

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2012

Том 57

№ 4

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал

Scientific Journal

Издатель:

Государственный научный центр
«Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства России

Главный редактор В.В. УЙБА

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

А.Ф. Цыб (общие вопросы)

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

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

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

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

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

Лучевая диагностика: И.Е. Тюрин

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

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

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

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

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

Помощь практическому врачу: А.Ю. Бушманов

Все статьи в журнале печатаются бесплатно.

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

Address of Editorial Board:

24, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russia

Phone: +7 (499) 612-79-45

E-mail: medradiol@fromru.com

<http://fmbscfmba.org> далее раздел Публикации

Правила для авторов: [Instructions for authors:](#)

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

Подписано в печать 25.07.2012. Формат 60×88/8
Печать офсетная. 10.5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

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

СОДЕРЖАНИЕ № 4 – 2012

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	5	Развитие современной системы защиты гонад и плода в международных рекомендациях (МКРЗ) и отечественных нормах радиационной безопасности <i>А.П. Ермалицкий, А.М. Лягинская</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	13	Влияние факторов прогноза на результаты химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга <i>И.К. Осин, Л.И. Мусабаева, Е.Л. Чойнзонов, М.Н. Нечитайло, А.И. Рябова</i>
	21	Экспериментально-расчетное моделирование брахитерапии опухоли орбиты <i>in vivo</i> <i>О.В. Голубева, А.А. Яровой</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	26	Диагностические возможности радиоизотопного сканирования щитовидной железы при гипер- и гипотиреозе <i>Д.К. Фомин, О.Б. Тарарухина, А.А. Назаров, А.Г. Зубовская</i>
	32	ЭКГ-синхронизированная перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом в оценке острой и хронической кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов <i>В.И. Чернов, Т.Л. Кравчук, Р.В. Зельчан, В.Е. Гольдберг</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	40	Качество радиационной стерилизации изделий медицинского назначения <i>В.В. Калашников, Е.П. Павлов, И.И. Самойленко, А.Ю. Бушманов, В.Н. Корсунский</i>
	47	Влияние процедуры анализа спектров на точность ЭПР-дозиметрии зубной эмали <i>Д.В. Иванов, Е.А. Шишкина, В.В. Устинов</i>
	53	Моделирование вероятности локального излечения опухолевого заболевания в зависимости от объема, суммарной и разовой дозы облучения <i>Л.Я. Клеппер</i>
ОБЗОР	62	Радиоактивный цезий. Сообщение 1. Метаболизм и биологическое действие <i>И.К. Беляев, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, П.Г. Нисимов, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко</i>
	71	Функциональные и морфологические изменения щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина после лучевого и химиолучевого лечения <i>А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина</i>
РЕЦЕНЗИЯ	79	Рецензия на книгу "Национальное руководство по радионуклидной диагностике" под редакцией Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. В двух томах – Томск: STT, 2010, Т. 1, 290 с., Т. 2, 418 с. <i>Л.И. Мусабаева</i>
ХРОНИКА	80	Научно-практическая конференция с международным участием по торакальной радиологии, г. Санкт-Петербург, 24–27 апреля 2012 г. <i>И.Е. Тюрин</i>

CONTENTS № 4 – 2012

RADIATION SAFETY	5	Development of a Modern System of Protection of Gonads and Fetus in International Recommendations (ICRP) and Domestic Radiation Safety Standards <i>A.P. Ermalitskiy, A.M. Lyaginskaya</i>
RADIATION THERAPY	13	Impact of Clinical Prognostic Factors on Outcomes of Chemoradiotherapy in Patients with Malignant Gliomas <i>I.K. Osinov, L.I. Musabaeva, E.L. Choyznzonov, M.N. Nechitaylo, A.I. Ryabova</i>
	21	Experimental-Calculation Modeling Orbital Brachytherapy with ^{125}I Seeds <i>in vivo</i> <i>O.V. Golubeva, A.A. Yarovoy</i>
NUCLEAR MEDICINE	26	Diagnostic Possibilities of Thyroid Radioisotope Scanning in Detection of Hyper- and Hypothyroidism <i>D.K. Fomin, O.B. Tararuchina, E.F. Halil, A.G. Zubovskaya, G.A. Savelyeva</i>
	32	$^{99\text{m}}\text{Tc}$- MIBI Myocardial Gate SPECT in the Detection of Acute and Chronic Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity <i>V.I. Chernov, T.L. Kravchuk, R.V. Zelchan, V.E. Goldberg</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	40	The Quality of Radiation Sterilization of Medical Products <i>V.V. Kalashnikov, E.P. Pavlov, I.I. Samoylenko, A.Yu. Bushmanov, V.N. Korsunsky</i>
	47	Influence of the Spectrum Analysis Procedure on the Accuracy of the Tooth Enamel ESR-Dosimetry <i>D.V. Ivanov, E.A. Shishkina, V.V. Ustinov</i>
	53	Modeling the Probability of Local Tumor Control by Radiotherapy Depending on Tumor Volume, Total and Single Dose of the Radiation <i>L.Ia. Klepper</i>
REVIEW	62	Radioactive Caesium. Report 1. Metabolism and biological effect <i>I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, P.G. Nisimov, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko</i>
	71	Thyroid Abnormalities in Hodgkin's Lymphoma Survivors after Radiotherapy and Chemoradiotherapy <i>A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina</i>
BOOK REVIEW	79	Book Review: National Guidance on Radionuclide Diagnosis. Edited by Y.B. Lishmanov and V.I. Chernov. In two volumes. Tomsk, STT Publisher. 290 pp. (Vol. 1) and 418 pp. (Vol. 2). In Russian <i>L.I. Musabaeva</i>
CHRONICLES	80	Scientific-Practical International Conference and Physician Training on Thoracic Radiology. 25–27 April 2012, St.-Petersburg, Russia <i>I.E. Turin</i>

А.П. Ермалицкий, А.М. Лягинская**РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ ГОНАД И ПЛОДА
В МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ (МКРЗ)
И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ НОРМАХ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ****A.P. Ermalitskiy, A.M. Lyaginskaya****Development of a Modern System of Protection of Gonads and Fetus
in International Recommendations (ICRP) and Domestic Radiation Safety
Standards**

РЕФЕРАТ

Рассматривается история развития защиты гонад и плода от воздействия ионизирующего излучения в международной системе радиационной безопасности (МКРЗ) и в отечественных нормах радиационной безопасности (НРБ).

Рассмотрены научные подходы и принципы, лежащие в основе ограничения доз облучения гонад и плода. Показано, что до 1990 г. (до выхода Публикации 60 МКРЗ) основным принципом ограничения доз облучения человека было исключение детерминированных эффектов. Начиная с 1990 г., в международных рекомендациях по защите человека от облучения основным принципом становится принцип снижения до как можно более низкого уровня стохастических эффектов — канцерогенных и генетических. Рассматривается эффективность применения этого принципа в отечественных нормах радиационной безопасности, относящихся к профессиональному планируемому повышенному облучению.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, нормы радиационной безопасности, генетические эффекты облучения, ограничение облучения гонад и плода, планируемое повышенное облучение

ABSTRACT

The history of the protection development for gonads and fetus from exposure to ionizing radiation is described for the international system of radiation protection (ICRP) and the national standards of radiation safety (NRB).

Scientific approaches and principles underlying the dose limitation for gonads and fetus are addressed. It is shown that up to 1990 (before ICRP Publication 60), the basic principle of dose limitation was the exclusion of deterministic effects. Since 1990, basic principles of international recommendations for the protection of human exposure is the reduction to the lowest level of possible stochastic effects including genetic and carcinogenic ones. The issues of the effectiveness of this principle in national standards of radiation safety related to the planned increased professional exposure are discussed.

Key words: ionizing radiation, radiation safety standards, the genetic effects of radiation, constraints of exposure of the gonads and fetus, the planned elevated irradiation

Введение

Высокая чувствительность гонад к действию ионизирующей радиации, возможность повреждений генетических структур половых клеток, ответственных за передачу повреждений в ряд последующих поколений, обусловили особое внимание к этому органу при разработке системы противорадиационной защиты — системы ограничений при профессиональном и повышенном облучении человека.

Развитие современной системы защиты гонад и плода в международной системе радиационной безопасности тесно связано с успехами в области радиационной биологии и радиационной генетики. По мере появления новых научных данных Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) анализирует и обобщает их, предлагает более совершенные подходы и методы к определению радиационного риска, рекомендует уточненные величины

безопасных доз излучения для разных категорий облучаемых лиц.

На основании рекомендаций МКРЗ, разрабатываемой принципы и подходы к защите лиц репродуктивного возраста, устанавливаются величины доз излучения для разных условий облучения в национальных нормативных документах.

Последовательное изложение истории развития количественных и качественных подходов к защите гонад и плода в международной системе радиационной безопасности и отечественных НРБ позволяет не только критически оценить соответствие отечественных норм международным рекомендациям, но и сформулировать ряд предложений, направленных на совершенствование мер защиты лиц репродуктивного возраста в готовящихся к пересмотру отечественных НРБ-99/2009.

Профессиональное облучение

Первыми специальными документами Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), содержащими основные научные принципы и подходы к обоснованию ограничений облучения лиц репродуктивного возраста, явились Публикации 9 (1966 г.) [1] и 14 (1969 г.) [2]. В этих Публикациях были сформулированы следующие положения о биологических эффектах облучения гонад:

- облучение половых желез необходимо рассматривать независимо от облучения остальной части тела, т.к. в результате облучения в половых клетках могут возникнуть не только соматические, но и генетические эффекты, ответственные за передачу наследственных свойств в ряд последующих поколений;
- реакция гонад на все виды излучений однотипна;
- нарушения плодovitости — основной соматический эффект, который должен учитываться при облучении мужчин, а при облучении женщин, кроме того, необходимо учитывать дефекты роста и развития плода;
- половые железы мужчин к действию внешнего облучения более чувствительны, чем женщин. У мужчин нарушения плодovitости отмечены при дозе 0,1 Гр, а разница в дозах, вызывающих повреждения, оставляет 0,1 Гр. У женщин облучение в дозе 0,25 Гр вызывает временную стерильность и потерю плодovitости в течение двух—шести месяцев;
- пролонгированное облучение женских гонад ослабляет, а мужских — усиливает эффект однократного облучения, доза в несколько грей, пролонгированная за детородный период, не влияет на фертильность женщин;
- гонады молодых лиц более чувствительны, чем взрослых. В то же время гонады старых женщин по

снижению плодovitости более чувствительны, чем взрослых и молодых;

— зависимость «доза—эффект» по изменению плодovitости не имеет истинного порога, а для генетических эффектов — беспороговая;

— по индукции опухолей радиочувствительность плода и ребенка не выше, чем взрослого человека.

Таким образом, в этих документах в качестве возможного основного эффекта облучения гонад у мужчин рассматривалось нарушение плодovitости, а у женщин — нарушение плодovitости и нарушения в развитии потомства, хотя было продекларировано, что при облучении гонад возможно повреждение генетических структур, ответственных за передачу наследственной патологии.

Были сделаны оценки доз, вызывающих и не вызывающих нарушения плодovitости.

На основании изложенных научных принципов в международных рекомендациях, в отечественных нормах по радиационной безопасности — НРБ-69 (1972 г.) — были приняты ограничения облучения лиц репродуктивного возраста для профессионалов и для населения.

Исходя из возможных последствий влияния ионизирующих излучений, предельно допустимые дозы (ПДД) внешнего и внутреннего облучения были установлены для четырех групп критических органов или тканей. К первой группе, наиболее радиочувствительной, отнесены: все тело, гонады и красный костный мозг. Для каждой группы критических органов установлены предельно допустимые соматические дозы для персонала и пределы доз (ПД) облучения отдельных лиц из населения (табл. 1).

Таким образом, вводилась годовая доза облучения гонад персонала 5 бэр/год. Наряду с установлением годовых ПДД и ПД допускалось неравномерное распределение дозы в течение года. Устанавливались ПДД и ПД за квартал, величины которых со-

Таблица 1
Предельно допустимые дозы внешнего и внутреннего облучения персонала и пределы доз облучения отдельных лиц из населения

Группа критических органов и тканей	Критические органы или ткани	ПДД для персонала, бэр		ПД для отдельных лиц из населения, бэр/год
		за квартал	за год	
I	Все тело, гонады, красный костный мозг	3*	5**	0,5
II	Любой отдельный орган, кроме гр. I и гр. IV	8	15	1,5
III	Костная ткань, щитовидная железа, кожный покров кроме кожи кистей, предплечий, лодыжек и стоп	15	30	3***
IV	Кисти рук, предплечья, лодыжки, стопы	40	75	7,5

Примечания:
* — кроме женщин в возрасте до 30 лет;
** — дозы не должны превышать для мужских гонад 5 бэр/год для персонала и 0,5 бэр/год для отдельных лиц из населения;
*** — ПД 1,5 бэр/год для детей и подростков моложе 16 лет

ставляли 50–60 % годовой дозы, но при этом вводились дополнительные ограничения облучения лиц репродуктивного возраста:

– доза, накопленная персоналом к 30 годам, не должна превышать 60 бэр (12 ПДД – 12 лет работы с 18 до 30 лет);

– для женщин репродуктивного возраста доза на область таза за любые два месяца до установления срока беременности не должна превышать 1,3 бэр. Не допускалось повышенное планируемое облучение женщин в возрасте до 30 лет.

В 1978 г. МКРЗ в своей Публикации 26 [3] изложила некоторые уточнения и дополнения, направленные на ограничение облучения лиц репродуктивного возраста. Впервые были даны количественные оценки рисков стохастических эффектов и предложена система пределов доз. Комиссия ввела новую величину эквивалента дозы при нормировании стохастических эффектов, определив ее как взвешенную сумму эквивалентов дозы для различных органов и тканей тела человека, присвоив коэффициентам название «взвешивающие коэффициенты» и заменив рад на грей (Гр), а бэр – на зиверт (Зв) в соответствии с принятыми единицами в СИ.

МКРЗ предложила оценивать вред от облучения не на основе эффектов облучения критических органов, а на основе концепции ожидаемого риска от эффективной эквивалентной дозы (оценивать общий риск от облучения всех органов), но выделила ряд органов, облучение которых следует рассматривать в первую очередь в связи с серьезными последствиями их облучения. К таким органам были отнесены и гонады, для которых был принят самый высокий коэффициент (взвешивающий фактор) – 0,25 от общей величины ущерба (фактора) для всех облучаемых органов, принятых за 1 (единицу).

Была предложена величина 50 мЗв/год как доза, предотвращающая появление нестохастических эффектов при облучении любого органа, и эффективная эквивалентная доза 5 мЗв/год как доза, ограничивающая развитие стохастических эффектов у профессионалов до приемлемого уровня.

Было предложено учитывать стохастические эффекты как наиболее значимые. Эти рекомендации основывались на следующих научных положениях:

– при облучении гонад, как мужских, так и женских, возможно возникновение нарушения плодovitости, нарушения генома половых клеток, проявления наследственных эффектов у потомства и развития опухолей в гонадах;

– по нестохастическим эффектам (стерильность, плодovitость) чувствительность мужских гонад выше, чем женских, а по генетическим эффектам чувствительность мужских и женских гонад одинакова;

– средний коэффициент риска наследственных заболеваний для целей радиационной защиты в первых двух поколениях принимается равным 4×10^{-2} Зв⁻¹, а для последующих поколений в два раза больше;

– для женщин детородного возраста допустимо облучение в эффективной эквивалентной дозе 50 мЗв/год, при этом плод не должен получать за первые два месяца эквивалентную дозу более 5 мЗв. Через два месяца беременных женщин надо выводить из условий облучения, учитывая особо высокую чувствительность плода к облучению в период органогенеза и в плодный период (согласно теории критических периодов развития).

В научных положениях Публикации 26, в отличие от Публикаций 9 и 14, принципиально новым является вывод о том, что при облучении мужских гонад следует учитывать не только нарушение плодovitости (нестохастический эффект), но и генетические (наследственные) эффекты у потомства. Определена средняя продолжительность детородного возраста (30 лет), введены понятия генетически значимой дозы (дозы в гонадах), удваивающей генетической дозы (дозы, удваивающей генетический груз), равной 100 рад. Важным является и снижение допустимого облучения женщины детородного возраста в первые два месяца беременности с 1,3 бэр (Публикация 14) до 0,5 мЗв. Таким образом, в Публикации 26 МКРЗ был достигнут определенный прогресс по сравнению с Публикациями 9 и 14 в защите лиц репродуктивного возраста.

На основании уточненных в Публикации 26 данных о биологических эффектах ионизирующих излучений был пересмотрен ряд положений отечественных норм радиационной безопасности и разработан новый документ – НРБ-76.

В новом документе НРБ-76 (1978 г.) и НРБ-76/87 (1988 г.) был уточнен ряд положений, касающихся защиты лиц репродуктивного возраста. В частности, для отдельных категорий регламентировалось облучение только годовой дозы и исключались ПДД за квартал (табл. 2).

Таблица 2

Дозовые пределы облучения, бэр/год

Дозовые пределы внешнего и внутреннего облучения	Группа критических органов		
	I	II	III
Предельно допустимая доза для персонала	5*	15	30
Предел дозы для населения	0,5	1,5	3

Примечание:

* – для персонала (за исключением женщин до 40 лет) распределение дозы в течение года не регламентируется

Вводились дополнительные ограничения облучения лиц репродуктивного возраста:

- защищаемый детородный возраст женщин увеличен с 30 до 40 лет;
- исключалась неравномерность облучения женщин репродуктивного возраста по времени и регламентировалась равномерность распределения дозы в течение года;
- для женщин детородного возраста (до 40 лет) введено дополнительное ограничение облучения: дозы на область таза не должны превышать 1 бэр за любые два месяца (раньше — 1,3 бэр).

Однако в НРБ-76/87 был сохранен принцип дозовых пределов (бэр) и критических органов, тогда как МКРЗ рекомендовала оценивать вред на основании концепции ожидаемого риска от эффективной дозы, а не на основе критических органов. Таким образом, в НРБ-76/87 не были учтены рекомендации Публикации 26, согласно которым наиболее значимыми радиационными эффектами являются стохастические эффекты и что именно они должны быть положены в основу нормирования.

В 1990 г. вышла Публикация МКРЗ 60 [4], которая явилась важным этапом в развитии современной системы радиационной безопасности, новым этапом в области научного обоснования рекомендуемых пределов индивидуальных доз облучения. Прежде всего, дана аргументация разделения биологических эффектов на стохастические и нестохастические, получившие более правильное название детерминированных. Сделано уточнение, что порог детерминированных эффектов — это порог появления клинических эффектов.

В области защиты гонад и плода были сделаны некоторые уточнения к существующим положениям и даны принципиально важные рекомендации по оценкам детерминированных и стохастических эффектов, сделаны оценки доз пороговых эффектов в гонадах взрослых лиц (табл. 3).

Сделанные оценки доз пороговых эффектов изменили представление о сравнительной радиочувствительности мужских и женских гонад. Было показано, что яичники по эффекту стерильности более чувствительны, чем семенники.

Определены эффекты облучения эмбриона и плода, подлежащие контролю: 1) летальные эффекты у эмбриона; 2) пороки развития; 3) умственная отсталость; 4) индуцирование злокачественных образований; 5) наследуемые эффекты.

В рамках разделения биологических эффектов на стохастические и детерминированные особое место отведено последствиям облучения зародыша и плода, поскольку при облучении плода могут возникнуть как детерминированные, так и стохастические эффекты при одних и тех же дозах облучения. Показано, что на начальном этапе гибель зародыша может быть вызвана поражением отдельных клеток (детерминированный пороговый эффект). В последней трети беременности облучение плода может вызвать повышенный риск детского рака у живорожденных детей (стохастический эффект). Выход таких случаев рака в несколько раз выше, чем у взрослых при таких же дозах облучения.

На стадии формирования органов, с третьей недели беременности, достаточно поразить небольшое количество клеток зачатка органа, чтобы вызвать последующие уродства. МКРЗ в Публикации 60 определила этот эффект как детерминированный, с порогом 0,1 Гр.

МКРЗ определила также детерминированную природу умственной отсталости детей, облученных внутриутробно с порогом 0,1 Зв, если плод облучался на 8–15-й неделе, т.е. в наиболее чувствительный период развития мозга у плода.

Там же МКРЗ предложила уменьшить пределы дозы для стохастических эффектов, т.е. раков и наследуемых эффектов. Было дано разъяснение, что

Таблица 3

Дозы пороговых эффектов в семенниках и яичниках взрослых лиц

Органы, ткань	Полный эквивалент дозы, полученной за одно кратковременное облучение, Зв	Полный эквивалент дозы при сильном фракционировании дозы или при протяженном облучении, Зв	Мощность дозы, получаемой ежегодно при фракционировании или при протяженном облучении в течение многих лет, Зв/год
Семенники			
временная стерильность	0,15	нп*	0,4
постоянная стерильность	3,5–6,0	нп*	2,0
Яичники			
стерильность	2,5–6,0	6,0	>0,2

Примечание:
* — не применяется, поскольку порог зависит от мощности дозы

оценки риска генетических радиационно-индуцированных эффектов в Публикации 26 были завышены. Кроме того, они включали, наряду с менделевскими, обусловленными мутациями в отдельных генах, и хромосомные, обусловленные нарушениями числа и структуры хромосом, также и многофакторные, обусловленные действием множества генетических и внешнесредовых факторов.

Из новой оценки стохастических эффектов были исключены многофакторные патологии. К многофакторным относятся и врожденные пороки развития (ВПР). Установлены значения их естественной частоты: 6,0 % для ВПР и 6,5 % для других многофакторных нарушений на 100 человек (при условии, что человек имеет одно нарушение).

Поскольку при существующих методах оценок ПДД и ПД по детерминированным эффектам исключаются оценки эффектов при дозах ниже пороговых, было аргументировано, что основой нормирования должны быть стохастические эффекты. Было также дано разъяснение, что под термином «радиационно-индуцированные генетические эффекты» имеются в виду наследуемые эффекты. Предложены методы оценки стохастических наследуемых эффектов — метод удваивающей дозы и прямой метод. Удваивающая доза — это количество излучения, необходимое для индикации такого же числа дополнительных мутаций, какое появляется естественным образом. Предложена величина удваивающей дозы, равная 1,0 Гр. При использовании прямого метода абсолютная вероятность радиационно-индуцированных наследственных нарушений оценивается по частоте индуцированных доминантных мутаций на основе результатов цитогенетического анализа.

Представлены новые, более низкие оценки тяжелых наследуемых генетически значимых (для детородной части популяции) радиационно-индуцируемых рисков, равные $0,8 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ (учитывая и многофакторные — $1,0 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$). Риск смертельного случая рака в детстве, обусловленного внутриутробным облучением, оценен величиной $1,3 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$.

Таким образом, МКРЗ в Публикации 60 сделала следующие шаги в отношении защиты гонад и плода от действия ионизирующего излучения:

- четко разделила радиационно-индуцированные эффекты в гонадах при облучении на детерминированные (пороговые) и стохастические (беспороговые);
- предложила метод оценки стохастических эффектов (наследственных) на основании удваивающей дозы 1,0 Гр;
- предложила в качестве объекта для нормирования стохастические эффекты, а поскольку они не

Таблица 4

Основные пределы доз облучения, мЗв

Нормируемая величина	Пределы доз	
	Персонал	Население
Эффективная доза	20 мЗв/год, в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв/год	1 мЗв/год, в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв/год
в хрусталике глаза	150	15
в коже	500	50
кистях и стопах	500	50

имеют порога, то основным принципом нормирования определила принцип снижения дозы до как можно более низкого предела, какой позволяют технические средства и экономические условия.

МКРЗ оставила без изменений следующие положения:

- средний детородный возраст у человека — 30 лет;
- средняя продолжительность жизни — 75 лет;
- гонадная доза для оценки генетического риска лиц, работающих с источниками ионизирующего излучения, составляет 40 % дозы, накопленной к 30 годам (генетически значимая доза).

В соответствии с рекомендациями Публикации МКРЗ 60, в отечественных нормах радиационной безопасности НРБ-99 были сделаны важные шаги в развитии защиты гонад и плода (лиц репродуктивного возраста). При разработке нормативов соблюден принцип «поддерживать на возможно низком и достижимом уровне с учетом экономических и социальных факторов индивидуальных доз облучения и числа облучаемых лиц при использовании любого источника излучения» (принцип оптимизации).

В соответствии с этим принципом, в НРБ-99 основные пределы доз облучения всего тела (в том числе и гонад) снижен для персонала с 50 бэр/год до 20 мЗв/год, а для населения — с 5 бэр/год до 1 мЗв/год (табл. 4). Для женщин репродуктивного возраста до 45 лет, работающих с источниками излучений, введены дополнительные ограничения: эквивалентная доза на поверхность нижней части живота не должна превышать 1 мЗв в месяц.

Определены дозы острого однократного облучения, при превышении которых возможно развитие клинически определяемых детерминированных эффектов и необходимо срочное вмешательство: для гонад — 3 Гр, для плода — 0,1 Гр. При хроническом облучении уровни вмешательства необходимы при прогнозируемом уровне доз для гонад 0,2 Гр. Таким образом, и в отечественном документе НРБ-99 также сделаны прогрессивные шаги в области защиты гонад лиц репродуктивного возраста и плода от воздей-

ствия ионизирующего излучения, суть которых — «контролировать и управлять облучением таким образом, чтобы были предотвращены детерминированные эффекты, а риски стохастических эффектов были снижены до разумно достижимого уровня».

В 2007 г. вышла Публикация 103 МКРЗ «Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите» [5], которая формально заменяет собой предыдущие рекомендации Комиссии, в том числе и от 1990 г. Новые рекомендации содержат пересмотренные взвешивающие коэффициенты для излучений и тканей, необходимые для получения количественных оценок эквивалентной и эффективной дозы, а также представляют новое понятие — радиационного вреда — на основе современной информации в области радиобиологии и физики радиационного воздействия.

МКРЗ в Публикации 103 пересмотрела методологию оценки наследственных рисков, использованную в Публикации 60: включила риски многофакторных заболеваний и предложила оценивать экспозицию генетических рисков только до второго поколения. Для наследуемых эффектов номинальный риск предложено оценивать величиной $0,2 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для всей популяции и $0,1 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для репродуктивной части населения (табл. 5). Оценка наследственного риска для репродуктивной части населения снижена в восемь раз, с $0,8 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ в Публикации 60 до $0,1 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$.

Снижение наследственных рисков явилось следствием новых данных о механизмах развития наследственной патологии. Получены данные о том, что доминирующий класс радиационно-индуцированных мутаций составляют большие многолокусные делеции генома. Общими чертами фенотипа многих таких делеций являются: умственная отсталость, особый строй дисморфизма, серьезные ВПР и задержка развития. Это дало основания полагать, что неблагоприятные генетические эффекты облучения гонад человека проявляются мультисистемными пороками развития, которые формально называются «врожденными аномалиями», а не заболеваниями, вызываемыми дефектом одного гена. Ранее, до 2000 г., ге-

нетические радиационно-индуцированные эффекты оценивались по так называемым менделевским заболеваниям, т.е. по генетическим наследуемым эффектам, вызываемым повреждением единичного гена. Однако в отличие от естественно возникающих ВПР, которые интерпретируются как многофакторные, радиационно-индуцированные ВПР, являющиеся результатом мультисистемных делеций генома, будут иметь аутосомно-доминантный тип наследования.

В связи с уменьшением риска наследственной патологии снижен взвешивающий коэффициент для гонад в оценке эффективной дозы облучения с 0,2 до 0,08, т.е. в 2,5 раза.

МКРЗ в Публикации 103 оставила прежние оценки детерминированных эффектов, в том числе касающиеся облучения эмбриона. Подтвердила, что при дозах ниже 100 мГр гибель эмбрионов в предимплантационный (критический) период маловероятна и что существует истинный порог для индукции ВПР, равный 100 мГр. В части, касающейся пороговых оценок для гонад при остром однократном облучении, подтвердила ранее сделанные оценки доз, вызывающих постоянную стерильность: для семенников это величина 3,5–6,0 Зв, для яичников — 2,5–6,0 Зв.

После выхода Публикации 103 МКРЗ был разработан отечественный нормативный документ НРБ 99/2009, в котором не было внесено каких-либо изменений в существующую систему ограничений облучения гонад, плода и лиц репродуктивного возраста, работающих в условиях профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения.

История развития международной системы ограничений облучения лиц репродуктивного возраста показывает, что до 1990 г. (Публикация 60 МКРЗ) защитные мероприятия были направлены на предотвращение детерминированных эффектов (гибель половых клеток, снижение плодовитости). В 1990 г. были предложены в качестве основы нормирования стохастические эффекты, а для оценки генетического риска лиц, работающих с источниками ионизирующих излучений, введено понятие генетически значимой дозы.

Таблица 5
Коэффициенты номинального риска для стохастических эффектов в учетом вреда после облучения с малой мощностью дозы, $\text{п} \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$

Облучаемая популяция	Рак		Наследственные эффекты		Всего	
	Публ. 103	Публ. 60	Публ. 103	Публ. 60	Публ. 103	Публ. 60
Вся популяция	5,5	6,0	0,2	1,3	5,7	7,3
Репродуктивная часть	4,1	4,8	0,1	0,8	4,2	5,6

В соответствии с международными рекомендациями, в отечественных НРБ-99 и НРБ-99/2009 в качестве основного принципа защиты снижен основной предел дозы облучения профессионалов с 50 бэр до 20 мЗв/год, т.е. сделан переход от пороговых доз для критических органов к эффективной дозе, суть которой «предотвратить детерминированные эффекты, а риски стохастических эффектов снизить до разумно достижимого уровня».

Планируемое повышенное и аварийное облучение в отечественных нормах радиационной безопасности

Впервые ограничения облучения персонала при планируемом повышенном и аварийном облучении в отечественных НРБ были сформулированы в 1969 году в документе НРБ-69.

Эти ограничения были направлены на непревышение доз разового облучения лиц репродуктивного возраста 18–30 лет и не ограничивали их участия в работах с планируемым повышенным облучением и облучением в аварийной ситуации (ликвидация последствий):

- каждое внешнее облучение дозой 10 бэр должно быть так скомпенсировано, чтобы в последующий период, не превышающий пяти лет, накопленная доза не превысила величину 60 бэр к 30 годам (по 5 бэр за период с 18 до 30 лет профессиональной работы);

- каждое внешнее облучение дозой до 25 бэр должно быть так скомпенсировано, чтобы в последующие десять лет накопленная доза не превысила величину 60 бэр к 30 годам.

Таким образом, ограничительные рекомендации были направлены на предотвращение вероятных детерминированных эффектов облучения гонад.

В следующем документе НРБ-76 были сохранены те же принципы защиты лиц репродуктивного возраста (18–30 лет) при работах в условиях планируемого повышенного и аварийного облучения — непревышение пределов допустимых доз разового облучения 10 и 25 бэр (две и пять годовых ПДД), которые должны быть скомпенсированы за пять и десять последующих лет профессиональной работы соответственно.

