется ли взаимосвязь между областями преходящей ишемии при ГКМП и участками нарушенной региональной симпатической активности миокарда? Большинство исследований, посвященных изучению взаимосвязи нарушений перфузии и симпатической активности миокарда, касаются острого коронарного синдрома [82, 83], дилатационной кардиомиопатии [84], хронической сердечной недостаточности [63] и показывают, что величина дефекта перфузии, степень нарушений симпатической активности (низкий захват РФП и высокая скорость вымывания) отрицательно коррелируют с фракцией выброса ЛЖ и являются неблагоприятными прогностическими факторами [63, 84].

только в миокарде, но и во внесердечных структурах: в печени, легких, слюнных железах, селезенке, скелетных мышцах. Больные были разделены на три группы в зависимости от степени гипертрофии межжелудочковой перегородки. Анализ результатов не выявил существенных различий в скорости вымывания РФП из внесердечных структур во всех трех группах. В то же время, скорость вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда у больных с тяжелой гипертрофией была существенно выше, чем у больных с умеренной и незначительной гипертрофией, что свидетельствует о более тяжелом нарушении симпатической иннервации у больных с выраженной гипертрофией [68].

Результаты исследования Matsuo S. et al. также свидетельствуют о том, что у больных ГКМП выявляются нарушения общей симпатической активности миокарда. Помимо более высокой скорости вымывания РФП из миокарда, авторы получили более низкие показатели захвата МИБГ по сравнению с контрольной группой. Была также выявлена отрицательная корреляция между скоростью вымывания РФП из миокарда, фракцией выброса ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ, уровнем предсердного и мозгового натрий-уретического фактора. Положительная корреляция была выявлена между двумя последними показателями и скоростью вымывания РФП. При проведении многофакторного анализа было показано, что эти показатели являются независимыми мощными детерминантами скорости вымывания РФП из миокарда. Уровень норадреналина оказался независимым предсказующим фактором скорости вымывания РФП. На основании полученных результатов Matsuo S. et al. сделали вывод, что нарушение симпатической активности миокарда отражает прогрессирование повреждения или дисфункции миокарда при ГКМП [69].

Shimizu M. et al. [67] предположили, что нарушения региональной симпатической активности у больных ГКМП могут отражать процесс раннего повреждения миокарда, которое, в свою очередь, может иметь значение для дальнейшего прогрессирования повреждения сердечной мышцы и заболевания в целом, что нашло дальнейшее подтверждение в исследовании Terai et al. Авторы показали, что нарушение симпатической иннервации миокарда связано с патофизиологическими изменениями при ГКМП, и чем больше выражена степень нарушения симпатической активности, тем более значительная диастолическая дисфункция и дилатация полости ЛЖ наблюдается у больных ГКМП [70].

Насколько специфичны нарушения симпатической активности миокарда при ГКМП? Нельзя исключить, что нарушение захвата РФП и ускорение

его клиренса ассоциируются с различной степенью гипертрофии миокарда, независимо от подлежащей причины. Поводом для такого предположения послужили исследования, проведенные у больных с гипертоническим поражением сердца и с гипертрофией миокарда ЛЖ. Как известно, СНС играет ключевую роль в патогенезе артериальной гипертонии [71]. Именно при гипертонической болезни проявляется наиболее ярко выраженная взаимосвязь с нарушениями регуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы. Результаты проведенных исследований у больных гипертонической болезнью однозначно подтвердили наличие характерных изменений общей симпатической активности. Помимо этого были обнаружены значительные нарушения адренергической иннервации на миокардиальном уровне [16, 46, 72]. Целая серия работ последовала после того, как Fujiwara Y. et al. представили результаты скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ семи больных, страдающих гипертонией [73]. Было показано, что у больных с гипертоническим поражением сердца имеются нарушения симпатической активности миокарда, которые напрямую зависят от выраженности заболевания [74] и выявляются у больных гипертонической болезнью независимо от варианта ремоделирования сердца [75]. Более того, у больных с регрессией гипертонии на фоне антигипертензивной терапии наблюдалось улучшение миокардиальной симпатической активности [76].

Поскольку для ГКМП, как и для гипертонической болезни, характерно повреждение миокарда с формированием гипертрофии сердечной мышцы, нарушением, преимущественно, диастолической и, при прогрессировании, систолической функции сердца [1], естественно, предпринимались попытки выявить различия между характером нарушений симпатической активности миокарда у больных с ГКМП и гипертоническим поражением сердца. Анализ результатов показал, что различия, в основном, касались локализации региональных нарушений симпатической активности или скорости вымывания [77]. Возможно, это может быть также связано с различием в степени выраженности гипертрофии, локализации участков фиброза, характерных для ГКМП, их распространенности, степени выраженности.

Известно, что в физиологических условиях НА из симпатических окончаний высвобождается приблизительно одинаковыми порциями. В спокойном состоянии сердце здорового человека выделяет только 2–3 % от общего уровня НА, но его концентрация в определенных ситуациях может превышать на три порядка, например, при ишемии, которая, нередко развивается у больных ГКМП. При этом нарушаются важные транспортные системы, обеспечивающие

ных радиофармпрепаратов (РФП), позволяющих оценивать метаболизм и перфузию: ^{18}F -ФДГ и ^{13}N -аммония. Классические признаки несоответствия перфузии и метаболизма лежат в основе ПЭТ-диагностики жизнеспособного миокарда и являются наиболее точной его характеристикой. Основным преимуществом ПЭТ является точная количественная оценка показателей региональной миокардиальной перфузии. Результаты исследований, выполненных у больных ГКМП с применением ПЭТ, свидетельствуют о снижении миокардиального кровотока уже в покое [1, 17, 36, 38]. Кроме того, было показано, что преходящие нарушения перфузии и нарушения метаболизма миокарда могут встречаться и в областях визуально негипертрофированного миокарда ЛЖ [41–45]. Полученные результаты согласуются с данными патологоанатомического исследования Maron B.J. (2000), в котором было выявлено обширное распространение дезорганизации мышечных волокон во всех участках миокарда больных ГКМП, а также отсутствие корреляции между степенью гипертрофии миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ и хаотичным расположением мышечных волокон по данным микроскопии. Таким образом, было получено подтверждение тому, что при ГКМП в патологический процесс вовлекается весь миокард, т.е. не только гипертрофированные участки, но и области с нормальной толщиной.

Применение ^{123}I -МИБГ для оценки симпатической активности миокарда

Не менее значимым фактором, играющим важную роль в развитии и прогрессировании ГКМП, может оказаться нарушение симпатической активности миокарда. Как известно, вегетативная нервная система играет важнейшую роль в регуляции деятельности сердца. Нарушения симпатической иннервации сердца описаны при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: при ишемической болезни, инфаркте миокарда, при хронической сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца, кардиомиопатиях, гипертонической болезни и других заболеваниях [46, 47]. Полагают, что нарушение нейрональной функции сердца является повреждающим и прогностически крайне неблагоприятным фактором в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ГКМП.

Нервная регуляция работы сердца осуществляется симпатической и парасимпатической частями вегетативной нервной системы. Симпатические волокна, разветвляясь в сердце, заканчиваются симпатическими нейрональными окончаниями (терминалями), расположенными вблизи капилляров, кардио-

миоцитов в интерстиции [48]. В варикозных расширениях находятся везикулы, которые содержат медиатор в высокой концентрации. Основным медиатором симпатической нервной системы (СНС) является норадреналин (НА). Он депонируется в пресинаптическом отделе нервного окончания, главным образом, в больших и маленьких везикулах [46, 48]. Импульсы возбуждения вызывают освобождение НА из симпатических терминалей на клетки рабочего миокарда и проводящей системы сердца. Выделившийся НА частично обратно захватывается нервными окончаниями, частично диффундирует в коронарный кровоток и уносится с кровью.