Впервые были сформулированы ограничения на участие отдельных лиц в работах с повышенным планируемым и аварийным облучением. Так, планируемое повышенное облучение не разрешалось в следующих случаях:

- если добавление планируемой дозы к полученной ранее работником превышает значение 12 ПДД к 30 годам (60 бэр);

- если работник при аварии или случайном облучении ранее получил дозу, превышающую годовую ПДД в 5 раз (25 бэр);

- если работник — женщина в возрасте до 40 лет.

Таким образом, и в данном документе защитные мероприятия были направлены на предупреждение или снижение реально возможных детерминированных эффектов в гонадах (гибели половых клеток) и не защищали от генетических эффектов.

В следующем документе НРБ-76/87 рекомендации по защите лиц репродуктивного возраста от повышенного облучения практически не изменились, но были сделаны некоторые уточнения по условиям облучения:

- допускается облучение выше годовой ПДД в два раза за календарный год в каждом отдельном случае (несколько раз) или в пять раз за календарный год единожды на протяжении всей трудовой деятельности;

- каждое планируемое повышение облучения персонала при дозе более двух ПДД или пяти ПДД должно быть скомпенсировано таким образом, чтобы доза, накопленная к 30 годам, не превышала 12 ПДД (60 бэр);

- однократное облучение в дозе свыше пяти ПДД должно рассматриваться как потенциально опасное. Лица, подвергшиеся такому воздействию, должны быть немедленно выведены из зоны облучения и направлены на медицинское обследование.

В документе 1999 года, т.е. НРБ-99, сделан новый шаг в защите гонад лиц репродуктивного возраста от воздействия планируемого повышенного облучения, направленный не только на предотвращение детерминированных эффектов, но и на снижение генетических последствий:

- планируемое повышенное облучение персонала допускается для мужчин старше 30 лет лишь при их добровольном согласии после информирования о возможных дозах облучения и риске для здоровья;

- планируемое повышенное облучение в эффективной дозе до 100 мЗв/год допускается с разрешения территориальных органов госсанэпиднадзора, а облучение в эффективной дозе до 200 мЗв/год — только с разрешения федерального органа госсанэпиднадзора;

- повышенное облучение не допускается для работников, ранее уже облученных в течение года в результате аварии или запланированного повышенного облучения с эффективной дозой 200 мЗв и для лиц, имеющих медицинские противопоказания к работе с источниками излучений;

- лица, подвергшиеся облучению в эффективной дозе, превышающей 100 мЗв, при дальнейшей работе не должны подвергаться облучению в дозе свыше 20 мЗв/год;

— облучение эффективной дозой свыше 200 мЗв в течение года должно рассматриваться как потенциально опасное. Лица, подвергшиеся такому облучению, должны немедленно выводиться из зоны облучения и направляться на медицинское обследование. Последующая работа с источником излучения этим лицам может быть разрешена только в индивидуальном порядке.

Таким образом, только с 1999 года в НРБ вводятся ограничения повышенного облучения мужчин, направленные на защиту не только от детерминированных, но и от стохастических наследственных эффектов.

В действующих на сегодняшний день отечественных нормах радиационной безопасности НРБ-99/2009 не только не сделано новых шагов по защите гонад мужчин при работе в условиях повышенного планируемого и аварийного облучения, но и снижена степень защиты. Так, положение «Планируемое повышенное облучение допускается для мужчин, как правило, старше 30 лет лишь при их добровольном письменном согласии, после информирования о возможных дозах облучения и риске для здоровья» предполагает, что ограничения для мужчин 18–30 лет на работу в условиях повышенного облучения теперь не носят абсолютный характер. Ограничения для персонала-мужчин по-прежнему распространяются на возрастной период с 18 до 30 лет, или на продолжительность детородного периода 12 лет, что не соответствует рекомендациям МКРЗ, которая рассматривает защищаемый детородный возраст продолжительностью 16,7 лет, т.е. фактически в возрасте с 20 до 36–37 лет. Кроме того, следует отметить, что защищаемый детородный возраст для женщин в НРБ-99/2009 повышен до 45 лет при признании равной генетической опасности от облучения мужских и женских гонад.

Анализ опубликованных на сегодняшний день данных показывает, что негативные изменения у потомства возникают при облучении отцов в дозах в среднем 100 мЗв, следовательно, «разрешаемое» облучение в дозе 200 мЗв и выше нельзя считать безопасным, а существующую систему ограничений аварийного облучения нельзя считать эффективной.

С точки зрения возможности реализации негативных последствий облучения мужчин детородного возраста, абсолютно неприемлемым представляется положение норм о «добровольном письменном согласии», т.к. при таком подходе затрагиваются интересы третьих лиц (семья, потомки) и общества в целом, которые никак не могут быть решены согласием или несогласием лица, подвергающегося риску, связанному с облучением, но не наделенного в этом слу-

чае никакими полномочиями для принятия подобного решения и не несущего никакой ответственности в связи с ним.

Снижение риска негативных последствий облучения мужчин (мутаций у потомства) не может быть достигнуто только ужесточением норматива по дозам облучения, т.к. подобное ограничение направлено на предотвращение только детерминированных эффектов. Снижение доз аварийного и последующего профессионального облучения хоть и снижает риск возможных генетических эффектов у потомства, но не исключит его в должной мере. В то же время, увеличение срока продолжительности защищаемого репродуктивного периода у мужчин, на который распространяются ограничения профессионального и аварийного облучения (согласно рекомендациям МКРЗ), позволит исключить риск генетических эффектов, обусловленных облучением их отцов, практически у 90–95 % потомства.

Таким образом, установленные в НРБ-99/2009 ограничения аварийного и последующего профессионального облучения мужчин не обеспечивают в должной мере защиту от генетических последствий потомства и требуют корректирования в направлении гармонизации с положениями, принятыми в международной системе радиационной защиты. В этой связи разумным подходом представляется увеличение продолжительности защищаемого репродуктивного периода у мужчин, на который распространяются ограничения профессионального и аварийного облучения, с 30 лет, как это принято сейчас, до 35 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP Publication 9, 1966.
2. ICRP Publication 14, 1969.
3. ICRP, 1977. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26. // Ann. ICRP **1** (3).
4. ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. // Ann. ICRP **21** (1–3).
5. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP **37** (2–4). (Имеется перевод на русский язык: Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) Пер. с англ. Под общей ред. М. Ф. Киселева, Н. К. Шандалы. — М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009, 344 с.)

Поступила: 25.01.2012

Принята к публикации: 16.04.2012

И.К. Осинов, Л.И. Мусабаева, Е.Л. Чойнзонов, М.Н. Нечитайло, А.И. Рябова

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

I.K. Osinov, L.I. Musabaeva, E.L. Choyazonov, M.N. Nechitaylo, A.I. Ryabova
Impact of Clinical Prognostic Factors on Outcomes of Chemoradiotherapy in Patients with Malignant Gliomas

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить влияние прогностических факторов на результаты комплексного лечения больных с анапластической астроцитомой (АА) и мультиформной глиобластомой (МГБ).

Материал и методы: В исследование включено 111 больных: 52 (46,8 %) с мультиформной глиобластомой, 59 (53,2 %) – с анапластической астроцитомой. На первом этапе 82 (74%) больным выполнялась операция субтотального, 29 (26 %) больным – парциального удаления. В послеоперационный период всем пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия на остаточную опухоль с РОД 2,0 Гр, до СОД 54–60 Гр. В зависимости от методики комплексного лечения больные распределены на четыре группы. В I группе 35 больным была проведена химиолучевая терапия (ХЛТ) с темодалом из расчета разовой дозы 200 мг/м²/сут на пятидневный курс. Во II группе 20 пациентам проводилась ХЛТ с темодалом в режиме радиосенсибилизации при разовой дозе 75 мг/м²/сут в течение всего курса лучевой терапии: 42 дня, включая выходные. В III группе 21 больному проводилась ХЛТ с ломустинем (CCNU) из расчета 100 мг/м² на курс, один прием каждые шесть недель. В IV группе 35 больным проводилась только ЛТ в СОД 54–60 Гр. С учетом прогностических факторов (возраст, статус по шкале Карновского, морфология) все больные были распределены в соответствии с классификацией RPA в группы благоприятного (RPA I–III/IV) – 59 пациентов и неблагоприятного прогноза (RPA V–VI) – 52 больных.

Результаты: При сравнении показателей общей выживаемости больных АА с благоприятным прогнозом RPA I–III/IV между группами получавших ХЛТ и одну ЛТ медиана общей выживаемости в I группе составила 36,0 ± 5,8 мес., во II группе – 19,5 ± 4,9, и в III группе – 18,0 ± 2,0 мес. В группе контроля медиана выживаемости у больных АА составила 7,0 ± 4,8 мес. ($p > 0,05$). Медиана выживаемости больных МГБ с RPA III–IV в I группе составила 24,0 ± 8,7, во II группе – 17,0 ± 4,2, в III группе – 13,0 ± 2,5 и в контрольной IV группе больных – 8,0 ± 3,7 месяцев. В III группе больных с благоприятным прогнозом, которые получали CCNU, общая выживаемость статистически значимо различалась по сравнению с контролем только при АА.

Общая выживаемость больных АА RPA с прогнозом IV–VI, получавших ХЛТ, статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя в группе контроля ($p > 0,05$) и не превысила одного года ни в одной из исследуемых групп. Проведение комплексного лечения с темодалом в режиме 200 мг/м²/сут больным с МГБ с RPA V–VI позволяет двукратно увеличить показатель общей выживаемости по сравнению с контролем. Общая односторонняя выживаемость в I группе составила 36,0 ± 8,8 % в контроле 16,0 ± 4,5 % ($p < 0,05$).

Ключевые слова: мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитомы, темозоломид, факторы прогноза

ABSTRACT

Purpose: Investigate the impact of various clinical prognosis factors on outcomes in patients with anaplastic astrocytoma (AA) and glioblastoma multiforme (GBM) treated with a chemoradiotherapy (CRT) after surgical interventions.

Material and methods: The impact of various clinical prognosis factors in patients with malignant gliomas treated with a chemoradiotherapy was investigated in 111 patients treated after subtotal or partial tumor resections. Postoperatively, all patients underwent external beam radiation therapy to the residual tumor with ROD of 2.0 Gy to 54–60 Gy. Depending on the methods of complex treatment, patients were subdivided into 4 groups. In group I, 35 patients were provided with the CRT together with Temozolomide administration of 200 mg/m²/day on course of 5 days. In group II, 20 patients underwent CRT together with Temozolomide radiosensitization of 75 mg/m²/day for the entire course of radiation therapy for 42 days including weekends. In group III, 21 patients underwent CRT together with Lomustin (CCNU) at the rate of 100 mg/m² per course, one time every 6 weeks. In group IV (control), 35 patients received only radiation therapy of SOD of 54–60 Gy. Taking into account the prognostic factors (age, KPS, morphology), all patients were subdivided according to the RPA classification into groups of favorable (RPA I–III/IV) – 59 patients, and poor prognosis (RPA V–VI) – 52 patients.

Results: When comparing the overall survival of patients with AA with a favorable prognosis of RPA I–III/IV between the groups treated with CRT, and radiotherapy alone, the median overall survival in group I was 36.0 ± 5.8 months, in group II – 19.5 ± 4.9, and in group III – 18.0 ± 2.0 months. In the control group, the median survival in patients with AA was 7.0 ± 4.8 months ($p > 0.05$). Median survival of patients with GBM RPA III–IV in group I was 24.0 ± 8.7, in group II – 17.0 ± 4.2, in group III – 13.0 ± 2.5, and in the control group – 8.0 ± 3.7 months. In group III, patients who received CCNU, with a favorable prognosis, the overall survival differed significantly if compared to controls in AA patients only. Overall survival of AA patients with RPA class IV–VI, treated with CRT, was not significantly differ from that in the control group ($p > 0.05$) and did not exceed one year, neither in one of the groups under investigation. The comprehensive treatment with Temozolomide of regime of 200 mg/m²/day in patients with GBM RPA V–VI allows to double the overall survival if compared with control. Overall one-year survival rate in group I was 36.0 ± 8.8 % versus 16.0 ± 4.5 % in the control ($p < 0.05$).

Conclusion: Thus, the influence of clinical factors on the prognosis important outcomes of CRT is significant, which dictates the need for stratification of patients with malignant gliomas into groups of favorable and unfavorable prognosis and differentiated approach to the choice of treatment options.

Key words: multiforme glioblastoma, anaplastic astrocytoma, Temozolomide, prognosis factors

Введение

Ведущие позиции в современной тактике лечения злокачественных глиом занимает комплексный подход, включающий в себя операцию, лучевую терапию и химиотерапию [1].

Злокачественные глиомы, т.е. мультиформная глиобластома (МГБ) (Grade IV), анапластическая астроцитома (АА) (Grade III) — это гетерогенная по прогнозу группа опухолей.

Выделяют несколько групп прогностических факторов, выявленных у больных до проведения лечения, — это неврологический дефицит, локализация опухоли и ее объем, продолжительность развития симптомов до начала лечения, а также возраст и пол пациента. Учитываются факторы, ассоциированные с особенностями гистотипа опухоли: мутация EGFRvII-II, мутация гена p-53, MGMT-статус, а также с наличием делеций и хромосомных aberrаций (1p/19q) и др. [2]. Кроме того, учитываются факторы, непосредственно связанные с лечебными мероприятиями, которые проводятся больным, а именно: объем операции, статус по Карновскому после операции, объем остаточной опухоли, доза лучевой терапии (ЛТ), вариант химиотерапии, повторные операции [3–6].

Перечисленные прогностические факторы оказывают влияние на результаты лечения злокачественных глиом головного мозга, что нашло свое отражение в классификации RPA (recursive partitioning analysis) по W.J. Curran (1993). Данная классификация была использована группой RTOG для анализа факторов прогноза в исследованиях I фазы у больных со злокачественными глиомами головного мозга [7]. Результаты исследований позволили сформировать шесть классов RPA, значимо различающихся по показателям выживаемости больных. В последующих исследованиях II и III фазы классификация RPA была использована для групп исторического контроля [8–10]. Наиболее значимыми из изучаемых факторов прогноза оказались: возраст больных, гистотип опухоли, статус по шкале Карновского после операции и объем резекции опухоли.

Таким образом, результаты комплексного лечения больных со злокачественными глиомами головного мозга во многом зависят не только от варианта проводимой терапии, но и от совокупности благоприятных и неблагоприятных факторов прогноза, учет которых необходим для стратификации и объективизации результатов комплексного лечения.

В НИИ онкологии СО РАМН за период 2005–2009 гг. в лечении больных со злокачественными глиомами головного мозга применялся темодал (Temozolomide) в двух дозовых режимах (75 мг/м²/сут и 200 мг/м²/сут) в сравнении с препаратом ломустин (CCNU) и контрольной группой дистанционной гамма-терапии (ДГТ) СОД 56–60 Гр.

Цель исследования — изучить влияние прогностических факторов на результаты комплексного лечения больных с анапластической астроцитомой (Grade III) и мультиформной глиобластомой (Grade IV).

Материал и методы

В настоящее исследование включено 111 пациентов (68 мужчин и 43 женщины) с диагнозом злокачественной глиомы головного мозга (Grade III–IV по ВОЗ). Клинический материал представлен больными АА и МГБ.

Всем больным с клинико-рентгенологическим диагнозом «злокачественная глиома головного мозга» на первом этапе комбинированного лечения была выполнена операция в объеме субтотального удаления опухоли у 82 (74 %) больных и парциального удаления опухоли у 29 (26 %) пациентов. Объем операции подтверждали данными спиральной компьютерной томографии на вторые сутки после операции.

В послеоперационный период всем 111 больным проводилась дистанционная ЛТ фотонами 1,25 МэВ на область остаточной опухоли на аппаратах «Рокус-М» и Theratron Equinox MDS Nordion.

У 111 больных имелось морфологическое подтверждение диагноза: МГБ (Grade IV) у 52 больных (46,8 %), АА (Grade III) — 59 пациентов (53,2 %).

Общий соматический статус больных после операции оценивался по шкале Карновского и ECOG–ВОЗ. Распределение больных по данным шкалам представлено на рис. 1 (а,б).

В зависимости от применяемых методик комплексного лечения все 111 больных были разделены на четыре группы. Характеристика клинического материала представлена в табл. 1. Как следует из табл. 1, изучаемые группы были репрезентативны по основным клинико-морфологическим параметрам.

I группа (основная) — 35 (31,5 %) больных (20 мужчин и 15 женщин) после субтотального или парциального удаления опухоли, которым была проведена химиолучевая терапия (ХЛТ) с темодалом из расчета разовой дозы 200 мг/м²/сут на пятидневный курс (Tmz-200).

II группа (основная) — 20 (18,1 %) больных (17 мужчин, 3 женщины) после субтотального или парциального удаления опухоли, которым проводилась ХЛТ с темодалом в режиме радиосенсибилизации разовой дозой 75 мг/м²/сут (Tmz-75) в течение всего курса лучевой терапии — 42 дня, включая выходные.

III группа (сравнения) — состояла из 21 (19 %) пациента (12 мужчин, 9 женщин) после субтотального или парциального удаления опухоли, которым проводилась ХЛТ с ломустинотом (CCNU) из расчета 100 мг/м² на курс, один прием каждые шесть недель.

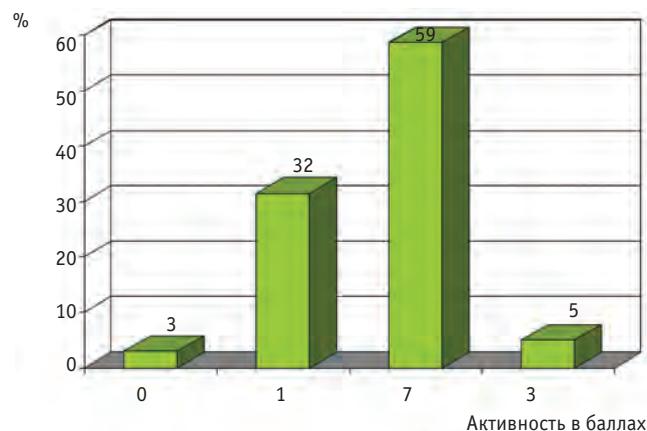
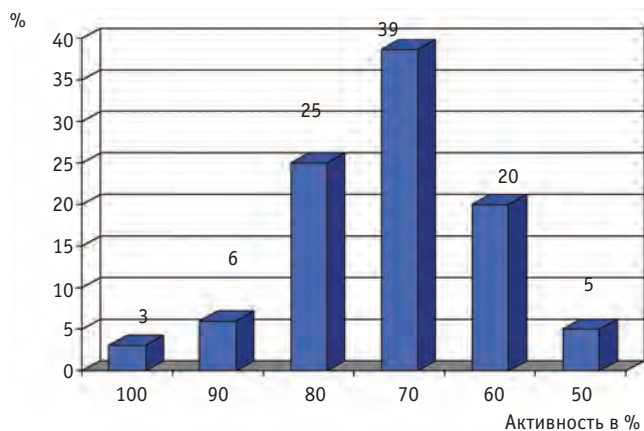


Рис. 1. а) Общее состояние больных по шкале Карновского.
б) Общее состояние по шкале ECOG-BOZ

IV группа (контроля) – 35 (31,5 %) больных (19 мужчин и 16 женщин) после оперативного лечения в объеме субтотального или парциального удаления опухоли, которым проводилась только дистанционная ЛТ.

С учетом прогностических факторов (возраст, статус по шкале Карновского, морфология) все больные были распределены в соответствии с классификацией RPA в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза. К благоприятным факторам прогноза относились: возраст менее 50 лет, гистотип анапластическая астроцитома, статус по Карновскому 70 и более баллов. Распределение 111 больных со злокачественными глиомами головного мозга по классам RPA представлено в табл. 2. Учитывая неравномерное распределение числа пациентов по классам RPA, объединены больные АА I – III классов и МГБ III – IV классов в группу благоприятного прогноза, а АА IV–VI классов и МГБ V–VI классов – в группу неблагоприятного прогноза.

Из табл. 2 видно, что у больных АА преобладают классы RPA I (благоприятный прогноз) и V (неблагоприятный прогноз) – 18 и 17 больных соответственно. У больных МГБ в равной степени преобладают IV (благоприятный прогноз) и V (неблагоприятный прогноз) – по 23 пациента. В целом у 52 из 111 пациентов прогноз заболевания оценивался как неблагоприятный.

В контрольные сроки после ХЛТ через один, шесть и двенадцать месяцев проводилось МРТ/СКТ исследование головного мозга с контрастированием.

Эффективность комплексного лечения больных со злокачественной глиомой головного мозга темодалом и ломустинном, а также только одной ЛТ оценивалась по частоте объективного эффекта – полная регрессия + частичная регрессия (ПР+ЧР) на проводимое лечение, достижение контроля роста опухоли: полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация болезни (ПР+ЧР+СБ) и по медиане выживаемости до прогрессирования заболевания.

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Исследуемые группы		Группа I (n = 35) основная	Группа II (n = 20) основная	Группа III (n = 21) сравнения	Группа IV (n = 35) контрольная
Критерии					
Возраст (медиана, год)		51 ± 2,2	45,5 ± 2,6	51 ± 3,3	40 ± 2,6
Пол	Мужчины	20	17	12	19
	Женщины	15	3	9	16
Гистология	АА	18 (51,4 %)	10 (50 %)	12 (57,2 %)	17 (48,6 %)
	МГБ	17 (48,6 %)	10 (50 %)	9 (42,8 %)	18 (51,4 %)
Объем операции	Субтотальное	24 (68,5 %)	14 (70 %)	13 (62 %)	31 (88,5 %)
	Парциальное	11 (31,4 %)	6 (30 %)	9 (42,8 %)	4 (11,4 %)

Таблица 2

Распределение больных по классам RPA в зависимости от диагноза

Диагноз	Класс RPA					
	I ¹	II ¹	III ^{1,2}	IV ^{2,3}	V ³	VI ³
АА	18 (34,6 %)	9 (17,3 %)	6 (11,5 %)	6 (11,5 %)	17 (32,6 %)	3 (5,7 %)
МГБ	0	0	3 (5 %)	23 (38,9 %)	23 (38,9 %)	3 (5 %)
Всего	18 (16,2 %)	9 (8,1 %)	9 (8,1 %)	29 (26,1 %)	40 (36,0 %)	6 (5,4 %)

Примечания:
I–III¹ – благоприятный прогноз для АА;
IV–VI³ – неблагоприятный прогноз для АА;
III–IV² – благоприятный прогноз для МГБ;
V–VI³ – неблагоприятный прогноз для МГБ

Статистическая обработка показателей проводилась с использованием программы Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости после комплексного лечения у больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом были получены следующие результаты. Данные представлены в табл. 3.

Внутригрупповой анализ больных АА – I, II и III группы и МГБ – I и II группы показал статистически значимые различия процесса между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом по показателю выживаемости до начала прогрессирования опухолевого заболевания.

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости больных АА и МГБ в зависимости от прогноза между исследуемыми группами медиана

значимо различалась с контролем в группах I, II, III больных АА и в группах I и II больных МГБ с благоприятным прогнозом. Также значимые различия были получены при сравнении больных МГБ I группы с неблагоприятным прогнозом и контрольной группы ($p < 0,05$).

Результаты шестимесячной безрецидивной выживаемости больных АА и МГБ с благоприятным прогнозом (RPA I–III для АА и RPA III–IV для МГБ) представлены на рис. 2 (а, б). Как следует из рис. 2, шестимесячная выживаемость в группах I–III больных АА и МГБ была выше, чем в контроле ($p < 0,05$).

При сравнении шестимесячной безрецидивной выживаемости среди больных исследуемых групп с неблагоприятным прогнозом (RPA IV–VI для АА и RPA V–VI для МГБ) статистически значимые различия по показателю медианы и шестимесячной безрецидивной выживаемости были получены только в I группе больных с диагнозом МГБ ($p < 0,05$).

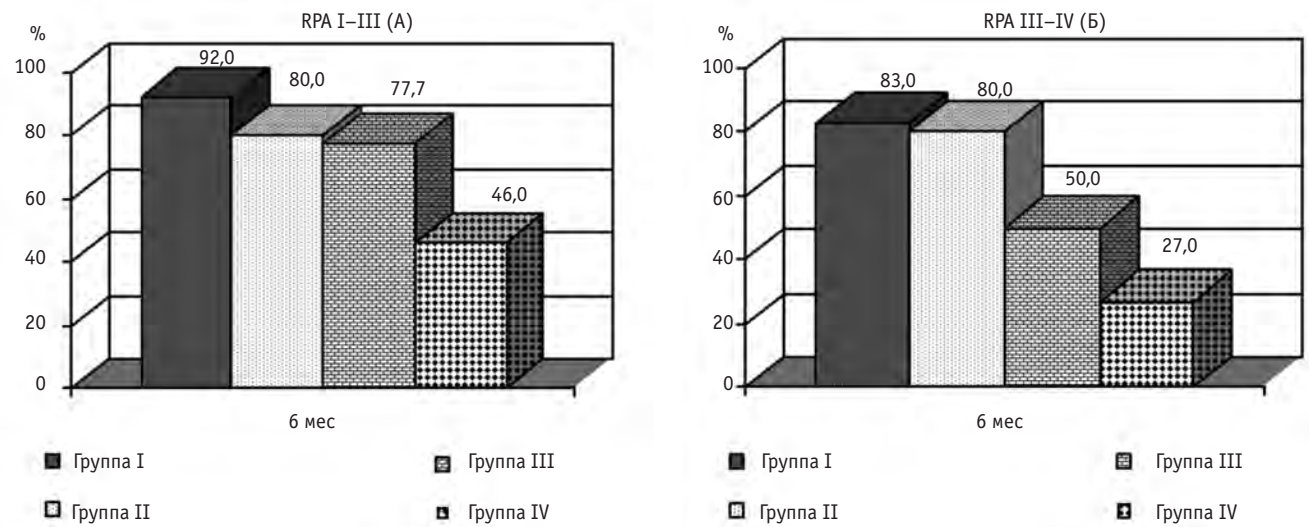


Рис. 2. а) Безрецидивная выживаемость больных АА (RPA I–III) $p = 0,01$.
б) Безрецидивная выживаемость больных МГБ (RPA III–IV) $p = 0,03$

Таблица 3

Медиана безрецидивной выживаемости у больных АА и МГБ в зависимости от класса RPA

Диагноз	Благоприятный прогноз класс I–III RPA				Неблагоприятный прогноз класс IV–VI RPA			
	I группа	II группа	III группа	IV группа	I группа	II группа	III группа	IV группа
АА	14,0 ± 6,0*	10,0 ± 4,2*	12,0 ± 2,2*	5,5 ± 3,8	4,0 ± 1,5	5,0 ± 0,1	3,0 ± 0,2	4,0 ± 0,9
	класс III–IV RPA				класс V–VI RPA			
МГБ	35,5 ± 9,8*	10,0 ± 2,3*	13,0 ± 0,8	4,0 ± 3,4	6,0 ± 0,8*	4,5 ± 1,0	6,0 ± 0,5	1,5 ± 1,1

Примечание:

* — различия статистически значимы $p < 0,05$

Общая выживаемость больных АА в зависимости от класса RPA. При сравнении общей выживаемости больных АА с благоприятным прогнозом (RPA I–III) между исследуемыми группами химиолучевого лечения и стандартной лучевой терапии получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Данные представлены на рис. 3. Как следует из рис. 3, общая выживаемость больных АА с RPA I–III в исследуемых группах значимо выше по сравнению с выживаемостью больных с тем же RPA-классом в контроле ($p < 0,05$). При сравнении показателей общей выживаемости больных АА с RPA I–III между исследуемыми группами больных, получавших химиолучевое лечение, значимых различий получено не было ($p < 0,05$).

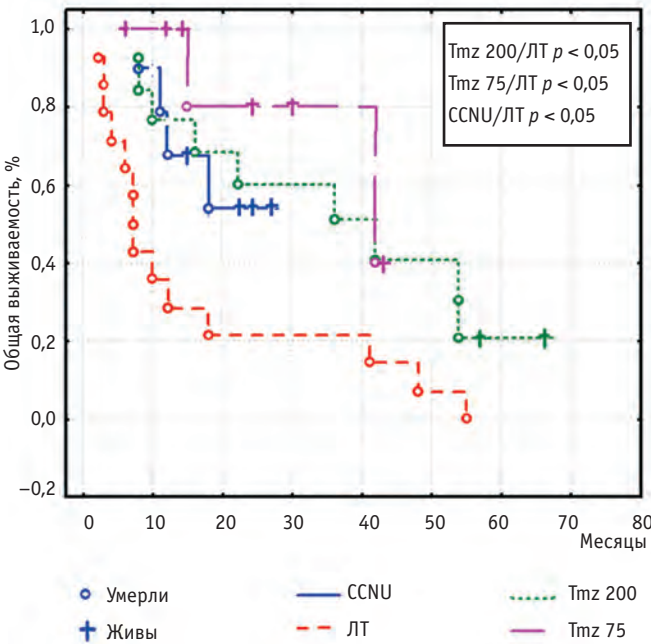


Рис. 3. Общая выживаемость больных АА класса I–III RPA после комплексного лечения для разных схем лечения

Из рис. 4 видно, что показатели общей выживаемости больных АА с RPA I–III выше в группах, получавших химиотерапию. При этом медиана общей выживаемости у больных I группы составила $36,0 \pm 5,8$ месяца, II группы – $19,5 \pm 4,9$, и III группы – $18,0 \pm 2,0$ мес. В группе контроля медиана общей выживаемости составила $7,0 \pm 4,8$ месяцев ($p < 0,05$). Общая выживаемость больных АА с RPA IV–VI, получавших комплексное лечение, статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя в группе контроля ($p > 0,05$). К тому же у пациентов с RPA IV–VI не были достигнуты показатели одногодичной выживаемости, ввиду того что все они умерли от прогрессирования, не прожив одного года.

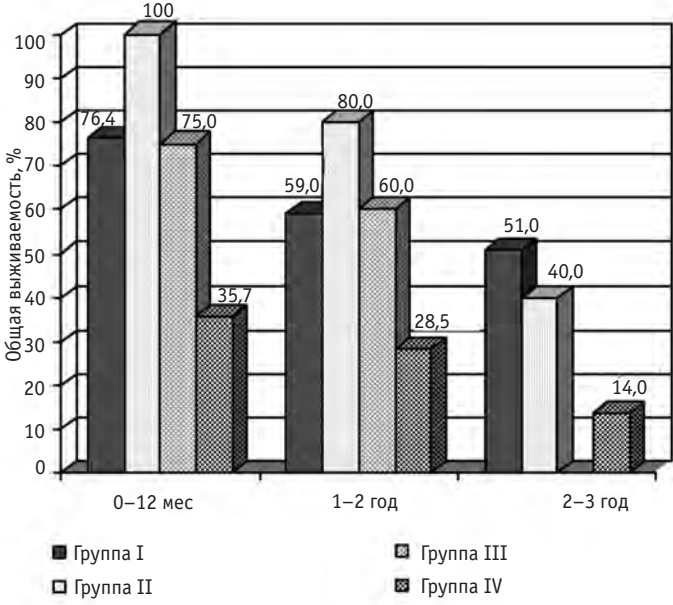


Рис. 4. Общая выживаемость больных АА класса I–III RPA после комплексного лечения для разных групп

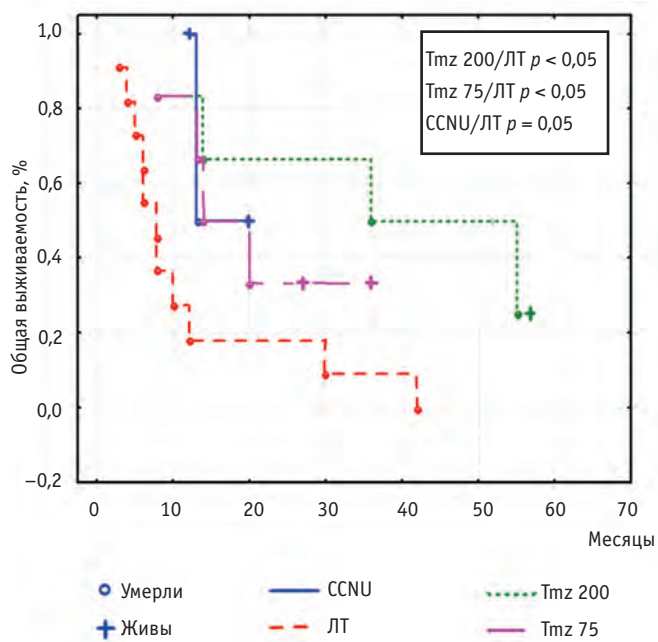


Рис. 5. Общая выживаемость больных МГБ класса III–IV RPA после комплексного лечения темодалом в двух режимах и CCNU по сравнению с контролем

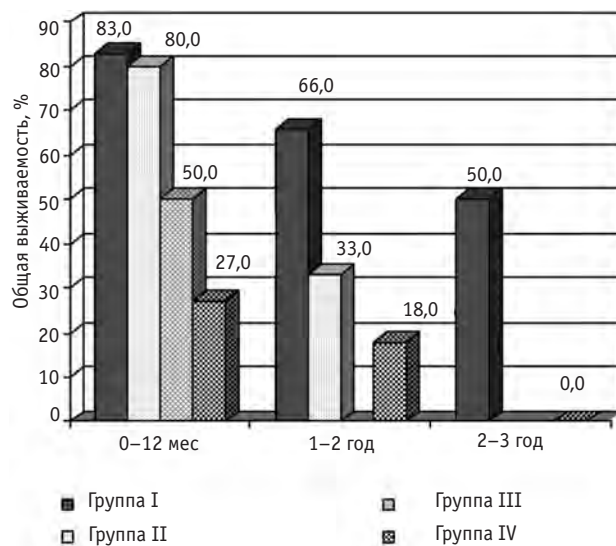


Рис. 6. Показатели общей выживаемости больных МГБ класса III–IV RPA

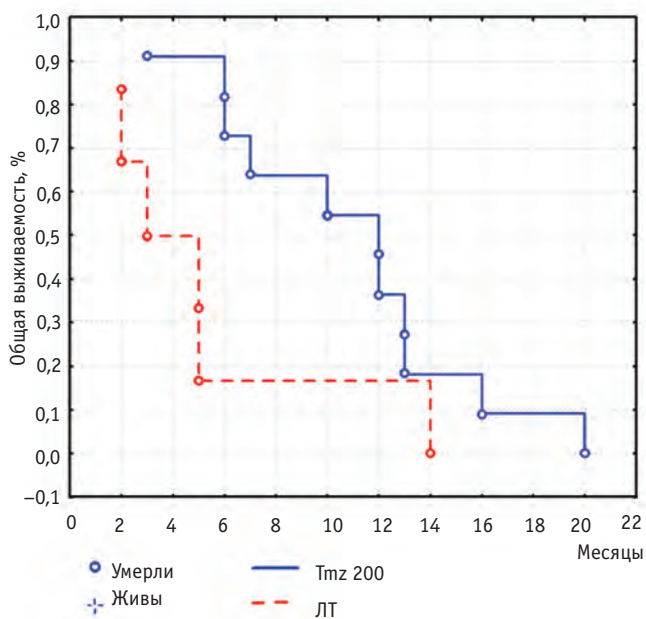


Рис. 7. Сравнение показателей общей выживаемости больных МГБ с неблагоприятным прогнозом RPA V–VI между I и IV группами ($p = 0,03$)

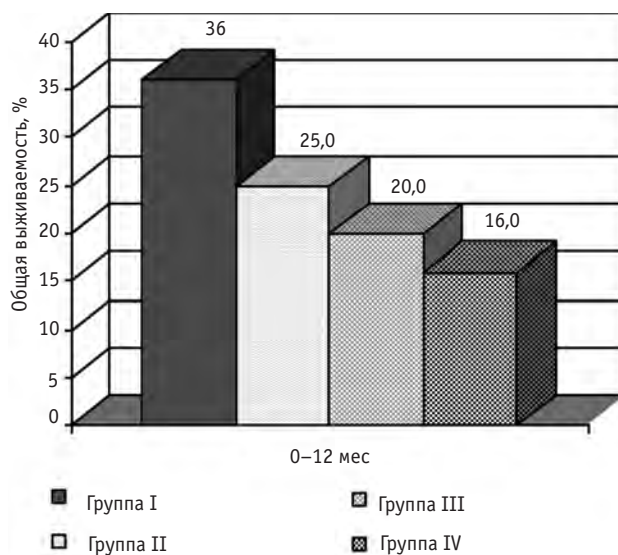


Рис. 8. Показатели одногодичной общей выживаемости больных МГБ с RPA V–VI по группам

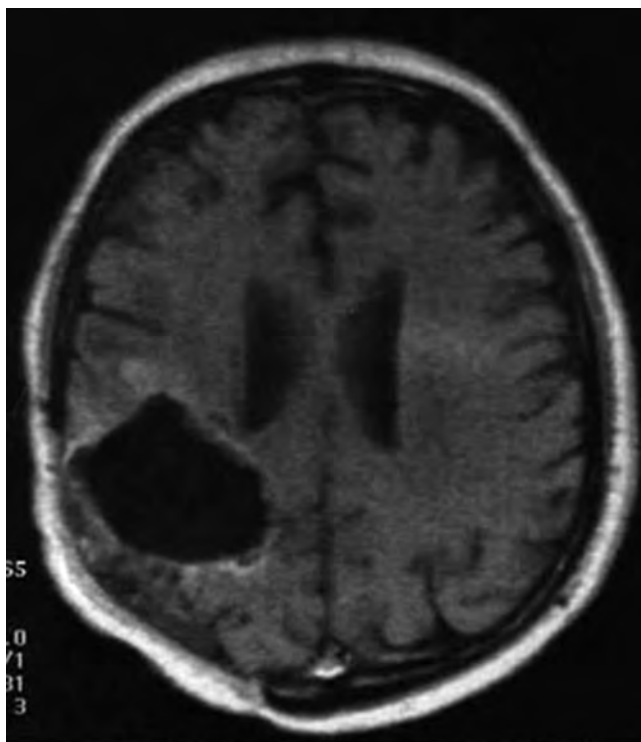


Рис. 9. Больной А. 48 лет, Мультиформная глиобластома в височно-затылочной области справа, состояние после субтотального удаления опухоли, статус по Карновскому 60 %. Класс V RPA. Проведена ХЛТ с темодалом в режиме 200 мг/м²/сут и 4 курса ХТ. Полный ответ на лечение по данным МРТ

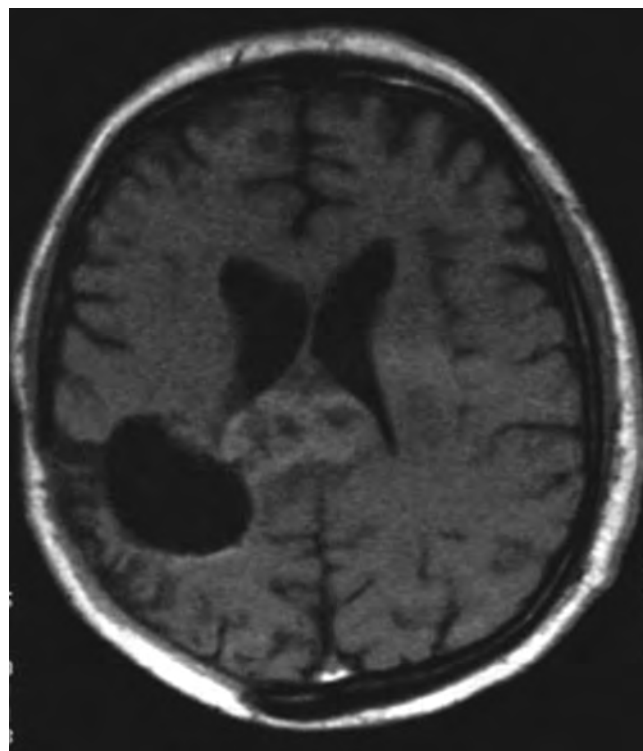


Рис. 10. Больной А. 48 лет, Мультиформная глиобластома в височно-затылочной области справа, состояние после комплексного лечения. Краевой рецидив через 2 года наблюдения по данным МРТ

Общая выживаемость больных МГБ в зависимости от класса RPA. Сравнение показателя общей выживаемости у больных МГБ RPA класса IV, получавших ХЛТ с темодалом в режиме 200 мг/м²/сут и 75 мг/м²/сут, с группой контроля показало, что их общая выживаемость после комплексного лечения значимо выше, чем в контроле ($p = 0,01$ и $p = 0,04$).

У больных III группы с диагнозом МГБ RPA класс III–IV по сравнению с контролем, несмотря на почти двукратное увеличение общей выживаемости больных, статистически значимых различий в общей выживаемости получено не было ($p = 0,057$). Данные представлены на рис. 5 и 6. Медиана выживаемости больных МГБ с RPA III–IV в I группе составила $24,0 \pm 8,7$ мес, во II группе – $17,0 \pm 4,2$ мес, в III группе – $13,0 \pm 2,5$ мес и в контрольной IV группе больных – $8,0 \pm 3,7$ мес.

Показатели общей выживаемости больных МГБ с неблагоприятным прогнозом RPA V–VI статистически значимо различались лишь между I и IV группам. Данные представлены на рис. 7 и 8.

Как следует из рис. 7 и 8, проведение комплекс-

ного лечения с темодалом в режиме 200 мг/м²/сут больным МГБ RPA V–VI позволяет двукратно увеличить показатель общей выживаемости по сравнению с контролем. Общая годовичная выживаемость в I группе составила $36,0 \pm 8,8$ %, а в контроле – $16,0 \pm 4,5$ % ($p < 0,05$).

На рис. 9 и 10 представлен клинический пример больного МГБ с неблагоприятным прогнозом (RPA класс V), получившего ХЛТ с темодалом в режиме 200 мг/м²/сут с последующими четырьмя курсами в том же режиме. Общая выживаемость пациента составила 38 месяцев, рецидив заболевания возник спустя 28 месяцев после химиолучевого лечения.

Выводы

1. Таким образом, результаты комплексного лечения больных злокачественными глиомами головного мозга (АА и МГБ) с использованием современных методик оперативного и химиолучевого лечения находятся в прямой зависимости от наличия прогностических факторов.

2. Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от класса RPA показал, что химиолучевая терапия с темодалом у больных АА и МГБ с благоприятным прогнозом (RPA I–III; III–IV) увеличивает показатели медианы безрецидивной выживаемости и шестимесячную безрецидивную выживаемость по сравнению с только лучевой терапией. В группе больных МГБ с неблагоприятным прогнозом (RPA V–VI), получавших ХЛТ с темодалом в режиме 200 мг/м²/сут, медиана безрецидивной выживаемости была увеличена вдвое по сравнению с контролем.
3. У больных АА с благоприятным прогнозом (RPA I–III) химиолучевая терапия CCNU не улучшает показатели безрецидивной выживаемости и шестимесячной безрецидивной выживаемости по сравнению с ХЛТ темодалом в двух режимах. У больных АА с неблагоприятным прогнозом ни один вариант химиолучевого лечения не улучшил эти показатели, что, возможно, связано с особенностями гистотипа опухоли.
4. Общая выживаемость больных АА с благоприятным прогнозом достоверно выше при использовании ХЛТ, чем при ЛТ, тогда как для пациентов с неблагоприятным прогнозом различие отсутствует. Аналогичные результаты получены и для больных МГБ.
5. Все приведенные выше данные свидетельствуют о различии результатов комплексного лечения больных злокачественными глиомами в зависимости от набора прогностических факторов и необходимости стратификации пациентов по предложенным критериям, что диктует назначение соответствующей лечебной тактики. Полученные впервые результаты применения темодала в сочетании с лучевой терапией у пациентов МГБ с неблагоприятным прогнозом (RPA V–VI) вполне удовлетворительны: общая годовичная выживаемость составила $36,0 \pm 8,8 \%$, тогда как в контроле — $16,0 \pm 4,5 \%$ ($p < 0,05$). Тем не менее, требуется продолжение исследований в данном направлении и накопление большего клинического материала этой категории тяжелых больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олюшин В.Е. Комплексное лечение больных со злокачественными глиомами полушарий большого мозга // Материалы VII Международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии». — СПб.: Медицина, 2004, С. 164–165.
2. Hegi M.E., Liu L., Herman J.G. et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. // J. Clin. Oncol, 2008, **26**, P. 4189–4199.
3. Pang B.C., Wei-Hwang W., Lee C.K. et al. The role of surgery in high-grade glioma — is surgical resection justified? A review of the current knowledge. // Ann. Acad. Med. Singapore, 2007, **36**, No. 5, P. 358–364.
4. Shinoda J., Sakai N., Murase S. et al. Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. // J. Neurooncol., 2001, **71**, P. 52–161.
5. Taylor M., Bernstein J., Perry A. et al. Surgical management of malignant glioma. // Evidence summary Report #9–8, 2004, 24 pp.
6. Branislav J., Biljana M., Danica G. et al. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach. // J. Clin. Oncol., 2004, **27**, No. 2, P. 195–204.
7. Curran W.J. Jr., Scott C.B., Horton J. et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. // J. Natl. Cancer Inst., 1993, **85**, P. 704–714.
8. Scott C., Curran W., Yung W. et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90–06. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, **40**, No. 1, P. 51–56.
9. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. // Lancet, 2009, **10**, No. 5, P. 459–522.
10. Yung W.K., Prados M.D., Yaya-Tur R. et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. // J. Clin. Oncol., 1999, **17**, P. 2672–2771.

Поступила: 24.10.2011

Принята к публикации: 16.04.2012

О.В. Голубева, А.А. Яровой

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-РАСЧЕТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БРАХИТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ *IN VIVO*

O.V. Golubeva, A.A. Yarovoy

Experimental-Calculation Modeling Orbital Brachytherapy with ^{125}I Seeds *in vivo*

РЕФЕРАТ

Цель исследования: Рассчитать поглощенные дозы гамма-излучения на структурах органа зрения животных при моделировании брахитерапии (БТ) опухоли орбиты с гранульным имплантируемым источником ^{125}I в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы: Дозовые нагрузки на изучаемые структуры орбиты кролика были эквивалентны дозовым нагрузкам на те же структуры у человека на этапе дозиметрического планирования БТ. Планирование БТ на всех этапах эксперимента проводили с помощью программы планирования БТ (PSID) с последующей математической обработкой полученных данных.

Результаты: У кроликов в среднем дозы облучения приходились на центральную зону глазного дна (7,4 Гр) и зрительный нерв (6,0 Гр), менее страдали передняя поверхность глазного яблока (4,0 Гр) и цилиарное тело (4,2 Гр); на хрусталик приходилось в среднем 6,0 Гр.

Выводы: Проведенное расчетно-экспериментальное исследование БТ с радионуклидными источниками ^{125}I позволило рассчитать поглощенные дозы на структурах глаза и орбиты экспериментальных животных. Полученные при этом дозовые нагрузки сопоставимы с рассчитанными на этапе дозиметрического планирования БТ опухоли орбиты у человека и не превышают известных критических значений для изучаемых структур.

Ключевые слова: моделирование, брахитерапия, орбита, источники ^{125}I

ABSTRACT

Purpose: To make dosimetric planning of brachytherapy with ^{125}I on the rabbit orbits.

Material and methods: Doses to the structures of the eyes of rabbits in brachytherapy modeling was equivalent to doses on the same structures of human. A human lacrimal gland carcinoma was chosen as clinical prototype for the dose calculation in rabbits orbital structures. Planning with PSID 4.5 software and mathematical calculations of dose have been done. Resulted average doses on the eye structures were as follows: cornea — 4.0 Gy, ciliary body — 4.2 Gy, lens — 6.0 Gy, central fundus zone — 7.4 Gy, optic nerve — 6.0 Gy.

Conclusions: Dosimetric planning of ^{125}I brachytherapy on the rabbits orbit enabled to get dose assessments for the orbital structures similar to human ones. Preliminary results are perspective for the future investigations.

Key words: modeling, brachytherapy, orbit, ^{125}I seeds

Введение

Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) является ведущим методом консервативного лечения опухолей орбиты [1–3]. В схеме комбинированного лечения потребность в проведении ЛТ опухолей орбиты составляет около 25 %. Несмотря на применение стандартной конвенциональной ЛТ для лечения опухолей орбиты уже в течение многих десятилетий, существуют слабые стороны метода. Главной из них является развитие постлучевых реакций и осложнений, связанных с переоблучением окружающих здоровых тканей. Вследствие этого возникает необходимость поиска и применения более щадящих методик лечения.

Методика контактного облучения, так называемая брахитерапия (БТ), за более чем вековую историю развития прочно заняла свое место в медицине и

применяется как альтернатива радикальным видам лечения и дистанционной ЛТ в общей онкологии. Главным преимуществом БТ является формирование оптимального пространственного распределения дозы, в результате чего опухолевые клетки получают максимум облучения, а окружающие здоровые ткани — минимум.

В немногочисленных публикациях зарубежных ученых о клиническом применении БТ при лечении опухолей орбиты представлены разрозненные сведения о методе [4]. Данных о доклинических экспериментальных исследованиях, подтверждающих целесообразность и безопасность метода, не найдено. По имеющимся сведениям можно лишь косвенно судить о характере воздействия излучения радионуклидных источников на структуры глаза и орбиты.

Таким образом, изучение отдельных этапов БТ опухолей орбиты, в частности дозиметрического

планирования и экспериментального моделирования БТ на животных, представляет определенный научный интерес ввиду перспективы практической значимости как одного из методов улучшения клинических результатов при лечении злокачественных опухолей орбиты.

Цель работы – рассчитать поглощенные дозы гамма-излучения на структурах органа зрения исследуемых животных при моделировании БТ опухоли орбиты в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы

Объектом экспериментальных исследований являлись глаза и орбиты 18 кроликов.

Работа состояла из выполнения последовательных этапов, классических для БТ опухоли любой локализации: предимплантационного планирования (препланирование), имплантации радиоактивных источников в зону с патологическим очагом, постимплантационного планирования (постпланирование).

Особенностью этапа препланирования в эксперименте стало определение ориентировочных значений дозовых нагрузок на структуры глаза и орбиты экспериментальных животных при моделировании БТ. Для этого проводили планирование БТ опухоли орбиты у человека. Прототипом для расчетов явились случаи аденокарциномы слезной железы, т.к. эта патология занимает одно из лидирующих мест в структуре первичных злокачественных опухолей орбиты у человека и требует проведения локальной ЛТ после хирургического удаления [5, 6]. При планировании БТ у человека за основу взяты следующие данные: зона облучения локализовалась в верхне-наружном квадранте орбиты; очаговая доза (ОД), необходимая для достижения лучевого патоморфоза опухоли, была принята равной 50 Гр [7]; продолжительность экспозиции источников составляла несколько суток [8, 9]. Для получения средних значений поглощенных доз на критические структуры органа зрения человека (хрусталик, цилиарное тело, передняя поверхность глаза, центральная зона глазного дна, зрительный нерв) расчеты проводили по данным для пяти пациентов. Рассчитанные значения поглощенных доз являлись ориентиром для проведения эксперимента на кроликах.

Препланирование БТ проводили с помощью единственно доступной компьютерной программы для планирования БТ-PSID, которую в клинической практике используют для планирования перманентного облучения с ^{125}I при лечении рака предстательной железы [10]. Для адекватного подсчета параметров облучения проводили пересчет полученных доз с

учетом продолжительности экспозиции.

Для расчета поглощенной дозы в облучаемом объеме используют выражение:

$$D = \int_0^t \dot{D} e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t} dt, \quad (1)$$

где $\dot{D}$ – мощность дозы, t – продолжительность экспозиции, $T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида ^{125}I (59,4 сут) [11]. Если имплантация перманентна и, следовательно, $t = \infty$, выражение (1) имеет следующий вид:

$$D_{\infty} = \dot{D} \frac{T_{1/2}}{\ln 2}. \quad (2)$$

Если же источники находятся в облучаемых тканях временно, исходя из приведенных формул, для нахождения поглощенной дозы за определенный период времени t можно использовать выражение:

$$D = D_{\infty} (1 - e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t}), \quad (3)$$

где D_{∞} – доза, полученная за время перманентной экспозиции источников в ткани. Следовательно, выражение (3) будет являться основным для вычисления поглощенной дозы в облучаемом объеме при проведении временной БТ в эксперименте.

В эксперименте использовался закрытый источник ионизирующего излучения (ИИИ) на основе ^{125}I (IsoSeed, Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Германия). Он представляет собой герметичную титановую капсулу цилиндрической формы размером $0,8 \times 4,5$ мм, внутри которой находится керамический сердечник с осажденным радионуклидом (рис. 1). Т.к. для проведения эксперимента планировали использование ИИИ активностью 4,8 мКи (177,6 МБк), предлучевые расчеты у человека осуществляли с ИИИ данной активности. Схема размещения ИИИ в облучаемом объеме орбиты была одинакова у всех пациентов.

Учитывая специфику строения орбиты кролика [12] и рассчитанных ориентировочных значений лучевых нагрузок на структуры орбиты и глаза у человека, оптимальной локализацией ИИИ в орбите кроликов являлся верхне-наружный квадрант.

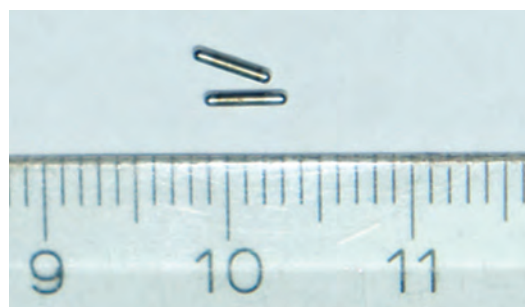


Рис. 1. Радионуклидный источник ^{125}I (IsoSeed)

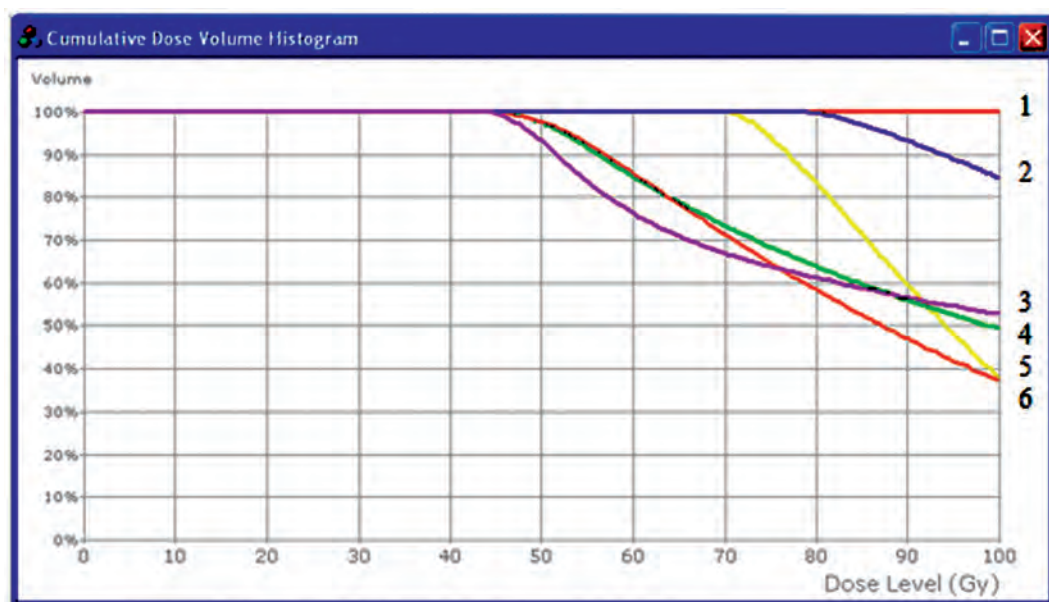


Рис. 2. Гистограмма «доза—объем».

Условные обозначения соответствующих кривых структур глаза и орбиты: 1 — облучаемый объем, 2 — центральная зона сетчатки, 3 — цилиарное тело, 4 — зрительный нерв, 5 — хрусталик, 6 — передняя поверхность глаза

Хирургический этап эксперимента заключался в имплантации в орбиты кроликов ИИИ ^{125}I , заключенных в трубчатые эластичные носители.

Далее выполняли контрольную рентгеновскую КТ орбит кроликов в стандартных проекциях с шагом 1–3 мм. Постпланирование выполняли с помощью вышеуказанной компьютерной программы планирования БТ и дополнительных математических расчетов.

Результаты и обсуждение

С помощью компьютерной программы провели планирование БТ с ^{125}I для лечения опухоли орбиты у человека. Для покрытия опухолецидной дозой (50 Гр) облучаемого объема орбиты ($\sim 2 \text{ см}^3$) составлена схема расположения ИИИ: источники располагали вдоль глазного яблока в верхне-латеральном квадранте орбиты в два горизонтальных ряда на расстоянии 9–11 мм друг от друга, содержащих по три ИИИ на расстоянии 1,5 мм друг от друга.

Оценку качества проведенного планирования БТ проводили по гистограммам «доза — объем» облучаемых тканей, построение которых является одной из функций программы PSID 4.5. На представленном графике (рис. 2) продемонстрировано полное покрытие целевого объема расчетной дозой, а также уменьшение облучаемого объема и полученной дозовой нагрузки в зависимости от удаления интересующих нас структур от радиоактивных источников.

На рис. 3 продемонстрировано распределение изодозных кривых, полученных при планировании. Вследствие высокого градиента падения дозы уже через 0,8–1,0 см от источника отмечалось уменьшение дозы до 50 %.

На этапе препланирования с помощью программного планирования БТ и расчетов, проведенных по формуле (3), получены значения дозовых нагрузок на переднюю поверхность глазного яблока, цилиарное тело, хрусталик, центральную зону глазного дна и зрительный нерв пациентов (табл. 1).

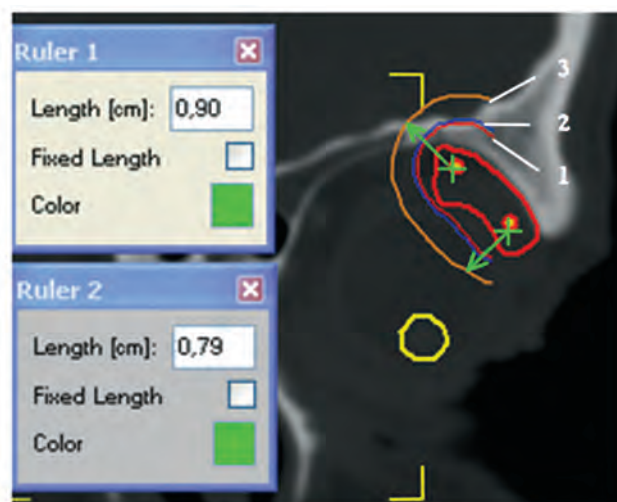


Рис. 3. КТ левой орбиты человека. Распределение изодозных кривых от ИИИ ^{125}I у человека. Условные обозначения: 1 — изолиния 100 %, 2 — изолиния 90 %, 3 — изолиния 50 %

Таблица 1

Дозовые нагрузки на структуры глаза и орбиты пациентов

Структура глаза, орбиты	Диапазон значений поглощенных доз, Гр	Среднее значение поглощенной дозы, Гр	% среднего значения доз от очаговой дозы
Передняя поверхность глаза	3,1–7,7	5,9	11,8
Хрусталик	4,8–8,8	7,5	15,0
Цилиарное тело	3,1–5,8	4,9	9,8
Центральная зона глазного дна	5,4–9,5	8,1	16,2
Зрительный нерв	3,1–6,9	4,2	8,4

Средние значения поглощенных доз на изучаемые структуры, в частности на хрусталик, явились ориентировочными для эксперимента на кроликах.

Предимплантационное планирование БТ на орбите кролика выявило, что для известных значений поглощенной дозы (7,5 Гр в хрусталике), активности ИИИ (4,8 мКи) и локализации их в верхне-наружном квадранте орбиты исследуемым животным необходимо имплантировать по два ИИИ, а расчетная длительность экспозиции ИИИ в орбите составила пять суток.

Имплантацию ИИИ в орбиты кроликов осуществляли путем транспальпебральной / трансконъюнктивной орбитотомии (рис. 4).

Постимплантационное программное планирование БТ проводили с помощью рентгеновской КТ, выполненной в аксиальной или фронтальной проекции с шагом сканирования 1,0 мм (рис. 5). Нескольким кроликам вместо КТ провели МРТ.

Программная обработка полученных КТ- или МРТ-данных и дополнительные расчеты с учетом



Рис. 4. Имплантация источников ¹²⁵I в орбиту кролика

Таблица 2

Дозовые нагрузки на структуры глаза и орбиты кроликов

Структура глаза, орбиты	Диапазон значений поглощенных доз, Гр	Среднее значение поглощенной дозы, Гр
Передняя поверхность глаза	2,8–4,7	4,0
Хрусталик	4,9–6,4	6,0
Цилиарное тело	2,9–5,8	4,2
Центральная зона глазного дна	4,3–12,1	7,4
Зрительный нерв	3,0–12,5	6,0

продолжительности нахождения источников в тканях позволили получить дозовые нагрузки на переднюю поверхность глаза, хрусталик, цилиарное тело, центральную зону глазного дна и зрительный нерв кроликов (табл. 2).

Данные о радиационном контроле проведенного исследования приведены в отдельном сообщении [13]. Результаты соответствующих данных морфологических исследований тканей орбиты и глаза экспериментальных животных будут изложены дополнительно.

Сравнивая характер распределения дозовых нагрузок при лечении аденокарциномы слезной железы с помощью различных видов ЛТ, можно отметить, что при применении современных прецизионных технологий дистанционного облучения (протонная терапия, гамма-нож, интенсивно-модулированная ЛТ и др.) на хрусталик приходится порядка 20–40 % ОД [3, 14], что ниже, чем при традиционных методиках [15]. По нашим данным, при планировании БТ на ложе удаленной опухоли на хрусталик приходилось 4,8–8,8 Гр, что составило 9,6–17,6 % ОД (табл. 1).