Для неинвазивной оценки симпатической активности сердца человека в клинической практике применяются радионуклидные методы исследования, основанные на использовании РФП, получивших название нейрональных маркеров. Это достаточно новое направление в ядерной кардиологии получило свое развитие в 80-х годах XX в. [47], после того как был синтезирован и впервые применен для оценки общей симпатической активности миокарда в клинической практике у здоровых добровольцев РФП метайодбензилгуанидин, меченный радиоактивным йодом (^{131}I -МИБГ) [49]. В настоящее время разработаны более десятка РФП нейрональных маркеров, которые позволяют получать изображения функционирующих терминалей симпатического отдела вегетативной нервной системы как в сердце, так и в других органах, оценивать их функциональную активность [50], судить о плотности распределения альфа- и бета-адренорецепторов, допаминовых рецепторов их активности.

Тем не менее, на сегодняшний день одним из наиболее доступных неинвазивных методов исследования симпатической иннервации сердца остается СЦМ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -МИБГ, который является структурным аналогом НА и отражает процесс захвата, накопления и высвобождения НА, не вызывая при этом его фармакодинамических эффектов [51]. ОФЭКТ миокарда с ^{123}I -МИБГ позволяет оценить общий и региональный пресинаптический обратный захват катехоламинов, функциональное состояние симпатических окончаний и косвенно оценить плотность распределения адренорецепторов в сердце (рис. 1) [52].

Механизм аккумуляции МИБГ в миокарде сложный и осуществляется преимущественно с помощью двух механизмов захвата. Первый, основной путь, или захват-1, — это нейрональный захват, который происходит даже тогда, когда концентрация НА или ^{123}I -МИБГ низкая. Он осуществляется при участии переносчика обратного нейронального захвата катехоламинов, зависит от Na^+ и АТФ и блокируется с

1. Симпатическое нервное окончание (терминаль).
2. Везикулы, содержащие НА, а в условиях исследования и ^{123}I -МИБГ, который поступает туда, конкурируя с норадреналином.
3. MAO — фермент, разрушающий НА, но не оказывающий никакого влияния на ^{123}I -МИБГ.
4. ^{123}I -МИБГ, как и НА, выделяется в синаптическую щель, но в отличие от последнего не взаимодействует ни с какими рецепторами.
5. Адренергические рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране (мембрана кардиомиоцита), активируются под воздействием НА, но не чувствительны к ^{123}I -МИБГ.
6. ^{123}I -МИБГ, как и неразрушенный НА, подвергается обратному захвату в симпатической терминали.
7. Капилляр, расположенный рядом с синапсом.
8. ^{123}I -МИБГ, как и неразрушенный НА, способен диффундировать в расположенные рядом капилляры (7) из синаптической щели.
9. Кардиомиоцит (точнее его сарколемма — наружная мембрана) участвует в образовании синапса с синаптическим нервным окончанием.
10. ^{123}I -МИБГ способен в небольших количествах диффундировать через сарколемму кардиомиоцита.