Выводы

1. Дозиметрическое планирование брахитерапии с ¹²⁵I позволило рассчитать дозовые нагрузки на структуры глаза и орбиты человека и обосновать экспериментальные исследования на кроликах. Рассчитанные значения поглощенных доз для изучаемых структур орбиты и глаза человека не превышают известных критических значений.
2. Экспериментально полученные значения поглощенных доз на структуры глаза и орбиты кроликов сопоставимы с рассчитанными значениями дозовых нагрузок на те же структуры у человека.

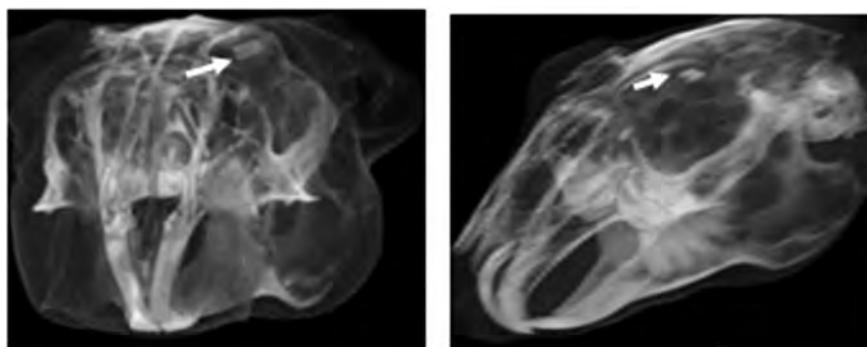


Рис. 5. КТ головы кролика. 3D реконструкция. Контроль расположения источников в орбите

3. Полученные результаты открывают возможность для последующих экспериментальных (гистологических) и клинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корытова Л.И., Алексеев В.Н., Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении заболеваний органа зрения. // Клиническая офтальмология, 2002, № 3/4, С. 164–168.
2. Голубева О.В., Гарбузов М.И., Яровой А.А. и соавт. Роль дистанционной лучевой терапии в лечении новообразований глазницы. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2011, 22, № 2, С. 12–19.
3. Finger P.T. Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. // Surv. Ophthalmol., 2009, 54, No. 5, P. 545–568.
4. Яровой А.А., Голубева О.В. Внутритканевая брахитерапия опухолей орбиты (обзор литературы). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, 56, № 6, С. 68–76.
5. Зотова А.С. Первичные новообразования орбиты: структура и алгоритмы клинко-лучевой диагностики: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Челябинск, 2008.
6. Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery Lecture. Part 1. // Ophthalmology, 2004, 111, No. 5, P. 997–1008.
7. Shields J.A., Shields C.L., Freire J.E. et al. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery Lecture. Part 2. // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg., 2003, 19, No. 2, P. 91–95.
8. Shi J. Use of BT with I-125 in the management of orbital tumor. // ISOO meeting, 2007, P. 106.
9. Abramson D.H., Fass D., McCormick B. et al. Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma. // J. Amer. Assoc. Pediatric Ophthalm. and Strabismus (JAAPOS), 1997, 1, No. 3, P. 154–157.
10. PSID. The New Dimension in Brachytherapy. 72200-01448 / Rev. 03 / 02.2009. Manufactured by sonoTECH GmbH.
11. Кузнецов М.А., Ксенофонтов А.И., Наркевич Б.Я. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием закрытых гранульных радионуклидных источников. // Мед. физика, 2009, № 4, С. 91–104.
12. Голубева О.В., Яровой А.А. Особенности хирургической анатомии орбиты кролика. // Тезисы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения–2011», Москва, 2011, С. 254–255.
13. Яровой А.А., Голубева О.В., Дубов Д.В., Скворцов В.Г. Лучевая нагрузка на персонал при моделировании брахитерапии опухолей глазницы с микроисточниками йод-125. // Мед. физика, 2011, № 3, С. 86–91.
14. Paganetti H., Bortfeld T. Proton Beam Radiotherapy. Ed. by W. Schlegel, T. Bortfeld, A.-L. Grosu/ New Technologies in Radiation Oncology (Medical Radiology Series). — Heidelberg: Springer Verlag, 2005, 347 pp.
15. Markoe A.M., Brady L.W., Grant G.D. et al. Radiation therapy of ocular disease. // Ed. by Perez C.A., Brady L.W. Principles and practice of radiation oncology. — Philadelphia: Lippincott company, 1987, P. 453–469.

Поступила: 30.03.2012

Принята к публикации: 16.04.2012

Д.К. Фомин, О.Б. Тарарухина, А.А. Назаров, А.Г. Зубовская
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОИЗОТОПНОГО
СКАНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ГИПЕР-
И ГИПОТИРЕОЗЕ

D.K. Fomin, O.B. Tataruchina, E.F. Halil, A.G. Zubovskaya, G.A. Savelyeva
Diagnostic Possibilities of Thyroid Radioisotope Scanning in Detection
of Hyper- and Hypothyroidism

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить диагностическую значимость радионуклидных методов исследования в выявлении гипер- и гипотиреоидных состояний щитовидной железы. Разработать критерии гипер- и гипотиреоза по данным радиоизотопного сканирования.

Материал и методы: Анализировались результаты обследования и лечения 100 больных, направленных на исследование щитовидной железы в отделение радионуклидной диагностики и терапии отдела ядерной и радиационной медицины РНЦРР Минздравсоцразвития России. Изучались анамнез заболевания, клинические данные, результаты ультразвукового и радиоиммунного исследований. Из анализа были исключены оперированные больные и больные, получающие лечение по поводу нарушений функции щитовидной железы.

Результаты: Процент захвата РФП щитовидной железой определяли соотношением активности, накопившейся в щитовидной железе, к активности всего тела, выраженным в процентах. Полученный показатель использовали при анализе тиреосцинтиграмм для определения гипо- и гиперфункции щитовидной железы. Индекс накопления в группе больных с эутиреозом равен $3,0 \pm 0,7$ ($p = 0,95$). Показатели выше 3,7 расценивались как гипертиреоз, ниже 2,0 – как гипотиреоз.

Выводы: Индекс захвата РФП щитовидной железой является объективным признаком, характеризующим функциональное состояние щитовидной железы. Показатели гипер- и гипотиреоза по данным тиреосцинтиграфии не всегда коррелируют с данными радиоиммунного анализа. Результаты работы дают основания для расширения показаний к проведению радиоизотопного исследования щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, скинтиграфия, индекс захвата, гипертиреоз, гипотиреоз

ABSTRACT

Purpose: To estimate diagnostic significance of radionuclide methods of investigation in detection of hyper- and hypofunction of thyroid. To establish the scintigraphic criteria of hypothyroidism and hyperthyroidism

Material and methods: The results of examination and treatment of 100 patients have been analyzed. The medical histories, clinical characteristics and the results of ultrasound and radioimmunometric assay have been analyzed. The operated patients and patients treated for the thyroid disorders have been excluded from the study.

Results: The percentage of the radiopharmaceutical agent capture provides the measure of the ratio between the thyroid activity and the total body activity. The accumulation index in patients with normal function of the thyroid is 3.0 ± 0.7 . The rates over 3.7 are considered to be the sign of hyperthyroidism, the rates under 2.0 are considered to be the sign of hypothyroidism.

Conclusion: The accumulation index is an objective criterion of the thyroid function. The data received during the scintigraphy sometimes differ from the results of the radioimmunometric assay. The results of the research prove that the indications for thyroscintigraphy should be expanded.

Key words: thyroid, scintigraphy, accumulation index, hypothyroidism, hyperthyroidism

Введение

Метод радионуклидного исследования щитовидной железы давно и прочно занял свое место в диагностике узловых образований щитовидной железы. Являясь функционально-морфологическим методом, радиоизотопное сканирование позволяет определять как топографические характеристики железы (расположение, форму, границы, наличие узлов), так и ее функциональные особенности (наличие и форму функционирующей ткани, активность выявленных узлов) [1, 2]. Несмотря на то, что в диагностике заболеваний щитовидной железы наиболее прецизион-

ными методами являются ультразвуковое сканирование и радиоиммунный анализ крови, необходимо отметить, что значение радионуклидных методов исследования *in vivo* за последние годы значительно возросло [3–5].

Анализ работы радиоизотопных лабораторий России показывает, что среди пациентов, направляемых на исследование, увеличилось число больных с хроническими тиреоидитами и диффузными изменениями щитовидной железы, которые не всегда сопровождаются выраженными нарушениями функции, но имеют клинические проявления различной

степени выраженности [6]. На фоне общего роста числа заболеваний вырос поток больных, имеющих стертые формы. В связи с этим вопросы ранней диагностики таких состояний составляют определенные трудности, особенно в тех случаях, когда результаты радиоиммунного анализа имеют нормальные или пограничные значения [7]. В таких случаях очень полезным для клиники может оказаться радиоизотопное сканирование щитовидной железы с оценкой поглотительной функции.

Целью нашей работы является анализ функционального состояния щитовидной железы по данным радиоизотопного исследования, определение критериев гипер- и гипосостояний и их корреляции с данными радиоиммунного анализа.

Материал и методы

Были проанализированы данные более 100 больных, проходивших обследование в отделении радионуклидной диагностики и терапии отдела ядерной и радиационной медицины РНЦРР. Из анализа были исключены оперированные больные и пациенты, получающие лечение по поводу нарушения функции щитовидной железы.

Всем больным проводилась планарная скinti-графия щитовидной железы и всего тела. Исследование через 15 мин после введения РФП выполнялось на томографической гамма-камере «Symbia E» фирмы Siemens (Германия) с коллиматором низких энергий (ниже 300 кэВ) и набором импульсов до 500 000. Для исследования использовался препарат ^{99m}Tc -пертехнетат активностью 80–110 МБк (рис. 1).

Определение гормонов щитовидной железы проводилось с помощью радиоиммунных наборов Immunotech (Чехия) на гамма-счетчике Wizard 1470 AGC (Финляндия). При этом референсными значениями измеряемых показателей для данного производителя являлись: ТТГ – 0,25–4,0 мМЕ/л; FT3 – 2,5 – 5,8 пмоль/л; ТТ4 – 60–160 нмоль/л; FT4 – 15–23 пмоль/л. Аналитическая чувствительность метода 0,025 мМЕ/л. Необходимо отметить, что часть амбулаторных больных проходила исследование крови в других медицинских учреждениях, в связи с чем референсные значения имели некоторые различия.

Программное обеспечение гамма-камеры позволяло определять активность, накопившуюся как в

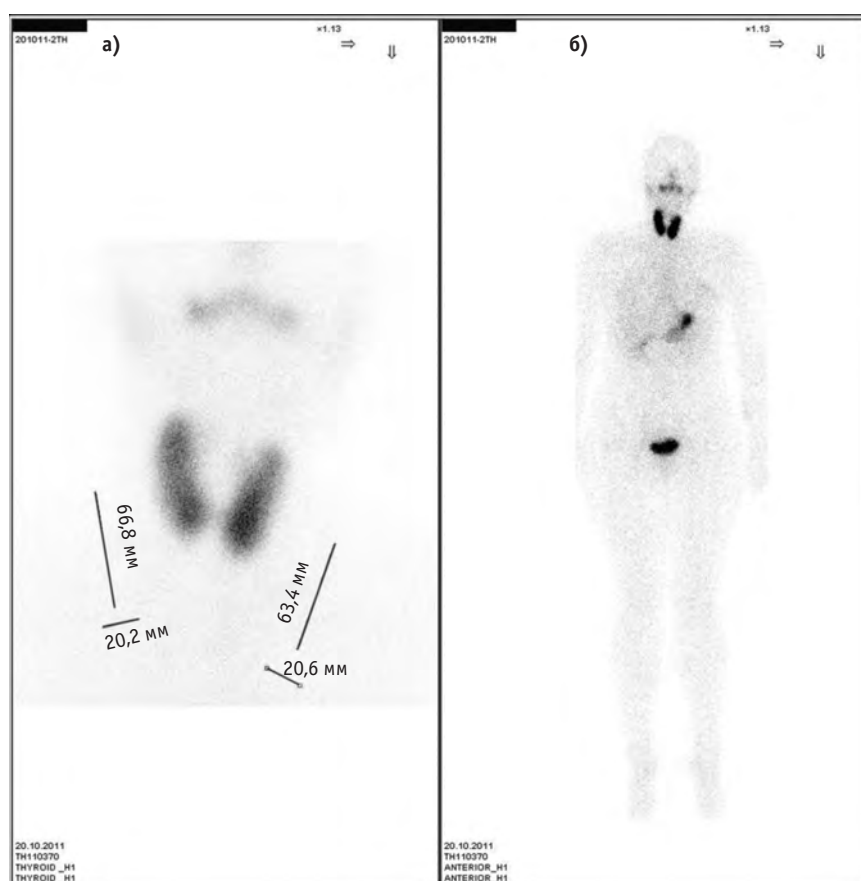


Рис. 1а. Скintiграмма щитовидной железы. Узлы обеих долей с повышенной функциональной активностью

Рис. 1б. Скintiграмма всего тела. Активность, накопившаяся в щитовидной железе, равна 19082 отн. ед.

Активность всего тела – 187887 отн. ед. Индекс захвата РФП щитовидной железой от всего тела составляет 10 %

Таблица 1

Результаты скинтиграфического и радиоиммунологического исследований у больных с эутиреозом

	Пациенты, пол/возр.	A ₁	A ₂	Отношение активностей	Индекс захвата, %	ТТГ мМЕ/л (реф.знач.)	FT3 пмоль/л, ТТ3 пмоль/л) (реф.знач.)	ТТ4 н/моль/л FT4 пмоль/л (реф.знач.)
1	Ж. 56	10740	353790	0,030357	3,0357	1,3(0,25–4,0)	1,8(1,2–2,9)Т	12,8(15–23)F
2	Ж. 49	9357	325940	0,028708	2,8708	0,3(0,25–4,9)	5,6(2,6–5,7)F	15,1(15–23)F
3	Ж. 53	4196	133994	0,031315	3,1315	0,8(0,25–4,0)	1,6(1,2–2,8)Т	14,8(15–23)F
4	Ж. 37	6146	136039	0,045178	4,5178	2,2(0,4–4,0)	5,7(4,3–9,0)F	13,2(15–23)F
5	Ж. 45	4436	199533	0,022232	2,2232	0,35(0,25–4,0)	2,1(1,2–2,8)Т	15,07(9–19)
6	Ж. 46	6038	161282	0,037438	3,7438	1,2(0,25–4,0)	5,5(4,3–7,9)F	11,9(15–23)F
7	Ж. 51	3405	120339	0,028295	2,8295	0,6(0,25–4,0)	5,1(2,6–5,9)F	6,3(15–23)F
8	Ж. 27	7097	297274	0,023874	2,3874	0,5(0,25–4,0)		9,1(15–23)F
9	Ж. 62	7570	308791	0,024515	2,4515	0,9(0,4–4,7)	3,5(1,2–2,8)Т	12,2(15–23)F
10	Ж. 51	6381	313169	0,020376	2,0376	1,7(0,25–4,0)	6,3(4,5–7,5)F	13,4(9–18)
11	М. 47	11343	297222	0,038163	3,8163	1,2(0,25–4,0)	1,7(1,2–2,8)Т	10,4(9–18)
12	М. 49	7354	377439	0,019484	1,9484	0,8(0,4–4,4)	2,8(2,6–5,3)F	11,4(9,5–17,8)
13	Ж. 60	7069	212289	0,033299	3,3299	1,3(0,36–4,7)	3,03(2,6–5,7)F	5,05(15–23)F
14	М. 45	10881	347870	0,031279	3,1279	1,1(0,38–4,5)	1,73(1,2–2,8)Т	13,7(9–19)
15	Ж. 40	7174	209386	0,034262	3,4262	1,9(0,39–4,9)		
16	Ж. 64	8432	206732	0,040787	4,0787	2,08(0,25–4,0)	3,3(2,6–5,7)F	13,9(9–19)
17	Ж. 31	5889	187021	0,031488	3,1488	0,9(0,4–4,3)	2,2(1,6–2,8)Т	17(9–19)
18	Ж. 44	9988	341945	0,029209	2,9209	1,1(0,25–4,0)		4,8(15–23)F
19	М. 50	4495	146616	0,030658	3,0658	1,4(0,25–4,0)		3,6(15–23)F
20	М. 43	2430	122918	0,019769	1,976	0,78(0,25–4,0)	1,6(1,2–2,8)Т	14,8(15–23)F
21	Ж. 38	5121	173076	0,029588	2,9588	2,2(0,38–5,0)	3,9(2,4–5,4)F	13,6(9,1–19)
22	Ж. 56	3047	177657	0,017151	1,7151	1,1(0,25–4,0)		3,1(15–23)F
23	Ж. 48	6791	187849	0,036151	3,6151	0,58(0,4–5,5)	2,8(2,6–5,7)F	11,5(9–18)
24	Ж. 52	6766	176058	0,038431	3,8431	2,7(0,4–4,0)		4,5(15–23)F
25	Ж. 54	4827	135980	0,035498	3,5498	1,9(0,25–4,0)		3,6(15–23)F
26	Ж. 32	6727	268347	0,025068	2,5068	2,2(0,25–4,0)		6,1(15–23)F
27	М. 45	8900	386025	0,023056	2,3056	0,19(0,4–4,9)	5,26(2,6–5,7)F	18,3(9–19)
28	Ж. 52	6905	236222	0,029231	2,9231	0,58(0,25–4,0)		2,8(15–23)F

Примечания:

A₁ — накопленная активность в щитовидной железе, отн. ед.

A₂ — активность РФП во всем теле, отн. ед.

Таблица 2

Результаты скинтиграфического и радиоиммунологического исследований у больных с гиперфункцией (по данным тиреоскintiграфии)

	Пациенты, пол/возр.	A ₁	A ₂	Отношение активностей	Индекс захвата, %	ТТГмМЕ/л (реф.знач.)	ТТ3 нмоль/л FT3 пмоль/л (реф.знач.)	FT4 (пмоль/л) ТТ4 нмоль/л (реф.знач.)
1	Ж. 43	32620	309669	0,105338	10,534	0,007(0,25–4,0)	5,71(1,6–2,8)Т	17,3(9–18,9)
2	М. 54	59283	313470	0,189119	18,912	0,01(0,25–4,0)		
3	М. 35	37498	293151	0,127914	12,791	0,01(0,25–4,0)	4,7(1,2–2,8)Т	16,8(9–17)
4	Ж. 54	27276	173359	0,157338	15,734	0,01(0,4–4,8)	5,1(1,2–2,8)Т	13,8
5	Ж. 32	14517	252770	0,057432	5,7432	0,04(0,38–4,5)	4,2(2,5–5,8)F	13,8(9–17)
6	Ж. 49	15778	204217	0,077261	7,7261	0,18(0,25–4,9)	4,98(2,63–5,7)F	15,04(9–19)
7	М. 35	60472	178225	0,339301	33,930	0,006(0,4–4,9)		
8	Ж. 51	8477	171848	0,049328	4,9328	0,007(0,35–4,9)	10,27(2,6–5,7)F	25(9–19)
9	Ж. 30	32555	325694	0,099956	9,996	0,00(0,36–4,3)	5,98(2,6–5,9)F	23,8(9–21)
10	Ж. 44	35254	176164	0,20012	20,012	0 (0,25–4,0)	16(3,1–6,5)	32,57(9–23)
11	Ж. 41	10928	196350	0,055656	5,566	1,4(0,25–4,0)	4,8(2,7–5,8)F	14,8(9–17,0)
12	Ж. 26	9407	138945	0,067703	6,77	0,84(0,25–4,9)	3,6(2,6–5,9)F	15,1(9–19)
13	Ж. 54	13862	228122	0,060766	6,0766	0,12(0,25–4,9)	3,5(2,6–5,7)F	10,39(8,9–18)
14	Ж. 57	14808	320202	0,046246	4,6246	0,58(0,25–4,0)		
15	М. 24	10659	172739	0,061706	6,1706	0,16(0,37–4,9)	4,3(2,6–5,7)F	11,3(8,7–17,9)
16	М. 47	9006	164164	0,05486	5,486	1,1(0,25–4,0)		
17	Ж. 25	7968	151296	0,052665	5,2665	0,64(0,3–4,9)	3,8(2,6–5,9)F	11,26(9–19)
18	Ж. 36	9714	181614	0,053487	5,3487	0,8 (0,36–4,7)	1,53(2,7–5,8)F	10,8
19	Ж. 64	9332	180908	0,051584	5,1584	1,5(0,25–4,0)	1,6(2,53–5,8)F	9(9–18,7)
20	М. 33				6,00	1,2(0,25–4,0)	1,4(1,2–2,8)F	11(15–23)
21	Ж. 55	17311	263599	0,065672	6,567	0,1(0,25–4,0)	2,4(1,2–2,8)F	18,9(15–23)

Примечания:

A₁ — накопленная активность в щитовидной железе, отн. ед.

A₂ — активность РФП во всем теле, отн. ед.

щитовидной железе, так и во всем теле. В случае значительного накопления РФП в месте инъекции (подкожное введение) эта активность вычиталась из активности всего тела.

Процент захвата РФП щитовидной железой определяли соотношением активности, накопившейся в щитовидной железе, к активности всего тела, выраженным в процентах. При статистической обработке результатов использовался односторонний критерий Стьюдента. Данные статистической обработки больных с эутиреозом представлены в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Согласно данным, представленным в табл. 1, коэффициент захвата РФП при эутиреозе составил 0,0296, или 2,96 %. При этом стандартное отклонение составило ~ 0,7). Таким образом показатель $3,0 \pm 0,7$ (интервал 2–3,7) при $p = 0,95$ можно рассматривать как состояние эутиреоза по данным тиреоскintiграфии. Показатель, превышающий уровень 3,6 (интервал 3,7–4,2), должен настораживать врача в плане выявления гиперфункциональных состояний. Показатель выше 4,2 определяется как гиперфункция щитовидной железы (табл. 2). Показатель ниже 2,0 расценивается как гипотиреоз.

Известно, что ^{99m}Tc -пертехнетат не включается в состав гормонов щитовидной железы, поэтому определение функции щитовидной железы с его использованием может показаться не совсем корректным. Но, учитывая тот факт, что скорость накопления ^{99m}Tc -пертехнетата в щитовидной железе отражает состояние кровоснабжения щитовидной железы и проницаемость клеточных мембран, определяющих интенсивность неорганической фазы йодного обмена, данное исследование можно рассматривать как предварительный тест, опосредованно оценивающий степень поглощения йода щитовидной железой [8–10].

Полученные показатели были использованы при обработке результатов тиреосцинтиграфии у больных с гипо- и гипертиреозом, выявленным радиоиммунным методом.

Оказалось, что у 20 % больных, имеющих состояние эутиреоза по данным радиоиммунологического анализа, по данным тиреосцинтиграфии определялись признаки гипертиреоза. Несмотря на то, что больные имели типичные жалобы (раздражительность, потливость, тахикардия и др.), эндокринологи не расценивали их как проявления нарушения со стороны щитовидной железы, ориентируясь на нормальные показатели радиоиммунного анализа. Характерен следующий пример.

Больная К., 32 лет. Жалобы на повышенную потливость, раздражительность, сердцебиение при нагрузке и в покое. Проходит обследование по поводу планирования беременности. При ультразвуковом исследовании – диффузное изменение паренхимы, узел левой доли 14×10 мм, изоэхогенный, с четкими ровными контурами. При тиреосцинтиграфии патологического накопления РФП в области узла не определяется. Вместе с тем, отмечается снижение накопления РФП в области нижнего сегмента правой доли и перешейка, т.е. в тех участках, где по данным УЗИ не выявлено узловых образований (рис. 2).

При визуальной оценке данной тиреосцинтиграммы можно предположить наличие гиперфункционирующей ткани, поскольку имеет место синдром «обкрадывания» (участок сниженного накопления РФП при отсутствии узла). Предположение о наличии у данной больной гиперфункционирующей ткани щитовидной железы подтверждается при определении индекса захвата – 6,77, т.е. имеет место значительное превышение индекса захвата по сравнению с нормальными показателями. По данным радиоиммунного анализа признаков гипертиреоза не выявлено: ТТГ – 1,78 (0,25–4,0), Т4 – 12,8 (1,5–23). Таким образом, тиреосцинтиграфия с расчетом индекса захвата дала возможность выявить у данной больной тенденцию развития гиперфункции щитовидной железы в более

ранние сроки, чем это было бы сделано с помощью радиоиммунного анализа.

Таким образом, индекс захвата РФП щитовидной железой является объективным признаком, характеризующим ее функциональное состояние.

Полученные данные являются основанием для расширения показаний к проведению тиреосцинтиграфии с пертехнетатом. Результаты работы свидетельствуют о том, что показанием для проведения тиреосцинтиграфии не должно быть только наличие узлов в щитовидной железе и постоперационные состояния. С учетом полученных данных показанием для тиреосцинтиграфии следует считать клинические ситуации длительного наблюдения у эндокринолога (более года) при наличии жалоб и нормальных или пограничных показателях радиоиммунологического анализа.

Выводы

Сцинтиграфическое исследование щитовидной железы с расчетом индекса захвата, являясь по сути функционально-морфологическим методом, может значительно расширить представление клинициста о состоянии щитовидной железы в каждом конкретном случае. Возможность определения количественных показателей функционального состояния щитовидной железы является важным фактором для использования метода при динамическом наблюдении больных.

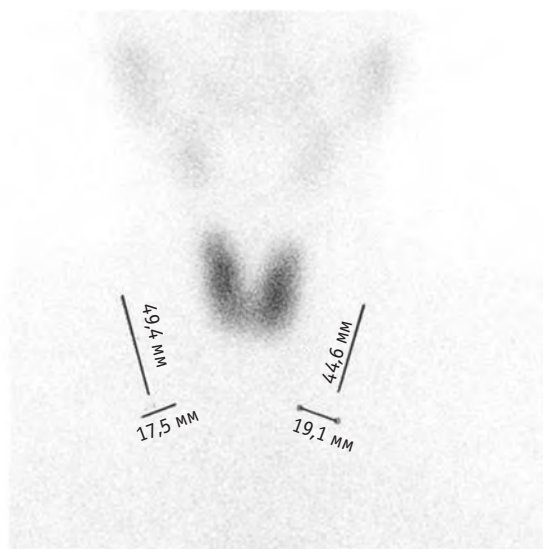


Рис. 2. Сцинтиграмма щитовидной железы больной К. Отмечается снижение накопления РФП в проекции нижнего сегмента правой доли и перешейка (при УЗС узлы в данной области не определяются)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская М. Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство). — М.: Медицина, 2007, С.184—213.
2. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б. Возможности двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010, **55**, № 2, С. 39—42.
3. Михеева Н.В. Ультразвуковое исследование и сцинтиграфия в диагностике очаговых поражений щитовидной железы различного происхождения. — Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2007, 28 с.
4. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Смирнова Н.К. Двухиндикаторная тиреосцинтиграфия в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. // Российский электронный журнал «Вестник РНЦРР», 2011, № 11, ISSN 1999 — 7264.
5. Клиническая рентгенорадиология. Руководство в 5 томах под ред. Г.А. Зедгенидзе. Радионуклидная диагностика. Компьютерная томография. — М.: Медицина, 1989, Т. 4, Гл. 8, С. 175—202.
6. Franklyn J.A. The management of hyperthyroidism // N. Engl. J. Med., 1994, **331**, No. 8, P. 559—564.
7. Pearce E.N. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. // Brit. Med. J., 2006, **332**, P. 1369—1373.
8. Зубовский Г.А. Гаммасцинтиграфия. — М.: Медицина, 1978, С. 237—246.
9. Паша П.С., Терновой С.К. Радионуклидная диагностика. Учебное пособие для системы послевузовского образования врачей. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2008. С. 160—178.
10. Cooper D. S. Subclinical thyroid disease: a clinician perspective. // Ann. Intern. Med. 1998, **129**, P. 135—138.

Поступила: 15.11.2011

Принята к публикации: 16.04.2012

В.И. Чернов^{1,2}, Т.Л. Кравчук¹, Р.В. Зельчан¹, В.Е. Гольдберг¹

**ЭКГ-СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ ПЕРФУЗИОННАЯ
ТОМОСЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА с ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ
В ОЦЕНКЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

V.I. Chernov^{1,2}, T.L. Kravchuk¹, R.V. Zelchan¹, V.E. Goldberg¹

**^{99m}Tc- MIBI myocardial Gate SPECT in the Detection of Acute and Chronic
Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности применения ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ЭКГ-ОФЭКТ) для оценки острой и кумулятивной антрациклиновой кардиотоксичности у больных со злокачественными новообразованиями.

Материал и методы: В исследование включены 40 пациентов (36 женщин и четыре мужчины) (средний возраст 42±2 лет) со злокачественными новообразованиями без существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. У 32 пациентов был диагностирован рак молочной железы, у семи человек — неходжкинская лимфома и у одного — лимфома Ходжкина. Больные получали цитостатическую лекарственную терапию на основе доксорубина (50 мг/м² на курс). Всем обследуемым трижды выполнялась ЭКГ-ОФЭКТ — до начала комбинированной химиотерапии, через час после первого введения доксорубина (до введения других цитостатиков), а также после завершения четвертого курса цитостатического лечения.

Результаты: По результатам анализа данных ЭКГ-ОФЭКТ на фоне введения доксорубина оказалось, что у 16 пациентов (40 %) происходит весьма значительное (на 10 % и более) снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Указанные лица были выделены в первую группу — с проявлением острой кардиотоксичности. 24 пациента с отсутствием значимых изменений ФВЛЖ (менее 10 %) составили вторую группу — без признаков острой кардиотоксичности.

По исходным показателям сократительной способности левого желудочка группы статистически не отличались между собой. После первого введения доксорубина помимо снижения ФВЛЖ в группе с проявлением острой кардиотоксичности наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка (КСО) и снижение максимальной скорости изгнания (МСИ). Значимые изменения указанных показателей сохранялись и после завершения четвертого курса лечения. Введение доксорубина вызывало также нарушение локальной сократимости левого желудочка, что проявлялось в преобладающем увеличении показателя размера нарушения движения стенки левого желудочка. При индивидуальном анализе результатов ЭКГ-ОФЭКТ, выполненной после завершения четвертого курса химиотерапии на суммарной дозе доксорубина 200 мг/м², оказалось, что критерий снижения ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет с чувствительностью 50 % и специфичностью 92 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

Ключевые слова: ЭКГ-синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ^{99m}Tc-метоксиизобутил-изонитрил, антрациклин-индуцированная кардиотоксичность

ABSTRACT

Purpose: To study the possibility of using Tc-99m MIBI gate SPECT for evaluation of acute and chronic anthracycline-induced cardiotoxicity.

Material and methods: The study included 40 patients (36 females and 4 males) (mean age of 42±2 years) with malignant tumor and without significant pathology of the cardiovascular system. The 32 patients had breast cancer, 7 patients — non-Hodgkin's lymphoma, and 1 — Hodgkin's lymphoma. For the treatment of these patients Doxorubicin in dosage of 50 mg/m² per course in combination with various drugs was used. All patients were examined by gate SPECT before starting chemotherapy, at 1 hour after the first administration of Doxorubicin and after the 4th course.

Results: Gate SPECT data obtained after the administration of Doxorubicin in 16 patients (40 %) the reduction (10 % or more) in left ventricular ejection fraction (LVEF) was found. These persons were identified as first group — with manifestation of acute cardiotoxicity. Twenty-four patients without significant changes in LVEF (less than 10 %) were combined into the second group — with no signs of acute cardiotoxicity.

At baseline, the groups were not different on the left ventricular parameters. After the first administration of Doxorubicin, the significant reduction of the LVEF in the first group was observed. Also, the significant increase of the left ventricle end-systolic volume (ESV) and decrease in the peak ejection rate were found. Significant changes in these parameters were persisted after the 4th course. After administration of Doxorubicin, the reversible increase in summed motion score (SMS) was shown. In the individual analysis of the gate SPECT results registered after the administration of Doxorubicin of the dosage of 200 mg/m², it was revealed that the criterion of LVEF reduction (10 % or more) in response to the first dose of Doxorubicin can predict the development of chronic cardiotoxicity with sensitivity of 50 % and specificity of 92 %.

Key words: gate single photon emission computer tomography, ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile, anthracycline-induced cardiotoxicity

¹ НИИ онкологии СО РАМН, Томск.

E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

² НИИ кардиологии СО РАМН, Томск.

E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

¹ Institute of Oncology of the Siberian Branch of the RAMS, Tomsk.

E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

² Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the RAMS, Tomsk.

E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений лекарственного лечения злокачественных новообразований и требует пристального внимания к больным, получающим антрациклины и антраценоны [1]. В основе повреждающего действия химиопрепаратов на миокард лежит прямое повреждение кардиомиоцита [2, 3]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения.

В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивной). Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения химиопрепарата или непосредственно после него (через несколько часов), как правило, изменения являются обратимыми и регрессируют в течение одного месяца. Однако в ряде случаев острая кардиотоксичность является угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности [4–8]. Хроническая кардиотоксичность развивается в период от одного месяца до 30 лет, подразделяется на раннюю — диагностируемую в течение первого года и позднюю — в период от одного года до 30 лет (пик — семь–десять лет). Основным проявлением кумулятивной токсичности является нарушение сократительной способности миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии.

К факторам риска развития антрациклиновой кардиотоксичности относятся: возраст старше 65 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, гипертоническая болезнь) на момент проведения лечения или в анамнезе, предшествующее облучение области средостения или левой половины грудной клетки (молочная железа, легкое и др.), проведение ранее химиотерапии с использованием препаратов, обладающих кардиотоксичностью. В основном, антрациклиновая кардиотоксичность коррелирует с кумулятивной дозой (с большой индивидуальной вариабельностью) и драматически увеличивается с возрастом [9].

Предсказывающим фактором для развития кардиотоксичности при лечении доксорубицином является снижение ФВЛЖ более чем на четыре абсолютных % после достижения кумулятивной дозы препарата 200 мг/м² [10]. Данный фактор имеет 90 % чувствительности и 72 % специфичности в прогнозировании поздней кардиотоксичности и, по мнению авторов, может быть использован в идентификации пациентов, имеющих высокий и низкий риск развития антрациклиновой кардиотоксичности. Диагностическая ценность исследования функции миокар-

да именно на дозе 200 мг/м² подтверждена и в других исследованиях [7, 11]. Ряд исследователей считает, что кумулятивная доза 200 мг/м² является критической для выявления кардиотоксичности [12]. Даже на низких кумулятивных дозах антрациклинов у значительного числа пациентов может развиваться дисфункция сердца [13]. Исследователи из клиники Mayo (США) при проведении химиотерапии в стандартном режиме при раке молочной железы установили, что часто наблюдаемое снижение ФВЛЖ регистрируется у больных через три недели после завершения четвертого курса химиотерапии [14], т.е. при достижении уже упоминавшейся дозы 200 мг/м².

Вместе с тем, до сих пор отсутствуют методы, позволяющие с высокой степенью достоверности выявлять группы риска уже на момент начала терапии антрациклиновыми антибиотиками, что позволило бы предупреждать развитие тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе проведения противоопухолевого лечения.

В настоящее время в мировой практике для определения кардиотоксических осложнений успешно используется равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ) [15]. Популярность этого метода обусловлена высокой воспроизводимостью при определении параметров сократительной способности сердца, которая практически не зависит от квалификации врача, выполняющего исследование [16].

В то же время, с помощью РРВГ невозможно оценить состояние перфузии миокарда. Такая оценка чрезвычайно важна для динамического наблюдения за состоянием левого желудочка у больных, которые помимо химиопрепаратов получают лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов грудной клетки. По данным ряда авторов, радиационное воздействие на сердце сопровождается локальными нарушениями микроциркуляции миокарда, определяемыми с помощью перфузионной сцинтиграфии. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ОФЭКТ) позволяет не только диагностировать нарушения перфузии сердца, но и оценивать общую и локальную сократимость. Доказано, что данный метод может использоваться для динамического наблюдения за коронарным кровотоком в процессе лучевой терапии онкологических заболеваний грудной клетки [17, 18]. Вместе с тем, возможность применения ЭКГ-ОФЭКТ миокарда для оценки кардиотоксичности химиотерапии остается неизученной.

Целью работы явилось изучение возможности применения ЭКГ-ОФЭКТ для оценки острой и кумулятивной кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

В исследование включены 36 женщин и четыре мужчины (средний возраст 42 ± 2 лет) со злокачественными новообразованиями без существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, ранее не получавшие противоопухолевую химиотерапию. Рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 32 пациенток, из них II стадия у 10 (31 %), III стадия у 12 (38 %) и IV стадия у 10 (31 %). При IV стадии отдаленные метастазы наблюдалось в четырех случаях в кости скелета, в четырех — в печень, у двух пациенток — в легкие. У семи человек была диагностирована неходжкинская лимфома (НХЛ, диффузная В-крупноклеточная, II стадия — у четырех больных, III стадия — у трех) и у одного — лимфома Ходжкина, стадия II Аа. Диагнозы были верифицированы на основании клинико-лабораторных исследований, выполненных в НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

В рамках данного исследования больные получали четыре курса химиотерапии доксорубицин-содержащими режимами соответственно имеющемуся онкологическому заболеванию. Доксорубицин в дозе 50 мг/м^2 на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: ритуксимаб (375 мг/м^2) + циклофосфан (750 мг/м^2) + винкристин ($1,4 \text{ мг/м}^2$) + преднизолон (60 мг/м^2 в течение пяти дней) — семь человек (НХЛ); винбластин ($2 \times 6 \text{ мг/м}^2$) + блеомицин ($2 \times 10 \text{ мг/м}^2$) + дакарбазин ($2 \times 375 \text{ мг/м}^2$) — один человек (лимфома Ходжкина); циклофосфан (500 мг/м^2) + 5-фторурацил (500 мг/м^2) — 17 человек и таксотер (75 мг/м^2) — 15 человек (РМЖ).

Всем обследуемым была выполнена ЭКГ-ОФЭКТ до начала комбинированной химиотерапии, через час после первого введения доксорубицина (до введения других цитостатиков) и после завершения четвертого курса лечения. ЭКГ-ОФЭКТ регистрировали на гамма-камере Ecam-180 (Siemens) с двумя фиксированными (180°) детекторами после введения $740 \text{ МБк } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила в состоянии покоя. При оценке состояния миокарда до и после первого введения доксорубицина инъекцию радиофармпрепарата выполняли однократно. В этом случае исходное сканирование проводили непосредственно перед введением химиотерапевтического препарата, а второе исследование через полтора — два часа после первого.

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме (восемь кадров за сердечный цикл) при настройке гамма-камеры на фотопик излучения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий плоскопараллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 64 проекциях в

матрицу 64×64 . Продолжительность экспозиции на одну проекцию составляло 25 с. Обработку томограмм проводили на компьютерной системе Simbia (Siemens) с помощью программного пакета QGS — Quantitative Gated SPECT фирмы Cedars-Sinai Medical Center (США). По результатам исследования вычисляли следующие показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка, конечный систолический объем левого желудочка (КСО), максимальная скорость изгнания (МСИ), максимальная скорость заполнения, средняя скорость заполнения первой трети диастолы, время наступления максимальной скорости заполнения, размер нарушения движения стенки левого желудочка (РНДСЛЖ), размер нарушения систолического утолщения, индекс нарушения движения стенки левого желудочка, индекс нарушения систолического утолщения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Статистическую значимость динамики изменения количественных показателей оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) для парных значений. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05. Результаты представлены как $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

До проведения полихимиотерапии каких-либо кардиологических жалоб пациенты исследуемой группы не предъявляли. По данным ЭКГ-ОФЭКТ до начала лекарственного противоопухолевого лечения ни у кого из обследуемых не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка.

Во время проведения химиотерапии и непосредственно после нее кардиологические жалобы предъявляли 14 (35 %) пациентов: в четырех случаях наблюдались боли в области сердца неишемического характера, четверо больных ощущали перебои в работе сердца с отсутствием нарушения ритма по результатам ЭКГ исследования, у шестерых наблюдалось учащенное сердцебиение. При этом существенных изменений ЭКГ-параметров на фоне введения доксорубицина выявлено не было.

По результатам анализа данных ЭКГ-ОФЭКТ на фоне введения доксорубицина было выявлено статистически значимое снижение ФВЛЖ с $62,2 \pm 8,6$ до $59,3 \pm 7,3$ ($p < 0,05$). При этом оказалось, что у 16 пациентов (40 %) происходит весьма значительное (на

Таблица 1

Изменение показателей сократительной способности левого желудочка после введения адриамицина

Показатель	Группа	Исход $M \pm \sigma$	После введения адриамицина в дозе 50 мг/м ² , $M \pm \sigma$	После введения адриамицина в суммарной дозе 200 мг/м ² , $M \pm \sigma$
Фракция выброса левого желудочка, %	1	63,5±9,7	56,4±8,1**	58,9±8,2*
	2	61,4±7,9	61,3±6,8	61,8±9,8
Конечный диастолический объем (КДО), мл	1	74,8±30,2	73,1±28,1	72,9±27,6
	2	78,4±30,2	74,6±30,1	81,3±25,4
Конечный систолический объем, мл	1	32,8±16,8	39,1±17,0**	35,6±16,3*
	2	36,1±30,2	37,6±16,8	32,6±14,5
Максимальная скорость изгнания, КДО/с	1	3,1±0,9	2,4±0,4*	2,5±0,5*
	2	2,9±0,8	3,0±0,5	2,8±0,8
Максимальная скорость заполнения, КДО/с	1	2,5±1,0	2,9±1,0	2,6±0,6
	2	2,5±0,6	2,6±0,7	2,5±0,5
Средняя скорость заполнения первой трети диастолы, КДО/с	1	1,5±0,6	1,7±0,3	1,5±0,2
	2	1,4±0,3	1,4±0,2	1,5±0,3
Время наступления максимальной скорости заполнения, мс	1	188,4±65,6	145,1±35,1	176,6±57,6
	2	172,1±60,6	170,1±20,3	174,0±53,7
Размер нарушения движения стенки левого желудочка	1	1,6±1,2	4,8±3,0 *	1,6±1,3
	2	3,5±2,6	2,6±1,8	4,5±3,8
Размер нарушения систолического утолщения	1	2,4±2,2	4,5±3,5	3,0±2,5
	2	2,4±2,1	2,9±2,8	3,0±1,6
Индекс нарушения движения стенки левого желудочка	1	2,4±1,7	2,9±1,5	3,0±2,2
	2	5,4±2,8	6,8±5,2	5,7±3,8
Индекс нарушения систолического утолщения	1	2,6±2,4	4,6±2,9	3,8±2,3
	2	4,8±3,0	5,7±4,9	7,4±4,4

Примечание:
Первая группа – пациенты с проявлением острой кардиотоксичности, вторая группа – пациенты без проявления острой кардиотоксичности, М – среднее значение, σ – стандартное отклонение, * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями, ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями

10 % и более) снижение этого показателя (рис. 1). Указанные лица были выделены в первую группу – с проявлением острой кардиотоксичности. 24 пациента с отсутствием значимых изменений ФВЛЖ (менее 10 %) составили вторую группу – без признаков острой кардиотоксичности. Следует отметить, что кардиологические жалобы после первого курса химиотерапии предъявляли шесть (37,5 %) больных первой группы и восемь (32,5 %) – второй.

По исходным показателям сократительной способности левого желудочка группы статистически не различались между собой (табл. 1). После первого введения доксорубина помимо снижения фракции выброса с 63,5±9,7 до 56,4±8,1 в группе с проявлением острой кардиотоксичности наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка и снижение максимальной скорости изгнания, что свидетельствует о появлении систолической дисфункции сердца. Введение доксорубина вызывало также нарушение локальной сократимости левого желудочка, что проявлялось в увеличении показателя РНДСЛЖ. Следует отметить,

что увеличение параметра РНДСЛЖ через час после первого вливания антрациклинового антибиотика носило преходящий характер.

После проведения четырех курсов полихимиотерапии в группе пациентов с проявлением острой кардиотоксичности сохранялись статистически значимое снижение фракции выброса, увеличение конечно-систолического объема левого желудочка и снижение максимальной скорости изгнания. При инди-

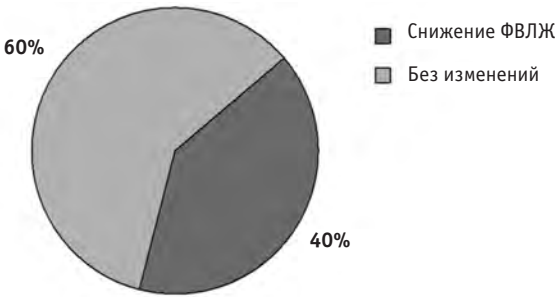


Рис. 1. Частота возникновения снижения фракции выброса левого желудочка на 10 % и более после введения адриамицина в дозе 50 мг/м²

видуальном анализе результатов ЭКГ-ОФЭКТ, зарегистрированных после введения доксорубина в кумулятивной дозе 200 мг/м², оказалось, что снижение ФВЛЖ на 10 % и более отмечалось у восьми (50 %) больных первой группы, а увеличение КСО и МСИ — у десяти (62 %). Следует отметить, что подобные нарушения наблюдались и среди пациентов второй группы: снижение ФВЛЖ на 10 % и более имело место у двух (8 %, $p < 0,05$) больных, увеличение КСО — у восьми (33 %, $p > 0,05$) и замедление МСИ — у шести лиц (25 %, $p < 0,05$).

Таким образом, критерий снижения ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет с чувствительностью 50 % и специфичностью 92 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

Противоопухолевая химиотерапия прочно вошла в практику лечения большинства онкологических заболеваний. Она используется как самостоятельный метод цитостатической терапии, а также в качестве одного из этапов комбинированного лечения, что позволяет удлинять продолжительность жизни онкологических больных и улучшать ее качество, а в ряде случаев добиваться полного излечения.

Однако хорошо известно, что противоопухолевые препараты могут оказывать побочные эффекты в отношении различных органов и нормальных тканей. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связано с быстро пролиферирующими клеточными системами и, как правило, спонтанно регрессируют с минимальной длительной токсичностью. Несмотря на то, что клетки миокарда имеют ограниченную регенеративную способность, они могут быть восприимчивыми к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов [19].

Кардиотоксичность включает в себя гетерогенную группу нарушений от относительно благоприятных аритмий до потенциально летальных состояний, таких как инфаркт миокарда и кардиомиопатия [19]. Кардиальные эффекты противоопухолевых препаратов включают в себя бессимптомные электрокардиографические нарушения, изменение артериального давления, аритмии, миокардиты, перикардиты, тампонаду сердца, окклюзию и спазм сосудов сердца, ишемию и острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность (левожелудочковую) и стойкую сердечную недостаточность, кардиогенный шок и длительно текущую кардиомиопатию [4, 6, 20].

Факт, что антрациклины и близкие к ним антраценоны вызывают угнетение активности миокарда, приводящее к развитию кардиомиопатии, хорошо известен [1]. Доксорубин является эффективным и наиболее широко используемым агентом из этой группы препаратов. В основе повреждающего дей-

ствия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита [2,3]. Доксорубин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что в дополнение к лизису миофибрилл может значительно снижать сократимость миокарда [21]. Наряду с этим антрациклины повреждают митохондрии [22], что приводит к нарушению энергетических обменов в клетке. Именно эти органеллы многие авторы считают основным фактором при адрямициновой кардиотоксичности [22, 23]. Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов — это компоненты сложного прямого токсического действия [24–26]. Нарушения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усиливается при увеличении длительности действия препаратов. Патогенез развития антрациклиновой токсичности до конца не изучен, однако известно, что это сложный механизм, состоящий не только из прямого, но и из непрямого повреждающего действия, которое обусловлено образованием свободных радикалов [5, 27–29], индуцирующих, как известно, повреждение клеточной мембраны и, как следствие, — миокардиальный отек и диастолическую альтерацию [30].

Имеются данные, что наибольшее повреждающее действие оказывают не сами антрациклины, а их вторичные алкогольные метаболиты (например, доксорубинол и даунорубинол) [25, 31, 32], образующиеся вследствие двухэквивалентной редукции карбонильных групп в боковой цепи антрациклинового антибиотика под воздействием различных редуктаз [33]. Кроме того, путем дегликозилирования (редуктазный тип и гидролазный тип с последующей карбонильной редукцией) образуются и другие метаболиты доксорубина — деоксиагликон и доксорубинол гидроксиагликон соответственно [34]. К метаболитам доксорубина относятся также так называемые реактивные оксигенные образования (РОО) [23, 35, 36], которые через воздействие на мембранные липиды приводят к прямому повреждению мембраны кардиомиоцитов [37].

Антрациклиновые метаболиты могут приводить к нарушению гомеостаза железа и кальция [38], а также могут вызывать повреждение миокарда как путем нарушения гомеостаза железа, так и через индукцию оксидантного стресса [34]. Licata et al предполагают, что острая антрациклиновая токсичность может быть обусловлена оксидантной активностью агликонов, в то время как угрожающая жизни хроническая токсичность, возможно, связана с изменением гомеостаза железа под воздействием доксорубинола [34]. Доксорубинол и РОО могут вносить свой вклад в кардиотоксичность путем инактивации

железо-регуляторных протеинов [39], играющих жизненно важную роль в регуляции метаболизма внутриклеточного железа [40, 41]. Образование комплексов антрациклин–железо и антрациклин–медь также может затрагивать метаболизм внутриклеточного железа [40]. Исследования Kwok и Richardson выявили важную роль лизосом и протеасом в мобилизации железа из ферритина, и показали, что этот путь основан на метаболической энергии и протеиновом синтезе. При этом авторы полагают, что, поскольку антрациклины накапливаются в лизосомах, данные органеллы могут являться мишенью антрациклиновых антибиотиков, ингибирующих мобилизацию железа из ферритина [40]. Cogna et al полагают, что роль железа и РОО в индуцированной антрациклинами кардиотоксичности может оказаться более сложной, чем считалось ранее [41].

Таким образом, по мнению Mordente et al, существуют три гипотезы антрациклиновой кардиотоксичности. Так, гипотеза «железо и свободные радикалы» может объяснить некоторые аспекты острой антрациклиновой кардиотоксичности, однако, как уже было сказано, существует альтернативная, так называемая, «метаболическая» гипотеза, в которой алкогольные метаболиты антрациклинов выступают как медиаторы миокардиальной сократительной дисфункции. Кроме того, хроническая кардиотоксичность, индуцированная алкогольными метаболитами антрациклинов, может быть объяснена объединяющей гипотезой, основанной на оксидантном стрессе, развивающимся под воздействием фармакодинамических преобразований антрациклинов [42].

Несмотря на описанные различия механизмов развития острой и кумулятивной кардиотоксичности, нам удалось показать, что выявляемые методом ЭКГ-ОФЭКТ изменения уже после первого введения доксорубицина могут быть предсказывающим фактором развития хронической кардиотоксичности.

Равновесная радионуклидная вентрикулография на сегодняшний день считается золотым стандартом оценки состояния левого желудочка в динамике химиотерапии [15]. При этом T. Nousiainen et al, анализируя результаты РРВГ и эхокардиографии в динамике лечения пациентов с лимфомами, не рекомендуют использовать ультразвуковой метод для оценки кардиотоксического действия препарата [10]. Согласно классическому труду R. Schwartz et al, базирующемуся на семилетнем наблюдении за почти 1,5 тыс. пациентами в динамике химиотерапии, метод можно использовать не только для диагностики кардиотоксичности, но и для прогноза развития сердечной недостаточности [43]. Авторы не рекомендуют использовать кардиотоксические препараты у лиц с исходной ФВЛЖ 30 % и менее. Кроме того, неблагоприятным считается снижение в процессе хи-

миотерапии ФВЛЖ на 10 % и более при условии, что величина этого показателя становится менее 50 %.

Однако такое снижение ФВЛЖ, на наш взгляд, не может служить ранним признаком развивающейся кардиальной патологии. Кроме того, согласно данным литературы, ФВЛЖ не позволяет всесторонне оценить состояние миокарда левого желудочка.

Известно, что облучение области средостения как в качестве самостоятельного метода лечения злокачественных новообразований, так и в сочетании с противоопухолевой химиотерапией также оказывает кардиотоксическое действие [44]. При этом механизм развития патологических изменений при лучевой терапии и лечении антрациклиновым антибиотиком различен [45]. В частности, при проведении лучевой терапии в качестве ведущего патогенетического звена выступает нарушение микроциркуляции, в то время как антрациклиновая токсичность связана с поражением кардиомиоцитов [46]. В то же время, с помощью РРВГ невозможно оценить состояние перфузии миокарда. Такая оценка чрезвычайно важна для динамического наблюдения за состоянием левого желудочка у больных, которые помимо химиопрепаратов получают лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований грудной клетки. По данным ряда авторов, радиационное воздействие на сердце сопровождается локальными нарушениями микроциркуляции миокарда, определяемыми с помощью перфузионной сцинтиграфии. ЭКГ-ОФЭКТ перфузии миокарда позволяет не только диагностировать нарушения перфузии сердца, но и оценивать общую и локальную сократимость. Доказано, что данный метод может использоваться для динамического наблюдения за коронарным кровотоком в процессе лучевой терапии онкологических заболеваний грудной клетки [17, 18]. Так, по данным ЭКГ-ОФЭКТ, при проведении лучевой терапии на средостение при раке дистального отдела пищевода развиваются нарушения перфузии в нижней части левого желудочка. Наиболее выраженные повреждения наблюдались при суммарной дозе облучения 45 Гр и более [47].

Вместе с тем, возможность применения ЭКГ-ОФЭКТ для оценки кардиотоксичности химиотерапии до сих пор оставалась неизученной.

Результаты, полученные в нашем исследовании, убедительно доказывают, что ЭКГ-ОФЭКТ может быть успешно использована для диагностики острой и кумулятивной кардиотоксичности. Более того, данный метод может применяться для выявления пациентов с высокой степенью риска развития отсроченной систолической дисфункции сердца. Несмотря на невысокую чувствительность (50 %), метод обладает достаточно высокой специфичностью (92 %). Мы полагаем, что применение ЭКГ-ОФЭКТ

позволит в перспективе минимизировать кардиальные осложнения при терапии антрациклиновыми антибиотиками за счет превентивного перевода больных на альтернативные режимы химиотерапии либо профилактического применения препаратов, обладающих кардиопротекторным действием.

Выводы

ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда может быть успешно использована для оценки острой и кумулятивной кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков при терапии злокачественных новообразований.

Снижение фракции выброса левого желудочка в ответ на первое введение доксорубина на 10 % и более позволяет с чувствительностью 50 % и специфичностью 92 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Opel H.Ф.* Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. // Современная онкология, 2004, **6**, № 3, С. 121–124.
2. *Ferrans V.J.* Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity. // *Canc. Treat. Rep.*, 1978, **62**, P. 955–961.
3. *Urbanova D., Urban L., Carter A. et al.* Cardiac troponins — biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. // *Neoplasma*, 2006, **53**, No. 3, P. 183–190.
4. *Pai V.B., Nahata M.C.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. // *Drug Safety*, 2000, **22**, No. 4, P. 263–302.
5. *Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H. et al.* Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. // *Paediatr. Drugs*, 2005, **7**, No. 3, P. 187–202.
6. *Suzuki Y., Tokuda Y.* Cardiovascular complications in oncology patients. // *Nippon Rinsho*, 2003, **61**, No. 6, P. 984–989.
7. *Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V. et al.* Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. // *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2006, **22**, No. 27, Suppl. 2, P. 176–179.
8. *Yeh E.T.* Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. // *Ann. Rev. Med.*, 2006, **57**, P. 485–498.
9. *Jensen B.V., Skovsgaard T., Nielsen S.L.* Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. // *Ann. Oncol.*, 2002, **13**, No. 5, P. 699–709.
10. *Nousiainen T., Vanninen E., Jantunen E. et al.* Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. // *J. Intern. Med.*, 2001, **249**, P. 297–303.
11. *Elbl L., Chaloupka V., Vasova I. et al.* Changes in left ventricular function during chemotherapy with doxorubicin. // *Vnitr. Lek.*, 1999, **45**, No. 7, P. 395–402.
12. *Chaladze T., Megreladze I., Zodelava M.* Early cardiotoxicity induced by treatment of hematologic malignancies and the risk-factors of its manifestation. // *Georgian Med. News*, 2005, **129**, P. 117–119.
13. *Aggarwal S., Pettersen M.D., Bhambhani K. et al.* B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. // *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, **49**, No. 6, P. 812–816.
14. *Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al.* Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2004, **15**, 22, No. 18, P. 3700–3704.
15. *de Geus-Oei L.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Belleresen L. et al.* Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, No. 4, P. 560–571.
16. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. В двух т. — Томск: STT, 2010, Т.1, 290 с.
17. *Hardenbergh P.H., Munley M.T., Bentel G.C. et al.* Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **49**, P. 1023–1028.
18. *Prosnitz R.G., Chen Y.H., Marks L.B.* Cardiac toxicity following thoracic radiation. // *Semin Oncol.* 2005, **32**, No. 2, Suppl 3, P. S71–S80.
19. *Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al.* Oxidative damage precedes nitrative damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury. // *Toxicol. Pathol.*, 2004, **32**, No. 5, P. 536–547.
20. *Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H. et al.* Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. // *Paediatr. Drugs*, 2005, **7**, No. 3, P. 187–202.
21. *Lewis W., Kleinerman J., Puszkun S.* Interaction of adriamycin in vitro with cardiac myofibril proteins. // *Canc. Res.*, 1982, **50**, P. 547–553.
22. *Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al.* Oxidative damage precedes nitrative damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury. // *Toxicol. Pathol.*, 2004, **32**, No. 5, P. 536–47.
23. *Berthiaume J.M., Wallace K.B.* Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. // *Cell. Biol. Toxicol.*, 2007, **23**, No. 1, P. 15–25.

24. Ewer M.S., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. // In: The Chemotherapy Source Book. Ed. M.C.Perry. 1997, P. 649–63.
25. Olson R.D., Mushlin P.S., Breuner D.E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, **85**, P. 3585–3589.
26. Salvatorelli E., Menna P., Cascegnà S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. // J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006, **318**, No. 1, P. 424–33.
27. Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. // Ann. Intern. Med., 1996, **125**, No. 1, P. 47–58.
28. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guc-heelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. // Cancer Treat. Rev., 2004, **30**, No. 2, P. 181–191.
29. Bruynzeel A.M., Mul P.P., Berkhof J. et al. The influence of the time interval between monoHER and doxorubicin administration on the protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. // Cancer Chemother. Pharmacol., 2006, **58**, No. 5, P. 699–702.
30. Cottin Y., Touzery C., Dalloz F. et al. Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography. // Clin. Cardiol., 1998, **21**, No. 9, P. 665–670.
31. Minotti G., Licata S., Saponiero A. et al. Anthracycline metabolism and toxicity in human myocardium: comparisons between doxorubicin, epirubicin, and a novel disaccharide analogue with a reduced level of formation and [4Fe-4S] reactivity of its secondary alcohol metabolite. // Chem. Res. Toxicol., 2000, **13**, No. 12, P. 1336–1341.
32. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E. et al. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity. // Brit. J. Pharmacol., 2003, **139**, No. 3, P. 641–651.
33. Mordente A., Minotti G., Martorana G.E. et al. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications. // Biochem. Pharmacol., 2003, **66**, No. 6, P. 898–898.
34. Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction. // Chem. Res. Toxicol., 2000, **13**, No. 5, P. 414–20.
35. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. // Pediatr. Blood Cancer, 2005, **44**, No. 7, P. 600–606.
36. Wold L.E., Aberle N.S. 2nd, Ren J. Doxorubicin induces cardiomyocyte dysfunction via a p38 MAP kinase-dependent oxidative stress mechanism. // Cancer Detect. Prev., 2005, **29**, No. 3, P. 294–299.
37. Horenstein M.S., Vander Heide R.S., L'Ecuyer T.J. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. // Mol. Genet. Metab., 2000, **71**, No. 1–2, P. 436–444.
38. Zucchi R., Danesi R. Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. // Curr. Med. Chem. Anticancer Agents, 2003, **3**, No. 2, P. 151–171.
39. Minotti G., Ronchi R., Salvatorelli E. et al. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. // Cancer Res., 2001, **61**, No. 23, P. 8422–8428.
40. Kwok J.C., Richardson D.R. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity. // Mol. Pharmacol., 2002, **62**, No. 4, P. 888–900.
41. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity: role of reactive oxygen species and ferritin. // J. Biol. Chem., 2004, **279**, No. 14, P. 13738–137345.
42. Mordente A., Meucci E., Martorana G.E. et al. Human heart cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity. // IUBMB Life, 2001, **52**, No. 1–2, P. 83–88.
43. Schwartz R.G., McKenzie W.B., Alexander J. et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. // Amer. J. Med., 1987, **82**, P. 1109–1118.
44. Lacko A., Wlodarska I., Zymlinski R. et al. Cardiac toxicity in cancer therapy. // Pol. Merkur Lekarski, 2002, **13**, No. 73, P. 79–85.
45. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. // Pediatr. Blood. Cancer, 2005, **15**, **44**, No. 7, P. 600–606.
46. Berry G.J., Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. // Pediatr. Blood Cancer, 2005, **44**, No. 7, P. 630–637.
47. Gayed I.W., Liu H.H., Yusuf S.W. et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. // J. Nucl. Med., 2006, **47**, No. 11, P. 1756–61.

Поступила 20.09.2011

Принята к публикации 09.11.2011

**В.В. Калашников¹, Е.П. Павлов¹, И.И. Самойленко², А.Ю. Бушманов¹,
В.Н. Корсунский¹**

**КАЧЕСТВО РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ ИЗДЕЛИЙ
МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

**V.V. Kalashnikov¹, E.P. Pavlov¹, I.I. Samoylenko², A.Yu. Bushmanov¹,
V.N. Korsunsky¹**

The Quality of Radiation Sterilization of Medical Products

РЕФЕРАТ

Цель: Определение нормативных величин стерильности изделий медицинского назначения и научно обоснованной величины стерилизующей дозы, обеспечивающей требуемую стерильность изделий с естественной предстерилизационной контаминацией; оценка стерильности изделий медицинского назначения, облучаемых в настоящее время дозой 15 кГр.