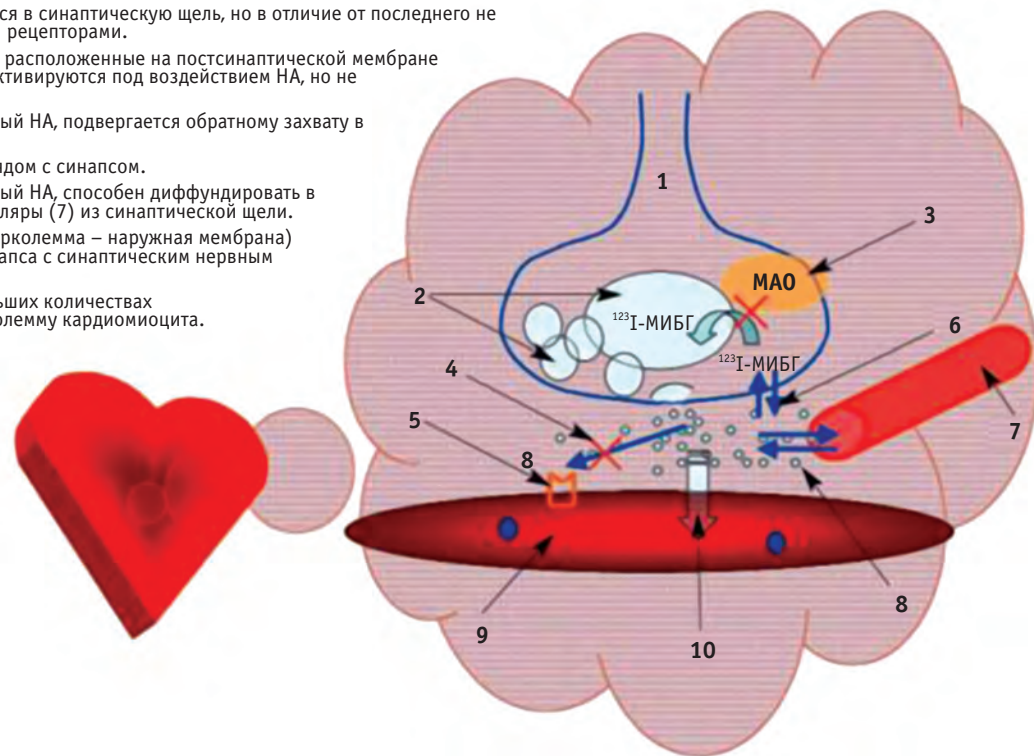


Рис. 1. Схема включения ^{123}I -МИБГ в симпатические нервные окончания

Источник: Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда. Кардиологический вестник, 2006, 1, № 2.

помощью трициклических антидепрессантов. Нейрональным механизмом захватывается 80–88 % РФП [52, 53].

Другой механизм аккумуляции ^{123}I -МИБГ в сердце, захват-2, является ненейрональным, происходит при высокой концентрации НА или ^{123}I -МИБГ, не блокируется трициклическими агентами. Нейрональным механизмом в миокарде аккумулируется 12–20 % РФП [52, 53, 54].

2–4 % ^{123}I -МИБГ включается в миокард путем пассивной диффузии, которая вносит только лишь малую часть в процесс захвата. Это было подтверждено экспериментом, в котором блокада захвата-1, захвата-2 и их комбинированная блокада вызывала снижение накопления ^{123}I -МИБГ на 88, 29 и 96 % соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что изображения миокарда, полученные с помощью ^{123}I -МИБГ, отражают уровень захвата-1, или, как принято называть в мировой литературе, симпатическую активность миокарда (sympathetic activity). У 3–4 % пациентов РФП в сердце не накапливается [52–54].

После внутривенного введения ^{123}I -МИБГ обнаруживается в сердце через одну-две минуты [45], выводится или вымывается из симпатических окончаний либо путем диффузии, либо через везикулы вместе с нейротрансмиттерами и НА. Выводится почками преимущественно в неизменном виде [46, 54, 55].

В сердце интравезикулярная аккумуляция МИБГ относительно постоянная, тогда как экстравезикулярная аккумуляция резко снижается от пяти минут до шести часов. Равновесие между концентрацией РФП в интра- и экстравезикулярном пространстве достигается примерно через четыре часа после в/в введения РФП [46, 57]. При этом было показано, что в раннем накоплении МИБГ в миокарде участвуют оба механизма захвата [52, 53]. Со временем из-за уменьшения концентрации ^{123}I -МИБГ степень захвата-2 снижается, и накопление РФП происходит только за счет захвата-1. Учитывая оба эти факта, оценка симпатической активности миокарда осуществляется по скintiграммам, зарегистрированным через четыре часа после введения РФП [52, 53].