Материал и методы: Проверяемая микробиологическими методами стерильность изделия определена на основе данных кинетики стерилизации как вероятность нахождения на изделии облученного микроорганизма, способного образовывать колонии в установленных условиях инкубации. В предположении, что связь между вероятностями присутствия нестерильных изделий в выборке для теста на стерильность и в партии изделий определяется уравнением Пуассона, радиационная стойкость естественной контаминации, пережившей облучение верификационной дозой, была рассчитана по изменению доли нестерильных изделий в выборке из эксперимента с возрастающим воздействием. При определении стерилизующего воздействия было использовано экспоненциальное приближение зависимости стерильности изделий от дозы.

Результаты: Показано, что для выполнения действующих санитарно-гигиенических требований к качеству стерилизации следует устанавливать норматив качества стерильности изделия, равный 1×10^{-3} . Для изделий медицинского назначения, изготовленных в соответствии с действующими санитарно-гигиеническими требованиями, верификационное воздействие должно составлять 7 кГр. Для изделий с подтвержденным верификационным воздействием 7 кГр стерилизующая доза 9 кГр обеспечивает выполнение действующих санитарно-гигиенических требований к качеству стерилизации в виде стерильности всех изделий в выборке для теста на стерильность; при этом стерилизующая доза 15 кГр обеспечивает качество стерильности изделий 1×10^{-6} , установленное действующими национальными стандартами.

Заключение: При стерилизующей дозе 15 кГр стерильность выпускаемых отечественных стерильных изделий меньше 1×10^{-3} . Если предстерилизационная контаминация изделий менее 1000 КОЕ, то стерильность выпускаемых отечественных стерильных изделий менее 1×10^{-6} .

Ключевые слова: радиационная стерилизация, изделия медицинского назначения, качество стерилизации, стерилизующая доза, стерильность изделия

ABSTRACT

Purpose: To determine the value preset to the sterility of medical devices and evidence-based value of sterilizing doses able to sterilize products with natural pre-sterilization contamination; to evaluate 15 kGy dose presently applied to sterilize medical products.

Material and methods: The methods to sterilize products were microbiologically examined basing upon the kinetics of sterilization and using the probability of finding the microorganism on the irradiated product, which microorganism is able to initiate colonies under established incubation conditions. Under the assumption that the relationship between the probabilities of the presence of non-sterile products in the sample to test for sterility in the production lot is determined by the Poisson equation, the radiation resistance of natural contamination survived the irradiation dose was determined to change the proportion of non-sterile products in the sample from the experiment with increasing exposure. In determining the sterilizing effects, the exponential approximation was used depending on the dose to sterilize products.

Results: In order to meet current health requirements on the quality of sterilization, the sterility standard of 1×10^{-3} should be established. For medical devices manufactured in accordance with the sanitary requirements, the verification dose of 7 kGy should be applied. For products with a proven impact of 7 kGy, the sterilization dose of 9 kGy ensures that existing sanitary and hygienic requirements for the quality of sterilization in the form of sterility of all the products are fulfilled for the sterility test sample; the sterilization dose of 15 kGy ensures the sterility of products of 1×10^{-6} , according to existing national standards.

Conclusion: If 15 kGy dose is used for sterilization, the sterility of products is less than 1×10^{-3} , and if there is more evidence that the contamination of products before sterilization is less than 1,000 CFU, the sterility of sterilized products is less than 1×10^{-6} .

Key words: radiation sterilization, medical products, quality of sterilization, sterilizing radiation dose, sterility level

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

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, E-mail: radtehmed@yandex.ru.

² Gamaley Scientific Research Epidemiology and Microbiology Institute of RAMS, Moscow, Russia

Введение

С 1970-х годов в стране широко используется промышленная радиационная стерилизация изделий медицинского назначения. С самого начала применения промышленной стерилизации качество стерилизации изделий оценивается прямыми микробиологическими методами по числу нестерильных изделий в выборке для теста на стерильность [1–3]. Прямая микробиологическая приемка стерильных изделий сопровождается контролем дозы облучения и не требует определения стерилизующей дозы как минимальной дозы, обеспечивающей установленную стерильность изделий. В отечественной практике радиационной стерилизации утвердилось положение, согласно которому проверяемая доза облучения 15 кГр обеспечивает безусловное выполнение установленных в технических условиях на изделие санитарно-гигиенических требований к качеству радиационной стерилизации для всех изделий, поставляемых на стерилизацию.

В национальном стандарте [4] показатель качества стерилизации изделий определен как вероятность присутствия в/на изделии микроорганизмов, способных к размножению. Теперь, для того чтобы изделия были признаны стерильными, необходимо, чтобы этот показатель изделия был меньше или равен 1×10^{-6} . Установленная стерильность изделий обеспечивается облучением с поглощенной дозой выше утвержденной стерилизующей дозы. Определение стерилизующей дозы становится важным этапом документального подтверждения обеспечения стерильности изделий. Стандарт допускает, что компетентными органами может быть установлен норматив стерильности изделий, превышающий указанный. Сегодня при государственной регистрации изделий медицинского назначения, норматив показателя качества стерилизации устанавливается неявно.

Целями работы являются: определение нормативных величин стерильности изделий медицинского назначения при государственной регистрации и определение научно-обоснованной величины стерилизующей дозы, обеспечивающей требуемую стерильность изделий с естественной предстерилизационной контаминацией; оценка стерильности выпускаемых сегодня стерильных изделий медицинского назначения при дозе облучения 15 кГр; разработка методических рекомендаций по определению стерилизующей дозы облучения изделий, полезных для отечественных предприятий, использующих радиационную стерилизацию при производстве стерильных изделий.

Материал и методы

Перед стерилизацией герметично упакованные медицинские изделия-полупродукты, хотя и в небольших количествах, контаминированы (загрязнены) различными микроорганизмами [5]. Контроль состояния полупродукта перед стерилизацией включает определение предстерилизационной контаминации (ПК) в соответствии с ГОСТом [6]. Величина ПК измеряется в КОЕ — колониеобразующих единицах на одном изделии. В радиобиологических исследованиях [7, 8] ПК представили совокупностью нескольких типов микроорганизмов с различной радиорезистентностью, доля каждого из которых K_i в контаминации различных видов изделий медицинского назначения ($\sum K_i = 1$), не зависит от конкретного производства. В качестве показателя радиорезистентности микроорганизмов $D10_i$ используется доза излучения, вызывающая десятикратное уменьшение численности микроорганизмов i -го типа. Распределение контаминации изделий по радиорезистентности, установленное по уменьшению естественной контаминации изделий в 10^6 – 10^7 раз, представлено в табл. 1.

Таблица 1
Доля микроорганизмов различной радиорезистентности на изделиях медицинского назначения

Радиорезистентность микроорганизмов, кГр	0,5	1,0	1,6	2,3
Доля микроорганизмов различной радиорезистентности в предстерилизационной контаминации изделий, %	90	9	0,9	0,1

При облучении естественной контаминации изделий микроорганизмами каждого типа вероятность пережить это облучение уменьшается по экспоненциальному закону.

Вероятность присутствия нестерильных изделий определим как стерильность изделия (СИ). Тогда зависимость от дозы D определяется формулой:

$$СИ = ПК \times \sum K_i \times 10^{-\frac{D}{D10_i}}. \tag{1}$$

Санитарно-гигиеническими нормами контроля качества стерилизации предусматривается взятие выборок из партии конечного объема для проведения теста на стерильность каждого изделия [1–3]. Известно, что если число изделий в выборке $n > 10$, объем изделий в партии $N > 10 \times n$ и СИ $< 0,1$, то случайное число изделий с дефектом x в выборке отвечает распределению Пуассона:

$$P(x) = \frac{(n \times \text{СИ})^x}{x!} \times e^{-n \times \text{СИ}},$$

где $n \times \text{СИ}$ – среднее число нестерильных изделий в выборке. Если изделие стерильно, то $x = 0$ и $P(0) = n_c/n$, где n_c – число стерильных изделий в выборке [9]. Подставив $x = 0$ в уравнение Пуассона и прологарифмировав его, получим:

$$\text{СИ} = -\frac{1}{n} \times \ln\left(\frac{n_c}{n}\right). \quad (2)$$

Если в выборке из n проб не обнаружены нестерильные изделия, то с надежностью 95 % оценка максимальной стерильности изделий находится по формуле [10]:

$$\text{СИ} < \frac{1}{19,5 \times n}. \quad (3)$$

В целях нормирования стерильность изделия должна иметь вид $m \times 10^{-k}$, где m и k – целые числа [4, 11]. В табл. 2 определен диапазон измерения стерильности изделий для различных n . Если установлена стерильность одной пробы из выборки, то соответственно СИ в партии больше 1×10^{-1} . Если выявлена одна нестерильная проба, то СИ меньше 1×10^{-2} . Внутри этого диапазона СИ находится верификационная $\text{СИ}_в = 1 \times 10^{-2}$ [12]. Минимальная доза облучения, обеспечивающая верификационную стерильность изделия, называется верификационной дозой $D_в$.

Известен метод 2А [12] определения стерилизующей дозы на основании данных об устойчивости к облучению естественной контаминации изделий, пережившей облучение верификационной дозой. В соответствии с ним при нормативе СИ определение стерилизующей дозы рекомендуется провести, выполнив следующие пять этапов.

1) Провести эксперимент по облучению возрастающей дозой выборок с числом изделий более десяти. В эксперименте на каждом шаге следует фиксировать реальное стерилизующее воздействие и измерять число нестерильных изделий. Например, при облучении дозой D_{m+1} может быть измерено N_{m+1} нестерильных изделий в выборке, а при облучении

$D_{m+2} - N_{m+2}$ нестерильных изделий в выборке. Поскольку $N_{m+2} < N_{m+1}$ при $D_{m+2} > D_{m+1}$, этот эксперимент называют экспериментом по уменьшению положительной (нестерильной в тесте на стерильность) доли при возрастающем воздействии.

2) Оценить верификационное воздействие $D_в$, обеспечивающее верификационную стерильность изделия. В качестве оценки верификационного воздействия, обеспечивающего измеряемую $\text{СИ}_в$, рекомендуется брать наименьшую из возрастающих доз, после облучения которой все изделия в выборке стерильные.

3) Провести облучение большого числа изделий (например, 40) дозой, близкой к дозе верификационного воздействия, и зафиксировать реальную поглощенную дозу. Провести тест на стерильность каждого изделия в выборке в соответствии с [13]. Если измеренное число нестерильных изделий не больше одного, то реальная поглощенная доза принимается в качестве верификационного воздействия $D_в$. При обосновании достижения $\text{СИ}_в = 1 \times 10^{-2}$ по выборке в 40 изделий следует исходить из того, что в 67 % выборок все пробы будут стерильные и в 27 % выборок одна проба будет нестерильной.

4) Оценить радиационную стойкость естественной контаминации изделий, пережившей облучение верификационной дозой, в предположении, что зависимость стерильности изделий от дозы D имеет вид:

$$\text{СИ} = \text{СИ}_в \times 10^{\frac{-(D-D_в)}{D10}}.$$

По двум измерениям доли нестерильных изделий в эксперименте с возрастающим воздействием определить $D10$ – среднюю радиационную стойкость микроорганизмов, переживших облучение верификационной дозой, по формуле:

$$D10 = \frac{D_{m+2} - D_{m+1}}{\lg \ln \frac{n}{N_{m-2}} - \lg \ln \frac{n}{N_{m+1}}}. \quad (4)$$

Рассчитать минимальное стерилизующее воздействие $D_{ст}$, обеспечивающее установленную стерильность изделия, по формуле:

$$D_{ст} = D_в + (-2 - \lg \text{СИ}) \times D10. \quad (5)$$

Таблица 2

Измеряемая стерильность изделий и диапазон доз для ее измерения

Число изделий в выборке	Среди изделий выборки			Диапазон доз для измерения качества стерилизации
	одно стерильное	одно нестерильное	все стерильные	
11	$2,2 \times 10^{-1}$	$8,7 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-3}$	$1,4 \times D10$
15	$1,8 \times 10^{-1}$	$4,6 \times 10^{-3}$	$3,4 \times 10^{-3}$	$1,6 \times D10$
20	$1,5 \times 10^{-1}$	$2,6 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$	$1,8 \times D10$

Результаты и обсуждение

Действующими санитарно-гигиеническими нормами регламентируется приемка стерильных изделий при стерильности всех изделий, отбираемых для теста на стерильность [1–3]. Число отбираемых проб устанавливается в зависимости от вида стерилизации и числа изделий в партии.

При тепловой стерилизации в лечебно-профилактическом учреждении [3] для теста на стерильность отбирается не менее трех изделий независимо от их вида. Если, например, отобрано пять проб, то, согласно (2), при стерильности всех пяти изделий в выборке стерильность изделий менее $СИ_{\text{в}} = 1 \times 10^{-2}$.

При проведении тепловой промышленной стерилизации перевязочных материалов санитарно-гигиенической нормой является приемка изделий по стерильности всех шести изделий в первичном отборе или всех 12 изделий во вторичном отборе проб для теста на стерильность [1]. Если все изделия первичного отбора проб окажутся стерильными, то партия изделий принимается со стерильностью изделий $СИ < 8,5 \times 10^{-3}$. Если в первичном отборе появилось одно нестерильное изделие, то эта партия еще не отбраковывается. Тест на стерильность проходят пробы вторичного отбора. Если все 12 проб вторичного отбора оказываются стерильными, то партия изделий принимается со стерильностью изделий $СИ < 4,2 \times 10^{-3}$. Для того чтобы перевязочные материалы гарантированно прошли микробиологическую приемку, следует задать в явном виде норматив стерильности изделий 1×10^{-3} .

При радиационной стерилизации того же перевязочного материала [1] и всех других видов стерильных изделий [2] санитарно-гигиенической нормой является приемка стерильных изделий по стерильности всех $n = 0,4 \times \sqrt{N}$ проб первичного отбора, при минимальном числе в три пробы и максимальном – в 40. Если партия изделий принимается по стерильности 40 проб для первичного отбора, то стерильность принятых изделий $СИ < 1,2 \times 10^{-3}$. Если партия изделий принята по результатам теста на стерильность 80 проб вторичного отбора, то стерильность принятых изделий $СИ < 6,4 \times 10^{-4}$. Чтобы не доводить приемку стерильных изделий по результатам теста на стерильность проб вторичного отбора, достаточно установить в явном виде норматив стерильности изделий 1×10^{-3} . Рекомендация для радиационной стерилизации большего числа проб для теста на стерильность, по сравнению с другими методами стерилизации, предопределяет более высокое качество радиационной стерилизации.

Таким образом, сегодня документами санитарно-эпидемиологического нормирования устанавливается приемка стерильных изделий со стерильностью

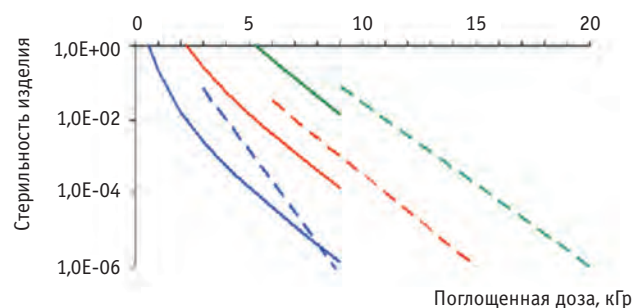


Рис. 1. Кинетика стерилизации естественной контаминации (сплошная линия) и кинетика стерилизации контаминации, выжившей после облучения верификационной дозой (пунктирная линия) для различной величины предстерилизационной контаминации. Синий цвет линий для предстерилизационной контаминации 10 КОЕ, красный – для 1000 КОЕ, зеленый – для 10^5 КОЕ

изделия $1 \times 10^{-3} < СИ < 1 \times 10^{-2}$. Если допускается столь низкий норматив микробиологической безопасности изделий медицинского назначения, то при государственной регистрации изделий, по крайней мере, следует устанавливать единый норматив $СИ = 1 \times 10^{-3}$, не зависящий от метода стерилизации и размеров партии изделий.

Указанный норматив стерильности $СИ = 1 \times 10^{-3}$ можно проверить путем прямых микробиологических испытаний на стерильность всех 52 проб, отобранных для теста на стерильность. Однако это число изделий, возможно, является чрезмерным, чтобы применяться в эксперименте с возрастающей дозой. Для уменьшения числа проб метод 2А рекомендует сначала определить верификационное воздействие и радиационную стойкость контаминации, пережившей верификационное воздействие, а затем по этим данным рассчитать стерилизующее воздействие.

Как уже отмечалось, перед стерилизацией все изделия, хотя и в небольших количествах, контаминированы микроорганизмами. В [5] рекомендуется не стерилизовать изделия, если их предстерилизационная контаминация более 1000 КОЕ. На рис. 1 сплошными линиями разного цвета для трех значений естественной предстерилизационной контаминации с приведенным в табл. 1 распределением микроорганизмов по радиорезистентности представлены рассчитанные по формуле (1) зависимости стерильности изделий от дозы облучения. Зависимости приведены в диапазоне доз, уменьшающих естественную предстерилизационную контаминацию изделий менее чем в 10^7 раз. Дозы 10 кГр едва хватает, чтобы достичь верификационной стерильности изделий с $ПК = 10^5$ КОЕ, и эта предстерилизационная контаминация может служить максимальной оценкой контаминации, для которой допустимо использование приведенного в табл. 2 распределения для расчета верификационного воздействия.

Таблица 3

Число нестерильных изделий в выборке при облучении возрастающей дозой

Доза облучения, кГр	Предстерилизационная контаминация изделий, КОЕ								
	10	32	100	316	1 000	3 160	10 000	31 600	100 000
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20
2	6	13	19	20	20	20	20	20	20
3	1	3	8	16	20	20	20	20	20
4	0	0	2	6	13	20	20	20	20
5	0	0	0	2	5	12	19	20	20
6	0	0	0	0	2	5	11	18	20
7	0	0	0	0	0	2	5	11	18
8	0	0	0	0	0	0	2	5	11
9	0	0	0	0	0	0	0	2	5
10	0	0	0	0	0	0	0	0	2
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Кинетика стерилизации каждого типа микроорганизмов под действием излучений носит экспоненциальный характер. С увеличением дозы облучения выравниваются доли микроорганизмов различной радиорезистентности, а среднее значение D_{10} смещается к большим значениям D_{10} . Микроорганизмы изделий с $ПК = 10$ КОЕ, пережившие облучение верификационной дозой, характеризуются средним значением $D_{10} = 1,2$ кГр; микроорганизмы изделий с $ПК = 1000$ КОЕ – $D_{10} = 2$ кГр; микроорганизмы изделий с $ПК = 10^5$ КОЕ – $D_{10} = 2,2$ кГр. На рис. 1 это изменение среднего значения D_{10} хорошо видно как уменьшение наклона сплошных линий при верификационной дозе облучения с увеличением величины предстерилизационной контаминации.

В табл. 3 для различной контаминации изделий приведены результаты расчета по формуле (2) ожидаемого числа нестерильных изделий в выборке из 20 изделий по известной из формулы (1) СИ. Приращение возрастающей дозы равно 1 кГр.

В соответствии с (2), верификационная стерильность изделий $СИ_v = 1 \times 10^{-2}$ для данных табл. 3 обеспечивается при наличии трех нестерильных изделий в выборке из 20 изделий. Согласно методу 2А, верификационное воздействие по табл. 3 определяется как минимальная доза (первая в ряду возрастающих доз при фиксированном значении предстерилизационной контаминации), при которой все изделия в выборке из 20 изделий стерильны. Определенная таким образом верификационная доза определяется с запасом и гарантирует как экспериментальное подтверждение достижения верификационной СИ на большом числе изделий с естественной предстерилизационной контаминацией, так и выполнение требований действующих санитарно-гигиенических нор-

мативов к СИ [1–3], установленных в виде требования стерильности всех изделий в выборке, включающей до 20 изделий. Верификационная доза в 7 кГр обеспечивает подтверждение достижения верификационной СИ с естественной предстерилизационной контаминацией до 1000 КОЕ.

Для того чтобы воспользоваться формулой (4) для определения по табл. 3 среднего значения D_{10} , приращение возрастающего воздействия следует выбирать так, чтобы получить два измерения доли нестерильных изделий, отличной от нуля и единицы. Для предстерилизационной контаминации изделий 1000 КОЕ два измерения рекомендуется провести при выборе приращения дозы в 2 кГр, как и в методе 2А.

Как было показано выше, для микробиологического подтверждения верификационной дозы достаточно обеспечить стерильность пяти изделий в выборке. Однако, как видно из данных табл. 3, с уменьшением числа изделий в выборке уменьшается диапазон доз, в котором происходит измерение доли нестерильных изделий, отличной от нуля и единицы. По-видимому, в реальном эксперименте с возрастающим воздействием для изделий с предстерилизационной контаминацией до 1000 КОЕ следует использовать 20 проб, а для изделий с предстерилизационной контаминацией более 1000 КОЕ можно использовать десять проб в выборке.

На рис. 2 представлены зависимости верификационной дозы и стерилизующих доз, обеспечивающих стерильность изделий 1×10^{-3} и 1×10^{-6} , от предстерилизационной контаминации изделий. Точками того же цвета нанесены значения характеристик, рассчитанные по данным табл. 3 с использованием формул (4) и (5).

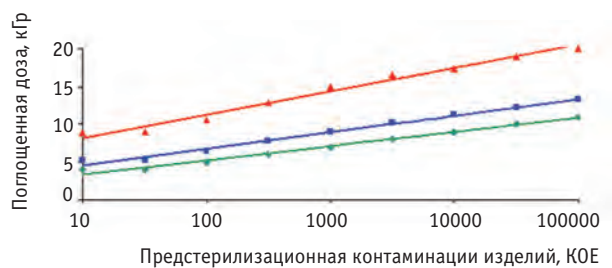


Рис. 2. Зависимость верификационной (зеленая линия) и стерилизующих доз, обеспечивающих стерильность изделий 1×10^{-3} (синяя линия) и 1×10^{-6} (красная линия), от предстерилизационной контаминации изделий. Точками представлены расчетные данные

Стерилизующие дозы, приведенные на рис. 2, обеспечивают установленную стерильность для изделий при подтверждении достаточности верификационной дозы. Так, для изделий с предстерилизационной контаминацией до 1000 КОЕ должна быть проверена верификационная доза 7 кГр. Если после облучения верификационной дозой подтверждается верификационная стерильность изделий, то дозы облучения 9 кГр будет достаточно, чтобы обеспечить $СИ = 1 \times 10^{-3}$, а дозы 15 кГр – чтобы обеспечить $СИ = 1 \times 10^{-6}$.

Для изделий [5], производство которых отвечает санитарно-гигиеническим требованиям ($ПК < 1000$ КОЕ), также необходимо проверить верификационное воздействие в 7 кГр. Если после облучения верификационной дозой подтверждается верификационная СИ, то дозы облучения 9 кГр будет достаточно, чтобы обеспечить приемку стерильных изделий в соответствии с санитарно-гигиеническими требованиями к качеству стерилизации [1–3].

Для изделий с предстерилизационной контаминацией до 10^5 КОЕ необходимо проверить верификационное воздействие в 11 кГр. Если после облучения верификационной дозой подтверждается верификационная СИ, то дозы облучения 13,2 кГр будет достаточно, чтобы обеспечить приемку стерильных изделий в соответствии с санитарно-гигиеническими требованиями к качеству стерилизации [1–3]. Используемая сегодня для этих же целей доза стерилизации в 15 кГр или для надежности завышена, или объясняется тем, что на стерилизацию поставляются изделия с предстерилизационной контаминацией выше 10^5 КОЕ.

Дозы облучения 15 кГр для изделий с предстерилизационной контаминацией до 1000 КОЕ или подтвержденным верификационным воздействием в 7 кГр вполне достаточно, чтобы обеспечить стерильность этих изделий $СИ = 1 \times 10^{-6}$. Изделия с предстерилизационной контаминацией до 10^5 КОЕ или с

подтвержденным верификационным воздействием 11 кГр необходимо облучать стерилизующей дозой 20 кГр, чтобы обеспечить их стерильность 1×10^{-6} .

Качество радиационной стерилизации выпускаемых сегодня стерильных изделий медицинского назначения отвечает действующим санитарно-гигиеническим требованиям, поскольку это подтверждается их прямой микробиологической приемкой. В результате многолетней отечественной практики определилось, что при производстве стерильных изделий доза облучения 15 кГр обеспечивает выполнение установленных в технических условиях на изделие санитарно-гигиенических требований к качеству радиационной стерилизации для всех изделий, поставляемых на стерилизацию. Таким образом, при стерилизующей дозе 15 кГр стерильность выпускаемых изделий заведомо меньше 1×10^{-3} , а при предстерилизационной контаминации изделий менее 1000 КОЕ стерильность выпускаемых изделий менее 1×10^{-6} .

На рис. 1 пунктирные линии разного цвета соединяют рассчитанные по формуле (5) значения верификационной и стерилизующих доз для трех значений предстерилизационной контаминации. Видно, что пунктирные линии не являются продолжением сплошных линий, полученных из соотношения (1), хотя имеют одинаковое среднее значение D_{10} при стерильности изделий $СИ_{\text{в}} = 1 \times 10^{-2}$. Сдвиг по дозе пунктирной линии относительно сплошной обусловлен превышением верификационного воздействия, обеспечивающего стерильность всех изделий в выборке, над воздействием, при котором три изделия в выборке нестерильные. Видно, что сплошные линии несколько искривлены из-за увеличивающейся средней радиорезистентности естественной контаминации, пережившей облучение, поэтому сдвиг по дозе должен быть достаточным, чтобы пунктирная и сплошная линии не пересеклись до стерилизующей дозы. Однако для изделий с предстерилизационной контаминацией 10 КОЕ сплошная и пунктирная линии пересекаются выше стерильности изделий 1×10^{-6} . Вероятно, при единичной предстерилизационной контаминации сделанного запаса по верификационному воздействию оказывается недостаточно. По-видимому, $ПК = 10$ КОЕ может служить оценкой минимальной предстерилизационной контаминации, для которой применимо определение верификационного воздействия в эксперименте при возрастающей дозе с шагом 1 кГр.

Из приведенного анализа видно, что определение СИ – это измерение качества всего процесса стерилизации, которое обеспечивается: контролем величины и радиорезистентности предстерилизационной контаминации изделий; аттестацией измерений по-

глошенной дозы; соблюдением методических рекомендаций настоящей работы при выборе шага экспериментального исследования возрастающего воздействия и числа проб в выборке для теста на стерильность. Результаты приведенного анализа могут прямо использоваться отечественными изготовителями стерильных изделий при утверждении ими стерилизующей дозы для своих изделий.

Выводы

1. Качество стерилизации является нормируемым параметром технологии стерилизации. Изделия признаются стерильными, если они удовлетворяют установленным требованиям к качеству стерилизации. Стерилизующим является минимальное воздействие, обеспечивающее установленное качество стерилизации.

2. Верификационное воздействие следует определять путем анализа радиорезистентности естественной микрофлоры, контаминирующей изделия, методом оценки изменения нестерильной доли в выборке в эксперименте с возрастающим воздействием. Стерилизующее воздействие, обеспечивающее стерильность изделия 1×10^{-3} и меньше, без экспериментального подтверждения верификационного воздействия недействительно.

3. Для изделий медицинского назначения с естественной предстерилизационной контаминацией, не превышающей 1000 КОЕ, верификационная доза составляет 7 кГр.

4. Для изделий медицинского назначения с подтвержденной верификационной дозой 7 кГр стерилизующая доза 9 кГр обеспечивает выполнение требований действующих санитарно-гигиенических нормативов к стерильности изделий, установленных в виде требования стерильности всех изделий в выборке.

5. Для изделий медицинского назначения с подтвержденной верификационной дозой 7 кГр стерилизующая доза 15 кГр обеспечивает стерильность 1×10^{-6} , установленную национальным стандартом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Контроль стерильности перевязочных материалов. РД 64-051-87.
2. Методические указания по контролю стерильности медицинских изделий, стерилизуемых радиационным способом. Приложение к Приказу МЗ СССР № 964/410 от 17.09.79.
3. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения. МЗ России. МУ №

287-113 от 30.12.98.

4. ГОСТ Р ЕН 556-1-2009. Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации.
5. Сборник нормативно-методических документов, регламентирующих радиационную стерилизацию медицинских материалов и изделий. Москва, Секретариат СЭВ, 1980, 87 с.
6. ГОСТ Р ИСО 11737-1-2000. Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции.
7. Бочкарёв В.В., Павлов Е.П. Радиационная стерилизация продукции медицинского назначения в СССР. // Изотопы в СССР, 1988, Вып. 73, С. 28-34.
8. Калашников В.В., Молин А.А., Павлов Е.П. и соавт. Эффективность радиационной инактивации медицинской продукции на ряде вновь введенных в строй предприятиях в период 2000-2007 гг. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, 56, № 6, С. 65-67.
9. Леви М.И., Сучков Ю.Г., Бессонов В.Я. и соавт. Значение биологических индикаторов для оценки эффективности стерилизации. // Дезинфекционное дело, 1998, № 4, С. 25-29.
10. ГОСТ 11.005-74. Правила определения оценок и доверительных границ для параметров экспоненциального распределения и распределения Пуассона.
11. ГОСТ Р ИСО 11137-1-2008. Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий.
12. ГОСТ Р ИСО 11137-2-2009. Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы.
13. ГОСТ Р ИСО 11737-2-2003. Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации.

Поступила: 26.07.2011

Принята к публикации: 09.11.2011

Д.В. Иванов¹, Е.А. Шишкина², В.В. Устинов¹

ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕДУРЫ АНАЛИЗА СПЕКТРОВ НА ТОЧНОСТЬ ЭПР-ДОЗИМЕТРИИ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ

D.V. Ivanov¹, E.A. Shishkina², V.V. Ustinov¹

Influence of the Spectrum Analysis Procedure on the Accuracy of the Tooth Enamel ESR-Dosimetry

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить точность определения положения радиационного сигнала в процедуре деконволюции для восстановления его амплитуды при ЭПР-дозиметрии зубной эмали.

Материал и методы: Измерены 52 образца эмали зубов. Приготовление эмали велось химическим способом. ЭПР-спектры регистрировались с помощью спектрометра ERS-231, было получено 160 ЭПР-спектров. Обработка спектров велась методом компьютерной деконволюции (обратной интегральной свертки). Спектры остаточных шумов получались поточечным вычитанием подогнанного спектра из спектра ЭПР. С использованием спектров шума и модели радиационного сигнала был проведен статистический эксперимент, воспроизводящий процедуру обработки спектра: 1) с одним подгоночным параметром — амплитудой радиационного сигнала при его фиксированном положении на спектральной развертке; 2) с двумя подгоночными параметрами — амплитудой и положением линии.