По захвату и распределению ^{123}I -МИБГ в сердце можно судить не только об общем состоянии функционирующих адренергических терминалей, но также об очаговых изменениях функции симпатических окончаний. Нарушение региональной нейрональной активности визуализируется как область сниженной аккумуляции РФП. В норме может отмечаться некоторое снижение аккумуляции в верхушке левого желудочка по сравнению с другими стенками миокарда [56], что объясняется естественным анатомическим снижением плотности адренергических терминалей [58]. Снижение симпатической активности миокарда может также наблюдаться у здоровых лиц в старших возрастных группах, поскольку с возрастом происходит снижение плотности адренергических рецепторов [57, 58].

По распределению РФП в сердце можно судить о наличии региональных нарушений функции симпатических окончаний, а также оценивать общую симпатическую активность миокарда и судить о степени влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердце. Общая симпатическая активность определяется соотношением захвата ^{123}I -МИБГ в миокарде с захватом РФП в других органах. В мировой практике общепринятым является показатель соотношения сердце/средостение, который, по данным разных авторов, у практически здоровых лиц варьирует от 1,9 до 3,0 [46, 53, 59, 60].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что нарушения нейрональной функции сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях в основном ассоциированы с повышенным влиянием СНС на сердце [61–64]. Полагают, что степень влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердце характеризуется скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда [46], отражая процесс конкурирующего накопления РФП и НА. В спокойном состоянии высвобождение НА происходит порциями с постепенным накоплением ^{123}I -МИБГ в симпатических окончаниях. При повышенном влиянии СНС на сердце меняется количество выделенного НА, изменяется уровень обратного захвата НА и РФП, нарушается процесс постепенного накопления ^{123}I -МИБГ и изменяется скорость его вымывания из миокарда. Таким образом, скорость вымывания РФП из миокарда является другим важным параметром, характеризующим общую симпатическую активность миокарда.

Нарушения симпатической активности сердца могут быть следствием различных патологических процессов, как первичных кардионейропатий, так и кардионейропатий, выявляющихся при органических поражениях миокарда. Поэтому, помимо характеристики общей симпатической активности, опре-

деление скорости вымывания имеет большое значение для оценки региональных нарушений симпатической активности, которые развиваются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца, миокардите либо диабетической кардионейропатии. В зависимости от выраженности патологического процесса повреждение симпатических окончаний может быть постоянным или преходящим либо под влиянием лечения восстанавливаться полностью или частично.

Наиболее доказательными на сегодняшний день являются исследования симпатической активности миокарда при хронической сердечной недостаточности, в которых четко показано прогностическое значение выявленных изменений для течения заболевания, прогноза лечения и заболевания в целом [63]. Хроническое повышенное влияние СНС на сердце способствует развитию гипертрофии миокарда, ишемии, фиброза, аритмий, может индуцировать апоптоз, повышать риск внезапной смерти [64–66], т.е. провоцировать и отражать изменения, которые характерны и для ГКМП.

Исследования симпатической активности миокарда при ГКМП

Изучение нейрональной функции сердца у больных ГКМП представляло и представляет немаловажный интерес как в диагностическом, так и прогностическом аспектах. Следует определить, во-первых, имеются ли нарушения общей и региональной симпатической активности миокарда, насколько выражены и специфичны эти нарушения, во-вторых, какова их роль в течении и прогнозе заболевания.

В работах большинства зарубежных авторов, как и в проведенном нами ранее предварительном исследовании, посвященном изучению нейрональной функции сердца при ГКМП, были получены результаты, свидетельствующие о наличии нарушений общей и региональной симпатической активности миокарда у больных с этой патологией [16, 46, 65]. Анализ данных литературы показал, что у больных ГКМП преимущественное внимание уделялось изучению взаимосвязи нарушений симпатической активности с различной выраженностью гипертрофии миокарда, взаимосвязи нарушений симпатической активности и желудочковых аритмий и прогностическому значению выявленных изменений симпатической активности.

Так, например, Taki J. et al. исследовали состояние симпатической активности у 27 больных ГКМП с различной степенью гипертрофии ЛЖ. Распределение и скорость вымывания ^{123}I -МИБГ оценивали не