Результаты: Линейность зависимости восстановленной в численном эксперименте амплитуды от ее истинного значения в обоих методах обработки наблюдается для величин, превышающих тройное стандартное отклонение распределения амплитуд спектрального шума (3σ). Ниже этого значения наблюдается отклонение от линейности полученных оценок амплитуд. Однако в первой методике линейность в пределах ошибки сохраняется при значениях имитируемой амплитуды выше σ . Таким образом, при измерении сигналов с интенсивностью, сравнимой с амплитудой шума, ошибка определения положения линии вносит существенный вклад в точность результата. В первой методике минимальная граница возможностей восстановления амплитуды радиационного сигнала равна 1σ , а во второй — 95-й процентили спектрального шума (1.64σ). Отказываясь по тем или иным причинам от использования реперных сигналов во второй методике, экспериментаторы жертвуют возможностью проводить измерения в области низких амплитуд (от 1σ до 1.64σ). Соответственно, область точных измерений амплитуд смещается с 1.64σ до 3σ .

Ключевые слова: зубная эмаль, ЭПР, ретроспективная дозиметрия

ABSTRACT

Purpose: To estimate the influence of the error in the shift of ESR parameter evaluation on the uncertainty of amplitude reconstruction.

Material and methods: 52 tooth enamel samples were measured. The enamel samples were prepared by chemical treatment. The ESR spectra were recorded by ERS-231 spectrometer. The number of ESR spectra was 160. The spectra were processed by computer deconvolution. Residual noise spectra were obtained by point-to-point subtraction of simulated spectra from experimental one. The statistic experiment of spectrum processing simulation was conducted using residual noise spectra and model of radiation induced signal. Two variants of experiment were done: the first with one fitting parameter — amplitude of radiation induced signal, and second one with two parameters of amplitude and position of signal.

Results: In both cases, the dependence of numerically reconstructed experimental amplitude versus its true value is linear for amplitudes above 3σ (where σ is a standard deviation of the noise). Below this value, the deviation from linearity is observed. However, in the first case, the dependence linearity within the error range persists for amplitude values above σ . Thus, when measuring signals with intensity comparable to the noise amplitude, the error in line position determination contributes significantly to the accuracy of the amplitude measurement results. In the first case, the minimum value of reconstructing amplitude of radiation signal is equal to 1σ , while in second case it is equal to 95th percentile of the spectral noise (1.64σ). Second case is a variant of the physical experiment in which the spectrum is recorded without the use of reference signals allowing the accurate scaling of the magnetic field sweep and, accordingly, to determine the position of radiation-induced signal. If the reference signals are refused for some reason, the results do not give the opportunity of measuring at low amplitudes (from 1σ to 1.64σ). Accordingly, the area of accurate amplitude measurement in second case moves from 1.64σ up to 3σ .

Key words: tooth enamel, ESR, retrospective dosimetry

Введение

Радиационная дозиметрия — необходимая компонента комплексных эпидемиологических исследований, проводимых совместно медиками и физиками для исследования влияния радиации на здоровье людей, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, и на риск развития у них онкологических заболеваний. ЭПР-дозиметрия по зубной эмали яв-

ляется одним из немногих методов, способных даже по прошествии длительного времени восстановить дозу ионизирующего излучения, накопленную человеком за время жизни. В настоящее время этот метод получил широкое распространение в ретроспективной дозиметрии [1]. В минеральной компоненте эмали зубов (гидроксиапатите) под действием ионизирующего излучения образуются стабильные свобод-

¹ Институт физики металлов УрО РАН, Екатеринбург.
E-mail: deniv@imp.uran.ru

² Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск. E-mail: lena@urcrm.chel.su

¹ Institute of Metal Physics, Ural Division of RAS, Yekaterinburg, Russia. E-mail: deniv@imp.uran.ru

² Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia. E-mail: lena@urcrm.chel.su

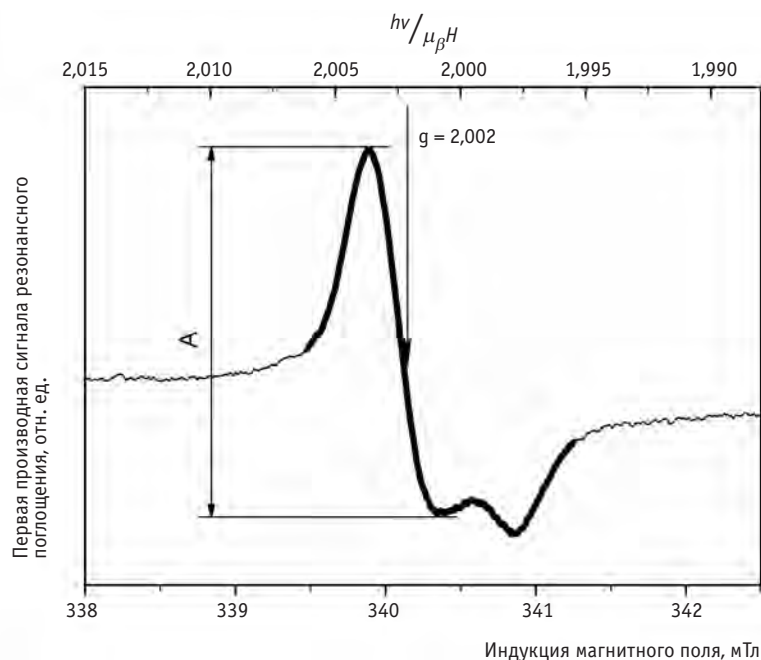


Рис. 1. Пример ЭПР-спектра зубной эмали, облученной дозой 10 Гр. На верхней оси абсцисс величины индукции магнитного поля H пересчитаны к единицам, по размерности соответствующим гиромангнитному отношению (g -фактор). Жирным выделен пик резонансного поглощения, соответствующий радикалам CO_2^- с g -фактором 2,002. A – амплитуда радиационного отклика

ные радикалы CO_2^- . Метод ЭПР-дозиметрии основан на измерении парамагнитного резонансного отклика, пропорционального количеству накопленных радикалов, и, следовательно, отражающего поглощенную дозу ионизирующего излучения [2]. На рис. 1 показан пример ЭПР-спектра от радикалов, индуцированных дозой гамма-облучения в 10 Гр. Амплитуда радиационного сигнала (расстояние между максимумом и минимумом A , как показано на рис. 1) зависит от поглощенной дозы ионизирующего излучения.

Обычно дозиметрические оценки базируются на линейном приближении зависимости амплитуды ЭПР-сигнала от поглощенной дозы [3]. При увеличении накопленной дозы эффекта насыщения ЭПР-отклика не наблюдается (по крайней мере, до 300 Гр) [4]. Однако в некоторых публикациях о методе ЭПР-дозиметрии на зубной эмали сообщается о нелинейности ЭПР-отклика в области низких доз [5]. Нет очевидной физической причины для нелинейной зависимости накопления радикалов под действием ионизирующего излучения. Однако нелинейность ЭПР-отклика может быть связана с процедурой анализа спектров. Слабый радиационно-индуцированный сигнал частично маскируется спектральными шумами, что может приводить к ошибкам его интерпретации.

Аппаратурный шум — неизбежный компонент спектрометрии. На вид спектра также существенно влияют органические включения, входящие в состав зубной эмали и полностью не отделяемые от кристаллической фракции даже после химической обработки [6]. Кроме того, в составе биологического гидроксиапатита присутствуют различные микроприме-

си, включая ионы металлов [2]. Поэтому ЭПР-спектр является суперпозицией сигналов радикалов радиационной и органической природы, а также множества нерадиационных сигналов, которые представляют собой спектральный шум.

Для выделения радиационной компоненты различные исследовательские группы используют различные алгоритмы обработки спектров [7–10]. Для автоматизации рутинных измерений наиболее часто используются различные модификации процедуры деконволюции, т.е. обратной интегральной свертки [8, 10]. Иными словами, решается обратная задача восстановления радиационно-индуцированного сигнала методом наилучшей подгонки к экспериментальному спектру линий, моделирующих компоненты спектра.

Существуют две модификации ЭПР-измерений, требующие различных подходов к процедуре обработки спектра. В первом способе регистрации ЭПР-спектра используется реперный сигнал Mn^{2+} , позволяющий точно откалибровать горизонтальную развертку спектра [11]. Второй способ вообще не предполагает использования реперов. В этом случае положение радиационного сигнала вдоль абсцисс определяется либо экспертно (“на глаз”), либо путем подгонки. Таким образом, модели подгоняемых сигналов могут иметь один либо два свободных параметра, а именно: амплитуду радиационного сигнала либо и амплитуду сигнала, и его положение.

Цель работы — оценить точность определения положения радиационного сигнала в процедуре деконволюции для восстановления его амплитуды при ЭПР-дозиметрии зубной эмали.

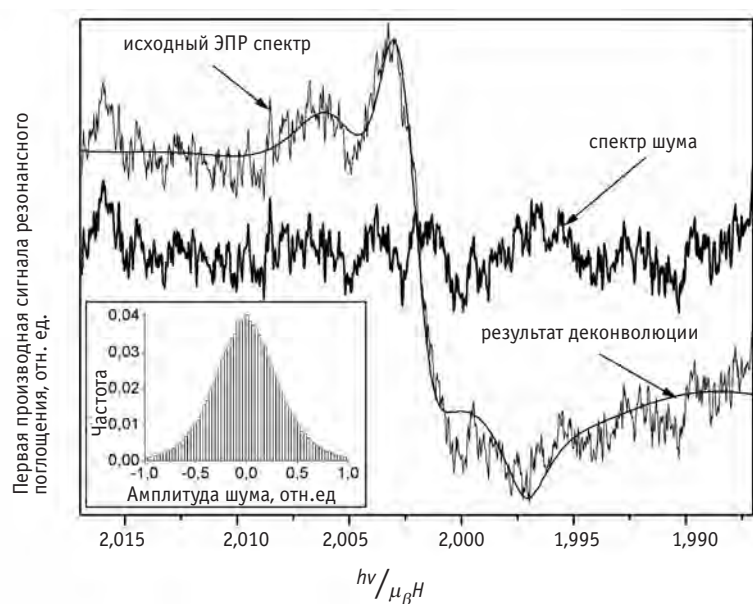


Рис. 2. Пример получения спектра остаточного шума из ЭПР-спектра. На врезке показано распределение амплитуд шума. Вложенный график демонстрирует распределение амплитуд спектрального шума, полученного на основе анализа 160-ти остаточных шумов

Для достижения этой цели был проведен статистический эксперимент, воспроизводящий анализ ЭПР-спектра при оценке радиационных сигналов различной интенсивности и g -фактора. Численный эксперимент методом Монте-Карло проводился на основе случайного варьирования реальных шумов (инструментального шума и сигналов примесей), измеренных в Институте физики металлов (ИФМ), накладываемых на модель исходного сигнала и затем восстанавливаемых с помощью процедуры деконволюции.

Материал и методы

Для создания модели шумов были измерены 52 образца эмали зубов. Донорами зубов являлись жители сельского населения Южного Урала. Зубы удалялись в стоматологических клиниках по медицинским показаниям. Зубная эмаль отделялась от дентина с помощью обработки ультразвуком в водном растворе NaOH концентрации 20 моль/л при температуре 60 °С. Масса одного образца зубной эмали составляла 100 ± 4 мг. Измерения ЭПР-спектров проводили с использованием стандартного спектрометра X-диапазона ERS-231 (производства ГДР), оснащенного цилиндрическим резонатором ZSX-18. Параметры записи спектра были следующие: развертка магнитного поля — 5 мТл, амплитуда модуляции магнитного поля — 0,45 мТл, мощность СВЧ — 13 мВт, время одного накопления — 69 с, количество накоплений спектра — 30. В результате трех повторных измерений каждого образца было получено 160 ЭПР-спектров.

Обработку ЭПР-спектров проводили методом компьютерной деконволюции с использованием программного обеспечения EPR-Dosimetry [8]. Для симуляции спектра использовался набор из двух гауссовых линий, имитирующих сигнал органических радикалов зубной эмали, и двух таблично заданных функций, являющихся результатом моделирования линии радиационно-индуцированного сигнала. В модели радиационного сигнала принимается, что спектр порошка, приготовленного из зубной эмали, может быть представлен как сумма ЭПР-спектров большого количества мелких монокристаллов гидроксиапатита, имеющих различную пространственную ориентацию относительно внешнего магнитного поля ЭПР-спектрометра [12]. Чтобы приблизить такое теоретическое описание сигнала к экспериментальным результатам, дополнительно добавлялась линия, соответствующая слабому изотропному сигналу от CO_2^- (гауссова линия; $g = 2,0006$, ширина 0,01 мТл). Параметры моделирования подробно описаны в статье [13].

Спектры остаточных шумов получались поточечным вычитанием восстановленного методом деконволюции спектра из первоначального спектра ЭПР (рис. 2). В результате было получено 160 спектров остаточных шумов. Распределение амплитуд шумов в остаточных спектрах близко к нормальному со средним значением 0,00 отн. ед и $\sigma = 0,36$ отн. ед. (что соответствует 112 мГр в единицах поглощенной дозы). 95-я процентиль распределения шумов равна 0,6 отн. ед. (184 мГр). Полученный набор остаточных шумов использовался в качестве модели спектрального шума.

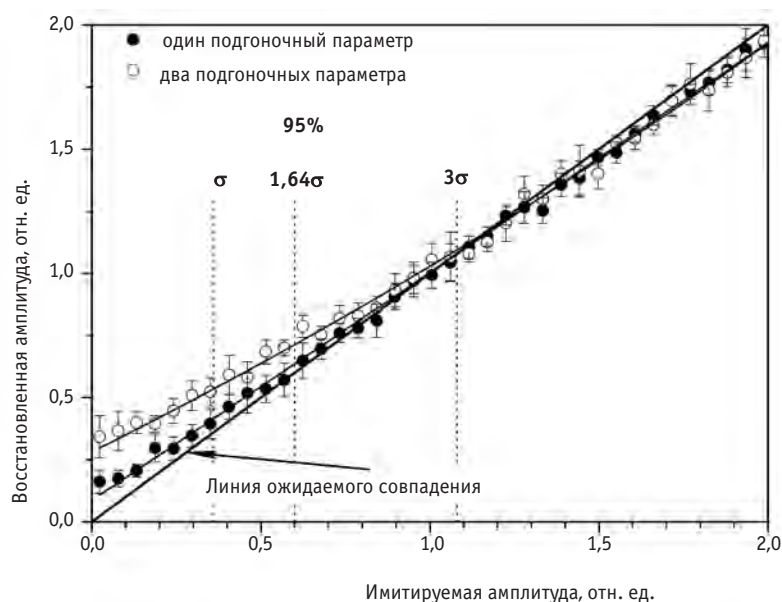


Рис. 3. Зависимость точности восстановления амплитуды при имитации дозиметрического эксперимента. Пунктиром показаны характеристики распределения спектральных шумов. Точки соответствуют усреднению результатов 50 повторных испытаний. «Усы» — стандартное отклонение

Для моделирования исходного сигнала в численном эксперименте использовалась линейная комбинация из четырех линий Гаусса и четырех линий Лоренца, полученная подгонкой к сигналу, соответствующему дозе 10 Гр. Его амплитуда варьировалась с шагом 0,01 отн. ед. в широком диапазоне значений, что имитировало радиационные сигналы, соответствующие дозам от нуля до сотен грей. Сигнал накладывался на спектр шума, случайно выбранный из 160 ранее полученных спектров. В первой серии численных экспериментов изменяемым параметром при подгонке была только амплитуда, а во втором варьировали как амплитуда, так и положение радиационного сигнала. Положение исходного сигнала выбиралось случайным образом в диапазоне, в котором варьирует эта величина в экспериментальных спектрах ИФМ ($\pm 0,008$ в единицах g-фактора).

Скомбинированный таким образом спектр обрабатывался в программном обеспечении EPR-Dosimetry. Программа в автоматическом режиме выбирала наиболее точное описание спектра по критерию минимума χ^2 . Для каждого значения амплитуды исходного спектра проводилось 50 розыгрышей, что соответствует имитации 50 повторных измерений.

Результаты и обсуждение

Было проведено два численных эксперимента, воспроизводящих следующие процедуры обработки спектра: 1) с одним подгоночным параметром — амплитудой радиационного сигнала при его фиксированном положении на спектральной развертке; 2) с

двумя подгоночными параметрами, когда положение линии также подгонялось в автоматическом режиме. Рис. 3 демонстрирует зависимость восстановленной амплитуды от имитируемой путем сложения модели исходного радиационного сигнала и спектрального шума. На рисунке также показана линия ожидаемого совпадения и параметры распределения спектрального шума (σ , 95%, 3σ). Из рисунка видно, что для обеих процедур обработки в области низких интенсивностей радиационного сигнала наблюдается отклонение от линейности полученных оценок амплитуд. При этом зависимость восстановленной амплитуды от имитируемой наилучшим образом описывается экспоненциальной функцией.

Однако в случае использования алгоритма с одним подгоночным параметром, при значениях имитируемой амплитуды свыше стандартного отклонения распределения амплитуд спектрального шума, экспоненциальная кривая не отличается (в пределах погрешности восстановления амплитуды при вариации шумов) от линии ожидаемого совпадения. Практически полное совпадение ожидаемой и наблюдаемой зависимостей наблюдается для исходных амплитуд, превышающих 95-ю процентиль распределения спектрального шума. Для второй методики наблюдаемая зависимость полностью совпадает с ожидаемой для амплитуд свыше 1 отн.ед., что соответствует трем стандартным отклонениям спектрального шума, однако детектируемый отклик можно считать линейным (в пределах погрешности восстановления амплитуды при вариации шумов) начиная с амплитуд, превышающих 95-ю процентиль спектрального шума. Ниже

этой амплитуды линейность нарушается и восстанавливаемые значения будут переоцененными.

Вторая методика представляет собой вариант физического эксперимента, когда запись спектра ведется без использования реперных сигналов, позволяющих точно шкалировать развертку магнитного поля и, соответственно, практически безошибочно определять g -фактор, соответствующий радиационно-индуцированному сигналу. Из-за технических ограничений некоторых ЭПР-спектрометров запись спектра с реперными линиями бывает затруднена, поскольку введение в резонатор дополнительного образца, содержащего Mn^{2+} , приводит к уменьшению его добротности и, следовательно, чувствительности [14]. Поэтому в практике рутинных ЭПР-дозиметрических измерений часто используется алгоритм с двумя подгоночными параметрами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение количества подгоночных параметров фактически приводит к увеличению критического уровня детектирования амплитуд, характеризующего нижнюю границу возможностей метода. Иными словами, критический уровень, начиная с которого мы можем зарегистрировать радиационный сигнал, с несмещенной оценкой, в первой методике соответствует стандартному отклонению распределения спектрального шума, а во второй — 95 % ($1,64\sigma$ для нормального распределения).

При низких значениях амплитуды радиационного сигнала процедура зачастую неспособна выделить радиационно-индуцированный сигнал из шума. В области же высоких амплитуд вероятность выбора неверного значения смещения линии становится ничтожной. Таким образом, при измерении сигналов с интенсивностью, сравнимой с амплитудой шума, ошибка определения положения линии вносит существенный вклад в точность результата измерения амплитуды. Отказываясь по тем или иным причинам от использования реперных сигналов, экспериментаторы жертвуют возможностью проводить измерения в области низких амплитуд (от σ до $1,64\sigma$). Соответственно, область точных измерений амплитуд смещается с $1,64\sigma$ до 3σ .

Необходимо отметить, что указанные выше значения пределов детектирования получены для конкретного набора спектров, использованных в данном анализе. В общем случае предел детектирования зависит от качества образцов эмали (в частности, от процедуры приготовления), свойств ЭПР-спектрометра, а также от процедуры обработки спектров. Так, в ИФМ оценки предела детектирования в зависимости от года измерения могут варьировать от 160 мГр до 480 мГр [15].

Выводы

Нелинейность ЭПР-отклика в эмали зубов на радиационное воздействие не связана с физикой процесса формирования дозы, а может приноситься математической процедурой обработки спектра.

Увеличение свободных параметров в подгоночной модели радиационного сигнала приводит к систематическому завышению восстанавливаемой амплитуды, причем величина систематической погрешности зависит от величины восстанавливаемой амплитуды.

Минимальная граница возможностей восстановления амплитуды радиационного сигнала определяется величиной стандартного отклонения спектрального шума. Однако при измерении низких доз методом ЭПР-дозиметрии без использования реперных линий эта граница смещается до величины 95-й процентили спектрального шума. Начиная с амплитуд порядка 3σ , изменения в процедуре анализа спектра практически не отражаются на результате реконструкции радиационного сигнала.

Благодарность — работа выполнена при поддержке Международного объединенного проекта ЕС 249675 (SOLO).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bhat M.* EPR tooth dosimetry as a tool for validation of retrospective doses: an end-user perspective. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2005, **62**, P. 155–161.
2. *Ikeya M.* New Application of Electron Spin Resonance — Dating, Dosimetry and Microscopy. — Singapore: World Scientific, 1993.
3. *Onori S., Aragno D., Fattibene P. et al.* ISS protocol for EPR tooth dosimetry. // *Radiat. Measurements*, 2000, **32**, No. 5, P. 787–792.
4. *Shishkina E.A., Shved V.A., Tolstykh E.I. et al.* Investigation of the tooth as a complex dosimeter: Formation of dose in tooth enamel. Chelyabinsk, Russia, and Salt Lake City, US: Urals Research Center for Radiation Medicine and University of Utah. Unscheduled report, June 2002.
5. *Chumak V., Sholom S., Pasalskaya L.* Application of high precision EPR dosimetry with teeth for reconstruction of doses to chernobyl populations. // *Radiat. Prot. Dosimetry*, 1999, **84**, No. 1–4, P. 515–520.
6. *Ivannikov A.I., Tikunov D.D., Skvortsov V.G. et al.* Elimination of the background signal in tooth enamel samples for EPR-dosimetry by means of physical-chemical treatment. // *Appl. Radiat. Isot.*, 2001, **55**, No. 5, P. 701–705.
7. *Pass B., Shames A.I.* Signal processing for radiation dosimetry using EPR in dental enamel: comparison of three methods. // *Radiat. Measurements*, 2000, **32**, No. 3, P. 163–167.

8. Koshta A.A., Wieser A., Ignatiev E.A. et al. New computer procedure for routine EPR-dosimetry on tooth enamel. Description and verification. // Appl. Radiat. Isot., 2000, **52**, No. 5, P. 1287–1290.
9. Dubovsky S., Kirillov V. Reconstruction of individual absorbed doses by tooth enamel on the base of non-linear simulation of their EPR-spectra. // Appl. Radiat. Isot., 2001, **54**, No. 5, P. 833–837.
10. Ivannikov A I., Sanin D., Nalapko M. et al. Dental enamel EPR dosimetry: comparative testing of the spectra processing methods for determination of radiation-induced signal amplitude. // Health Phys., 2010, **98**, P. 345–351.
11. Nagy V. Accuracy considerations in EPR dosimetry. // Appl. Radiat. Isot., 2000, **52**, No. 5, P. 1039–1050.
12. Moens P., De Volder P., Hoogewijs R. et al. Maximum-likelihood common-factor analysis as a powerful tool in decomposing multicomponent EPR powder spectra. // J. Magn. Reson., 1993, **101**, P. 1–15.
13. Zdravkova M., Wieser A., El-Faramawy N. et al. An *in vitro* L-band EPR study with whole human teeth in a surface coil resonator. // Radiat. Measurements, 2003, **37**, No. 4–5, P. 347–353.
14. Zhumadilov K., Ivannikov A., Skvortsov V. et al. Tooth enamel EPR dosimetry: optimization of EPR spectra recording parameters and effect of sample mass on spectral sensitivity. // J. Radiat. Res., 2005, **46**, No. 4, P. 435–442.
15. Иванов Д.В., Шишкина Е.А., Волчкова А.Ю., Тимофеев Ю.С. Изменение дозиметрических возможностей метода ЭПР на зубной эмали в процессе многолетней эксплуатации оборудования Института физики металлов. // АНРИ, 2011, **66**, No. 3, С. 65–71.

Поступила: 11.11.2011

Принята к публикации: 14.04.2012

Л.Я. Клеппер

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ОПУХОЛИ, СУММАРНОЙ И РАЗОВОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

L.Ia. Klepper

Modeling the Probability of Local Tumor Control by Radiotherapy Depending on Tumor Volume, Total and Single Dose of the Radiation

РЕФЕРАТ

Цель: Разработать метод, позволяющий описать зависимость вероятности локального излечения (ВЛИ) опухолевого заболевания от суммарной дозы, объема опухоли и разовой дозы облучения.

Материал и методы: Для решения поставленной задачи был использован разработанный нами метод расчета эквивалентных условий облучения (РЭУО), который позволяет приближенно описывать ВЛИ как функцию суммарной очаговой дозы (СОД) и объема опухоли при постоянной разовой дозе.

Результаты: Разработан обобщенный метод РЭУО для расчета ВЛИ опухолевого заболевания в зависимости от СОД, объема опухоли и разовой дозы. Метод основан на использовании функциональной или графической зависимости ВЛИ от СОД, построенной на основе систематизированной клинической информации для фиксированного значения объема опухоли и разовой дозы (эталонное распределение ВЛИ). Получены зависимости ВЛИ от СОД для различных объемов плоскоклеточного рака гортани и разовых доз.

Ключевые слова: *лучевая терапия, радиобиология, математическое моделирование*

ABSTRACT

Purpose: To develop a method for the description of dependence of probability of local control (PCT) of tumor disease from a total dose, volume of a tumor and a single dose.

Material and methods: To solve the task under the view, the method of calculation of equivalent conditions of irradiation (CECI) was developed to approximately describe PCT as a function of total tumor dose (TTD) and volume of a tumor at a constant single dose.

Results: Generalized CECI method for PCT calculation for tumor disease is developed depending on TTD, volume of a tumor, and a single dose. The method is based on the use of functional or graphic PCT dependence from TTD constructed on the basis of the systematized clinical information for the fixed value of volume of a tumor and a single dose (reference PCT distribution). Schedules of PCT dependence from TTD for various volumes of squamous cell larynx cancer and single doses are constructed.

Key words: *radiotherapy, radiobiology, mathematical modeling*

Введение

Проблема создания математических моделей (ММ) для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений (ВЛО) в нормальных органах и тканях и вероятностей локального излечения (ВЛИ) опухолевых заболеваний в зависимости от условий лучевой терапии (ЛТ) является одной из самых сложных и актуальных проблем современной радиологии.

Особенно остро в ЛТ стоит проблема выбора суммарной опухолевой дозы (СОД) и прогнозирования ВЛИ опухолевого заболевания. Заметим, что, по данным литературы, в настоящее время в ЛТ выбор необходимой терапевтической дозы в основном осуществляется на основе накопленного коллективного опыта ЛТ, субъективного опыта и интуиции лучевого терапевта. Нет четкого алгоритма даже для приближенного расчета ВЛИ опухолевого заболевания в зависимости от объема опухоли, СОД и разовой дозы, построенного на основе накопленного клинического

материала, который мог бы служить ориентиром при формировании плана ЛТ.

Для приближенного описания ВЛИ опухолевого заболевания как функции объема опухоли и СОД при фиксированной разовой дозе, нами был разработан метод расчета эквивалентных условий облучения (РЭУО) [1–4]. Метод РЭУО чрезвычайно удобен для практического применения в радиотерапевтической клинике. Для его реализации нет необходимости знать клеточную структуру опухоли, определять параметры линейно-квадратичной (LQ) функции для каждого типа опухолевых клеток и ее относительную долю в популяции опухолевых клеток. Нужно только построить на основе систематизированной клинической информации, соответствующей фиксированному объему опухолевой ткани и фиксированной разовой дозе, аналитическую или графическую зависимость ВЛИ от СОД (создать эталонное распределение ВЛИ от СОД).

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва.
E-mail: klepper@m9com.ru klepper@cemi.rssi.ru

Central Economic Mathematical Institute of RAS, Moscow, Russia.
E-mail: klepper@m9com.ru klepper@cemi.rssi.ru

Цель настоящей работы заключалась в создании обобщенного метода РЭУО для моделирования зависимости ВЛИ опухолевого заболевания от СОД, объема опухоли и разовой дозы на основе эталонного распределения ВЛИ и обобщенных радиобиологических параметров α и β LQ-функции для облучаемой опухоли.

Материал и методы

Математические модели для описания ВЛИ опухолевого заболевания в лучевой терапии. Графическая зависимость ВЛИ от дозы однородного облучения опухоли при фиксированном объеме и разовой дозе имеет логистический вид и может быть описана с помощью различных ММ. В работе будут рассмотрены только две из них: распределение вероятностей Вейбулла и распределения вероятностей Пуассона [5–7].

Распределение Вейбулла. Для описания ВЛИ опухоли $P(D)$, в зависимости от СОД $= D$, фиксированного объема облученной опухоли V с постоянной разовой дозой d может быть использована феноменологическая модель Вейбулла:

$$\begin{aligned} P(D) &= 1 - Q(D) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right], \\ Q(D) &= \exp\left[-\left(\frac{D}{A_1}\right)^{A_2}\right], \end{aligned} \quad (1)$$

где A_1, A_2 – параметры модели; $Q(D)$ – вероятность локального рецидива опухолевого заболевания. Формула (1) удобна тем, что она позволяет явно выразить опухолевую дозу, которая приводит к заданному значению ВЛИ:

$$D = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (2)$$

Распределение Пуассона. ВЛИ может быть описана с помощью распределения Пуассона как функция числа выживших после облучения опухолевых клеток и СОД:

$$P(D, N, d) = \exp(-N(D, d)) = \exp[-N_0 \times C(D, d)], \quad (3)$$

где $N(D, d) = N_0 C(D, d)$ – число выживших клеток после их облучения СОД $= D$ с разовой дозой d . В ММ Пуассона предполагается, что опухолевые клетки независимы и ВЛИ опухоли есть вероятность того, что все опухолевые клетки будут инактивированы. Свойства ММ Пуассона рассмотрены в работах [5–8]. График распределения вероятностей Пуассона представляет собой асимметричную выпукло-вогнутую кривую [8].

Описание относительного числа выживших клеток опухоли с помощью LQ-функции. Для описания относительного числа выживших опухолевых клеток можно воспользоваться LQ-функцией [9, 10]:

$$C(D, d) = \exp[-D(\alpha + \beta d)], \quad (4)$$

где α и β – параметры модели. Предполагается, что если опухоль состоит из L типов клеток, то выживаемость каждого типа клеток может быть описана LQ-функцией:

$$C_i(D, d) = \exp[-D(\alpha_i + \beta_i d)], \quad i = 1, \dots, L, \quad (5)$$

где α_i, β_i – параметры LQ-функции для i -го типа клеток; d – разовая доза облучения; D – СОД. Общее количество выживших клеток в опухоли будет описываться выражением:

$$N(D, d) = \prod_{i=1}^L \exp\{-N_i \exp[-D(\alpha_i + \beta_i d)]\}, \quad (6)$$

а ВЛИ может быть описано с помощью распределения Пуассона:

$$\begin{aligned} P(D, N_0, d) &= \prod_{i=1}^L P_i(D, V_i, d) = \\ &= \prod_{i=1}^L \exp\{-N_i \exp[-(\alpha_i + \beta_i d) D]\} = \\ &= \prod_{i=1}^L \exp\{-\rho V_i \exp[-(\alpha_i + \beta_i d) D]\} = P(D, V_0, d), \end{aligned} \quad (7)$$

где ρ – плотность опухолевых клеток. Мы будем предполагать, что она является постоянной величиной и не зависит от объема опухоли.

Метод расчета эквивалентных условий облучения (РЭУО) для определения ВЛИ опухоли как функции СОД и объема опухоли при постоянной разовой дозе. Пусть D – СОД, V – объем опухоли, d – разовая доза.

Определение. Множество условий облучения: (D, V, d_i) , $i = 1, \dots, K$ для одного и того же типа опухолевой ткани являются эквивалентными, если они приводят к одному и тому же значению ВЛИ.

Пусть опухоль состоит из L типов клеток и выживаемость каждого типа клеток описывается LQ-функцией (5). Предположим, что справедливы следующие предположения:

1. Пролиферативной активностью опухолевых клеток можно пренебречь.
2. При изменении общего числа опухолевых клеток (объема опухолевой ткани), число клеток i -го типа, $i = 1, \dots, L$ будет пропорционально общему числу клеток опухолевой ткани, т.е. $N_i = k_i N_0$, где k_i – относительное число клеток i -го типа в опухолевой ткани, N_0 – общее число опухолевых клеток в объеме $V_0 = \rho N_0$, ρ – плотность опухолевых клеток.

3. ВЛИ может быть описана с помощью распределения Пуассона (3):

$$\begin{aligned}
 P(D, V_0, d) &= \prod_{i=1}^L P_i(D, V_i) = \\
 &= \prod_{i=1}^L \exp\{-N_i \exp[-(\alpha_i + \beta_i d) D]\} = \\
 &= \prod_{i=1}^L \exp[-N_i \exp[-\gamma_i D]] = \\
 &= \prod_{i=1}^L \exp[-k_i N_0 \exp[-\gamma_i D]] = \\
 &= \exp\left[-\rho \sum_{i=1}^L V_i \exp(-\gamma_i D)\right], \quad (8)
 \end{aligned}$$

где $\sum_{i=1}^L k_i N_0 \rho = N_0 \rho \sum_{i=1}^L k_i = V_0$; ρ – плотность опухолевых клеток, одинаковая для всех типов клеток; d – разовая доза;

$k, i = 1, \dots, L$ – относительное число клеток i -го типа в популяции из N_0 клеток; $\sum_{i=1}^L k_i = 1$;

$\gamma_i = \alpha_i + \beta_i d$ – радиобиологический параметр для i -го типа клеток при их облучении с постоянной разовой дозой d .

4. Инактивация всех рассматриваемых типов опухолевых клеток удовлетворительно описывается LQ-функцией [9, 10].

При сделанных предположениях справедливо утверждение:

Пусть для фиксированного объема V_0 опухолевой ткани и фиксированной разовой дозы известна функция $P(D, V_0, d)$, описывающая ВЛИ в зависимости от суммарной дозы облучения СОД = D . Тогда, при сделанных предположениях, изменение объема опухолевой ткани в R раз, $V_1 = RV_0$, ($N_1 = RN_0$), приведет к ВЛИ, равной $P(D, V_1) = P(D, V_0)^R$ [1–4].

В силу сделанных предположений, увеличение объема опухоли в R раз приведет к пропорциональному увеличению всех L типов опухолевых клеток в R раз, т.е.:

$$\begin{aligned}
 P_i(D, V_1) &= P(D, RV_0) = \prod_{i=1}^L P_i(D, RV_i) = \\
 &= \prod_{i=1}^L \exp[-R \rho V_i \exp(-\gamma_i D)] = \\
 &= \exp\left[-R \sum_{i=1}^L N_i \exp(-\gamma_i D)\right] = \\
 &= \exp\left[-\sum_{i=1}^L N_i \exp(-\gamma_i D)\right]^R = P(D, V_0)^R, \quad (9)
 \end{aligned}$$

т.е. утверждение доказано.

Основная идея метода РЭУО заключается в приведении условий рассматриваемой задачи к эквивалентным условиям облучения заданного объема V_0 опухолевой ткани, для которой известно распределение ВЛИ. Это распределение ВЛИ как функцию дозы облучения D для фиксированного объема V_0 , $P(D, V_0)$, будем называть *эталонным*.

Метод РЭУО является приближенным. Очевидно, что чем ближе объем опухолевой ткани V к эталонному объему V_0 , тем точнее рассчитывается ВЛИ. Достоинство метода РЭУО заключается в том, что для его реализации нет необходимости знать радиобиологические свойства всех входящих в опухоль клеток и их относительные количества в объеме опухоли. Рассмотрим примеры планирования ЛТ опухолевого заболевания с использованием метода РЭУО.

Примеры. Пусть нам известен аналитический или графический вид эталонной функции $P(D, V_0)$. Можно выделить три основные задачи радиобиологического планирования лучевой терапии, которые могут быть решены с помощью метода РЭУО.

Задача 1. Определить методом РЭУО ВЛИ = P_1 , к которой приводят условия облучения (D_1, V_1) .

Решение. Находим: $R = V_1/V_0$.

$P_1(D_1, V_1) = P_0(D_1, V_0)^R$. Определяем величину $P_0(D_1, V_0)$, возводим ее в степень R , получаем $P_1(D_1, V_1)$.

Задача 2. Определить дозу D_1 , которая при облучении опухоли объема V_1 приводит к ВЛИ = P_1 .

Решение. Определяем $R = V_1/V_0$. Из ММ РЭУО имеем: $P_1(D_1, V_1) = P_0(D_1, V_0)^R$. Искомое значение D_1 определяется из уравнения: $P_0(D_1, V_0) = P_1^{1/R}$.

Задача 3. Определить объем опухоли V_1 , если при ее облучении дозой D_1 ВЛИ = P_1 .

Решение. Имеем: $R = V_1/V_0$. Из эквивалентности условий облучения следует: $P_1(D_1, V_1) = P_0(D_1, V_0)^R = P_0(D_1, V_0)^{V_1/V_0}$. Искомый объем определяется с помощью формулы:

$$V_1 = V_0 \frac{\ln(P_1)}{\ln[P_0(D_1, V_0)]}.$$

Аналогично решаются задачи радиобиологического планирования опухоли, если эталонная функция $P_0(D_1, V_0)$ задана в виде графика.

Ранее мы показали, что ММ Пуассона не позволяет корректно описывать ВЛИ в области малых значений доз [1, 4]. Поэтому возникает необходимость описывать зависимость ВЛИ от дозы с помощью других ММ или описывать их в виде графиков. В наших работах мы воспользовались ММ (1, 2) [5–7]. С ее помощью точнее описывается зависимость ВЛИ от СОД в области малых доз. Кроме того, как мы уже отмечали, ММ (1, 2) легко разрешается

относительно любого входящего в нее радиологического параметра. Это свойство оказывается чрезвычайно полезным для реализации метода РЭУО на практике.

В работах [11, 12] метод РЭУО был использован для определения ВЛИ переходно-клеточного рака мочевого пузыря в зависимости от дозы и объема опухоли. На основе клинических данных, систематизированных в Республиканском онкологическом диспансере г. Петрозаводска, были построены зависимости ВЛИ от дозы для относительных объемов опухоли (относительно объема мочевого пузыря) в 5 и 10 % (рис. 1). Приняв эталонный объем опухоли равным 5 %, с помощью модели РЭУО была построена зависимость ВЛИ от дозы для относительного объема опухоли 10 %. Анализ показал, что клинические и теоретические значения ВЛИ близки друг к другу (рис. 1) и что метод РЭУО может быть использован на практике.

Результаты и обсуждение

Обобщенный метод РЭУО. Пусть известно эталонное распределение ВЛИ от СОД для фиксированного значения объема опухоли V_0 и значения разовой дозы d_0 . Будем считать, что нам известны параметры α, β LQ-функции для виртуальных опухолевых клеток (т.е. не для каждого типа клеток в отдельности).

Мы показали, что определить методом РЭУО ВЛИ $= P_1(D_1, V_1, d_0)$ при $d_0 = \text{const}$ можно по формуле (8):

$$P_1(D_1, V_1, d_0) = P_0(D_1, V_0, d_0)^R = P_0(D_1, V_0, d_0)^{V_1/V_0}. \quad (10)$$

Будем предполагать, что объем опухоли определяется числом клоногенных опухолевых клеток и плотность опухолевых клеток не зависит от объема опухоли. Тогда:

$$N_1 = \rho V_1, N_0 = \rho V_0, R = V_1 / V_0 = N_1 / N_0. \quad (11)$$

Найдем обобщенное значение $RO = N_1(D_1, d_1) / N_0(D_1, d_0)$ с учетом объема опухоли и разовой дозы. Эталонное число выживших клоногенных клеток, рассчитанное с помощью LQ-функции при условиях облучения (N_0, D_1, d_0) , будет:

$$N_0(D_1, d_0) = N_0 \times \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)].$$

При условиях облучения (N_1, D_1, d_1) , число клоногенных клеток будет:

$$N_1(D_1, d_1) = N_1 \times \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)].$$

Поэтому с учетом (11) получаем:

$$\begin{aligned} RO &= \frac{N_1(D_1, d_1)}{N_0(D_1, d_0)} = \frac{N_1 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{N_0 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]} = \\ &= \frac{V_1 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{V_0 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]} \end{aligned}$$

ММ для определения ВЛИ обобщенным методом РЭУО принимает следующий вид:

$$\begin{aligned} P_1(D_1, V_1, d_1) &= P_0(D_1, V_0, d_0)^{RO} = \\ &= P_0(D_1, V_0, d_0)^{\frac{V_1 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{V_0 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]}} = \\ &= P_0(D_1, V_0, d_0)^{\frac{N_1 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{N_0 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]}} \end{aligned} \quad (12)$$

Очевидно, что при равных разовых дозах мы получаем формулу (8). Таким образом, мы показали, что для планирования ЛТ опухоли с помощью обобщенного метода РЭУО необходимо иметь эталонное распределение ВЛИ и обобщенные радиобиологические параметры опухолевых клеток α и β .

Анализ обобщенного метода РЭУО. Покажем, что из обобщенной ММ РЭУО можно получить интересное соотношение, связывающее между собой радиобиологические параметры. Пусть эталонное распределение и параметры LQ-функции заданы. Опреде-

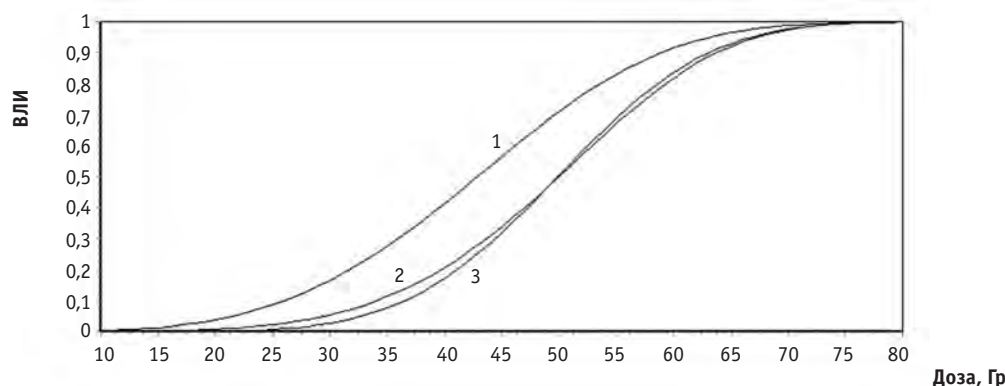


Рис. 1. ВЛИ переходно-клеточного рака мочевого пузыря в зависимости от дозы.

Кривая 1 соответствует относительному объему опухоли 5 %, кривые 2 и 3 — 10 %. Кривая 2 построена на основе систематизированных клинических данных, кривая 3 построена методом РЭУО с помощью эталонного распределения ВЛИ, соответствующего объему опухоли 5 %

литель $P_1(D_1, V_1, d_1)$ с помощью обобщенной ММ РЭУО можно по формуле (12):

$$P_1(D_1, V_1, d_1) = P_0(D_1, V_0, d_0) \frac{N_1 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{N_0 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]} = P_0(D_1, V_0, d_0)^{RO},$$

Логарифмируем ее и получаем:

$$RO = \frac{N_1 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{N_0 \exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]} = \frac{\ln[P(D_1, V_1, d_1)]}{\ln[P(D_1, V_0, d_0)]}, \tag{13}$$

$$\frac{\exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{\exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]} = RO / R, \text{ где } R = N_1 / N_0.$$

Обозначим: $B = \ln \left(\frac{\exp[-D_1(\alpha + \beta d_1)]}{\exp[-D_1(\alpha + \beta d_0)]} \right) = \ln(RO / R).$

Отсюда следует:

$$-D_1(\alpha + \beta d_1) + D_1(\alpha + \beta d_0) = \ln(RO/R) = B,$$

$$D_1\beta (d_0 - d_1) = B.$$

При $d_0 = d_1$, $B = 0$, $\ln(RO/R) = 0$, $RO/R = 1$, $RO = R$.

Если $d_0 \neq d_1$, тогда $\beta = \frac{B}{D_1(d_0 - d_1)} = \frac{\ln(RO/R)}{D_1(d_0 - d_1)}.$

Мы считаем величину β постоянной для рассматриваемой опухоли и для любых режимов фракционирования дозы. Поэтому для m клинических наблюдений должны выполняться ограничения:

$$\beta = \frac{B_i}{D_i(d_0 - d_i)} = \text{const}, i = 1, \dots, m. \tag{14}$$

Соотношение (14), которое следует из обобщенной ММ РЭУО, можно рассматривать как радиобиологическую константу, с помощью которой можно

Таблица 1

Частотные характеристики и соответствующие им средние значения дозы для объема 1 см³ плоскоклеточного рака гортани, полученные в [13, 14]

№	Среднее значение дозы в Гр	Частота резорбции опухоли
1	38,0	0,010
2	42,5	0,400
3*	47,5	1,000
4	52,5	0,666
5	57,5	0,500
6	62,5	0,833
7*	67,5	0,600
8	72,5	0,990

оценивать адекватность обобщенной ММ РЭУО на систематизированном клиническом материале.

Определение ВЛИ плоскоклеточного рака гортани.

На основе систематизированной клинической информации о ЛТ метастазов плоскоклеточного рака гортани ([13,14]) мы разработали ММ для описания ВЛИ опухоли в зависимости от СОД и ее объема при постоянной разовой дозе 2 Гр. Систематизированная клиническая информация была приведена к объему опухоли в 1 см³ и показана в табл. 1 [14–16]. Звездочкой отмечены частотные характеристики, которые были опущены как ненадежные (строки 3 и 7 табл. 1). На основе этой информации в результате решения экстремальной задачи были определены параметры ММ (1, 2), $A_1 = 56,058$; $A_2 = 10,113$.

Соответствующая ММ имеет следующий вид:

$$P(D) = 1 - \exp[-(D/56,058)^{10,113}]. \tag{15}$$

Попытка определить параметры ММ Пуассона

$$P(D) = \exp\{-N \exp[-D(\alpha + \beta d)]\} = \exp\{-N \exp(-\gamma D)\}$$

для описания данных, приведенных в табл. 1, методом наименьших квадратов закончилась неудачей. Мы получили $N = 1141,346$; $\gamma = -0,149 < 0$. Можно было бы свести определение параметров ММ к решению экстремальной задачи с дополнительными ограничениями на параметры, требующими, чтобы они были положительными, но мы решили пойти другим путем. Было решено определить параметры ММ Пуассона интерактивными методами, используя ММ (15). Из работы [17] следует, что параметры LQ-функции для описания выживаемости клеток плоскоклеточного рака могут быть взяты равными: $\alpha = 0,273$, $\beta = 0,045$. При постоянной разовой дозе 2 Гр выживаемость опухолевых клеток при их облучении дозой будет описываться LQ-функцией:

$$C(D) = \exp[-D(\alpha + \beta d)] = \exp(-\gamma D) = \exp(-0,363 D).$$

ММ Пуассона для описания ВЛИ плоскоклеточного рака принимает следующий вид:

$$P(D, N) = \exp[-N \times C(d)] = \exp[-N \times \exp(-0,363 D)] = \exp[-\rho V \times \exp(-0,363 D)], \tag{16}$$

где $N = \rho V$ – количество опухолевых клеток в объеме $V(\text{см}^3)$, ρ – плотность опухолевых клеток (число клеток/см³).

В ММ Пуассона предполагается, что опухолевые клетки независимы и ВЛИ опухоли есть вероятность того, что все опухолевые клетки будут инактивированы. Проведем настройку параметров ММ Пуассона (16) так, чтобы она давала значения ВЛИ, близкие к ММ (15) в области терапевтических значений доз. В качестве параметра настройки будем рассматривать число опухолевых клеток в 1 см³. На рис. 2 (кривая 1) показана зависимость ВЛИ от СОД $= D$, рассчитан-

ная с помощью ММ (15). Методом проб и ошибок мы подобрали точку настройки (точку-ориентир) модели (16): $D = 58$ Гр, $ВЛИ = 0,75$ ($P = 0,75$). Из (16) определяем значение N , при котором график функции (16) проходит через точку-ориентир (рис. 2, кривая 2). Нетрудно видеть, что, поскольку приведенный объем равен 1 см^3 , найденное значение N будет одновременно и искомой эффективной плотностью опухолевых клеток. Число опухолевых клеток оказалось равным $N = \rho = 0,4 \times 10^9$ клеток. Кривые 3 и 4 описывают зависимость ВЛИ от СОД для $N = 0,2 \times 10^9$ и $N = 0,7 \times 10^9$. Они были получены в процессе настройки ММ (16) и демонстрируют зависимость ВЛИ от N .

Величину N можно найти и другими методами, но опыт показал, что метод интерактивного подбора N лучше отвечает нашим целям. Кроме того, в зависимости от исходной клинической информации, приведенный объем опухоли можно выбирать таким образом, чтобы он был как можно ближе к рассматриваемым объемам опухоли, с которыми имеет дело лучевой терапевт. Зависимость ВЛИ от D по Пуассону для объема опухоли $V \text{ см}^3$ имеет следующий вид:

$$P(D, V) = \exp[-0,4 \times 10^9 \times V \exp(-0,363 D)]. \quad (17)$$

Анализ рис. 2 свидетельствует о том, что в области терапевтических значений дозы, $D > 55$ Гр ($ВЛИ > 55\%$), кривые 1 и 2 практически совпадают. Анализ также показывает, что ММ (15) приводит к

более плавному росту ВЛИ с ростом СОД по сравнению с ММ (16). Такой характер изменения ВЛИ, судя по литературным данным [18], более адекватен реальным зависимостям ВЛИ от СОД. Поскольку в ММ Пуассона предполагается полная независимость опухолевых клеток, это может свидетельствовать о том, что реальные опухолевые клетки не полностью независимы, но образуют слабо связанную между собой тканевую систему, которая разрушается под действием излучения.

На рис. 3 приводятся результаты определения с помощью модели (16) числа клоногенных клеток N в объеме 1 см^3 плоскоклеточного рака, когда точки-ориентиры изменяются от 20 до 75 Гр, а значения ВЛИ определяются с помощью ММ (15). Из рис. 3 видно, что число клоногенных клеток не является устойчивым и зависит от точки-ориентира (значения СОД). Оно растет с ростом СОД. При СОД = 20 Гр оно составляет $\sim 10^{4,4}$, а при СОД = 60 Гр — $\sim 10^{8,6}$ клеток. Затем с ростом СОД число клоногенных клеток начинает убывать. Мы полагаем, что этот эффект требует дальнейшего осмысления и разъяснения. Он также свидетельствует о том, почему ММ Пуассона не используется широко для описания ВЛИ опухоли в зависимости от СОД.

На рис. 4–9 приводятся кривые зависимости ВЛО от СОД, построенные с помощью обобщенного метода РЭУО для фиксированных значений объемов

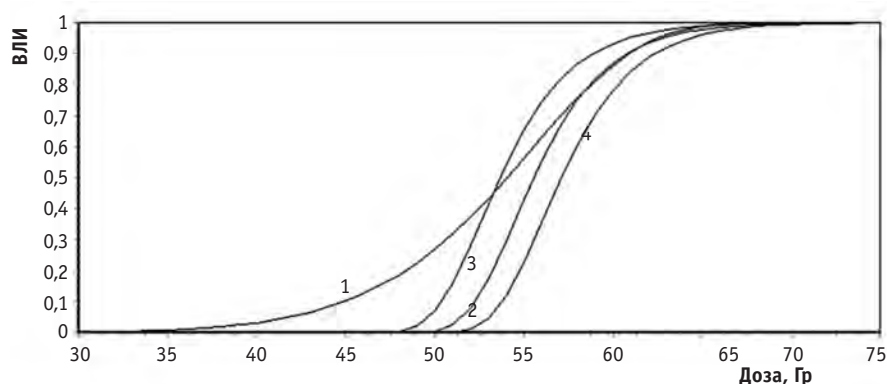


Рис. 2. Зависимость ВЛИ от СОД. Кривая 1 — ММ Вейбулла, кривая 2 — ММ Пуассона для $N = 0,4 \times 10^9$. Для СОД больше 55 Гр кривые 1 и 2 близки друг к другу. Кривые 3 и 4 соответствуют $N = 0,2 \times 10^9$ и $N = 0,6 \times 10^9$ соответственно и иллюстрируют процесс интерактивной настройки ММ (16)

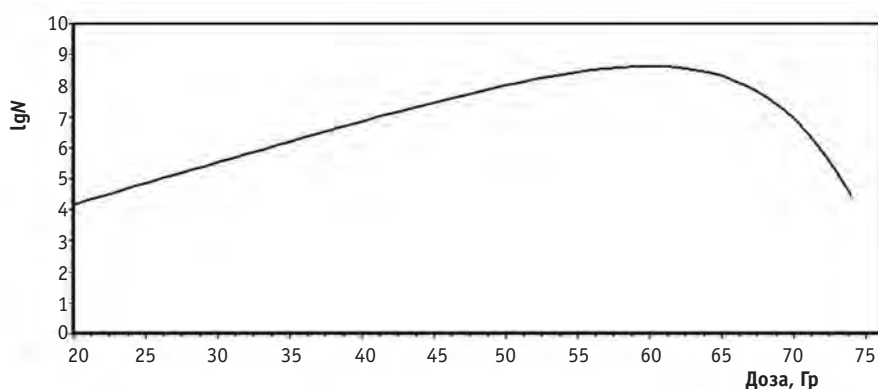


Рис. 3. Зависимость $\log_{10}(N)$ плоскоклеточного рака от СОД, построенная с помощью распределения Пуассона по значениям ВЛИ от СОД, полученных с помощью распределения Вейбулла (16). Параметр $\gamma = 0,363$ фиксирован

плоскоклеточного рака от 1 см^3 до 6 см^3 с шагом 1 см^3 . На каждом рисунке приводятся по семь графиков для фиксированных значений разовых доз от 2 до 5 Гр с шагом 0,5 Гр.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что, как и следовало ожидать, ВЛИ растет с уменьшением объема опухоли и с ростом разовой дозы. Анализ также показывает, что разовая доза довольно сильно влияет на значение ВЛИ. Для $V = 1 \text{ см}^3$ переход от разовой дозы 2 Гр к разовой дозе 2,5 Гр при СОД = 55 Гр увеличивает ВЛИ с 0,55 до 0,85, а при

СОД = 60 Гр – с 0,85 до 0,97. При разовой дозе 3 Гр и СОД = 55 Гр ВЛИ = 0,95, а при СОД = 60 Гр ВЛИ становится больше 0,99! С ростом объема опухоли значения ВЛИ уменьшаются. Для $V = 2 \text{ см}^3$ и СОД = 55 Гр переход от разовой дозы 2 к 2,5 Гр увеличивает ВЛИ с 0,3 до 0,7, а при СОД = 60 Гр – с 0,73 до 0,93. Естественно, что возможность применения разработанных планов ЛТ плоскоклеточного рака гортани должна соразмеряться с вероятностью возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях.

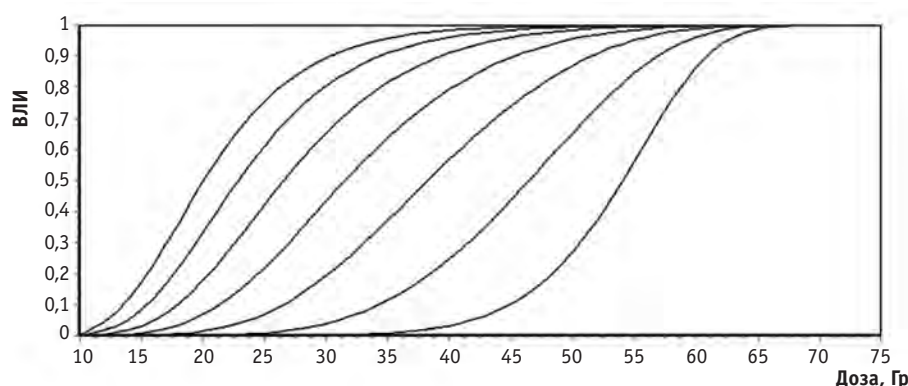


Рис. 4. ВЛИ эпидермоидного рака как функция СОД для объема 1 см^3 и разовых доз от 2 Гр до 5 Гр с шагом 0,5 Гр. Правый крайний график соответствует разовой дозе 2 Гр, левый крайний – 5 Гр

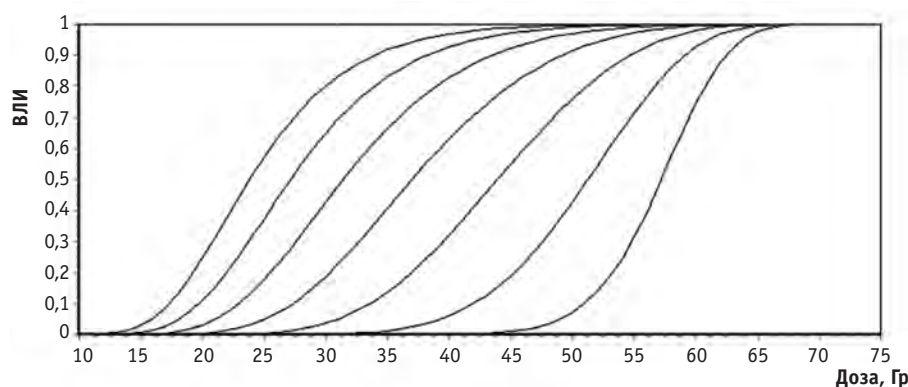


Рис. 5. ВЛИ эпидермоидного рака как функция СОД для объема 2 см^3 и разовых доз от 2 Гр до 5 Гр с шагом 0,5 Гр. Правый крайний график соответствует разовой дозе 2 Гр, левый крайний – 5 Гр

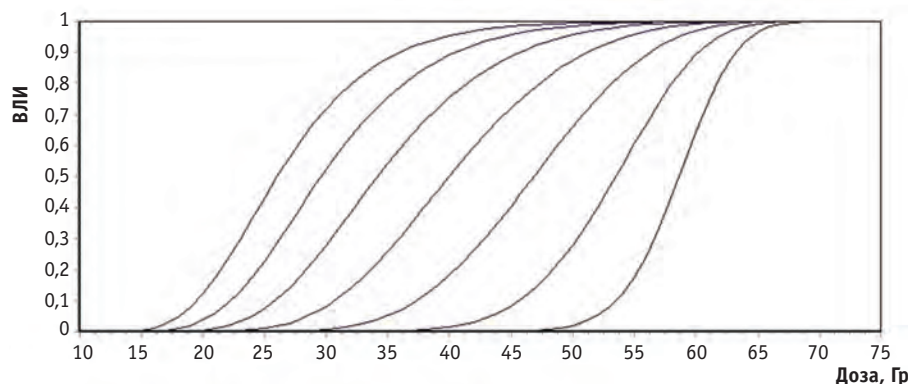


Рис. 6. ВЛИ эпидермоидного рака как функция СОД для объема 3 см^3 и разовых доз от 2 Гр до 5 Гр с шагом 0,5 Гр. Правый крайний график соответствует разовой дозе 2 Гр, левый крайний – 5 Гр

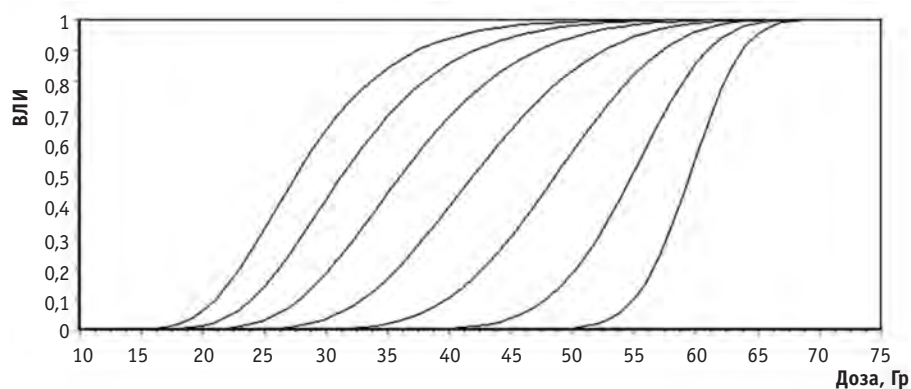


Рис. 7. ВЛИ эпидермоидного рака как функция СОД для объема 4 см^3 и разовых доз от 2 Гр до 5 Гр с шагом 0,5 Гр. Правый крайний график соответствует разовой дозе 2 Гр, левый крайний — 5 Гр

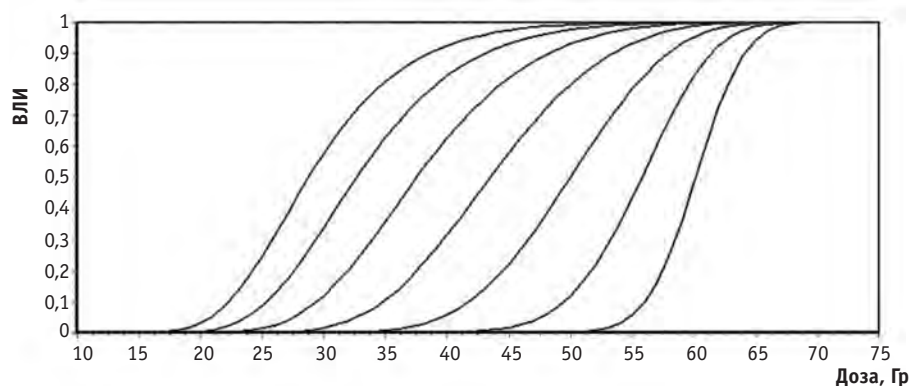


Рис. 8. ВЛИ эпидермоидного рака как функция СОД для объема 5 см^3 и разовых доз от 2 Гр до 5 Гр с шагом 0,5 Гр. Правый крайний график соответствует разовой дозе 2 Гр, левый крайний — 5 Гр

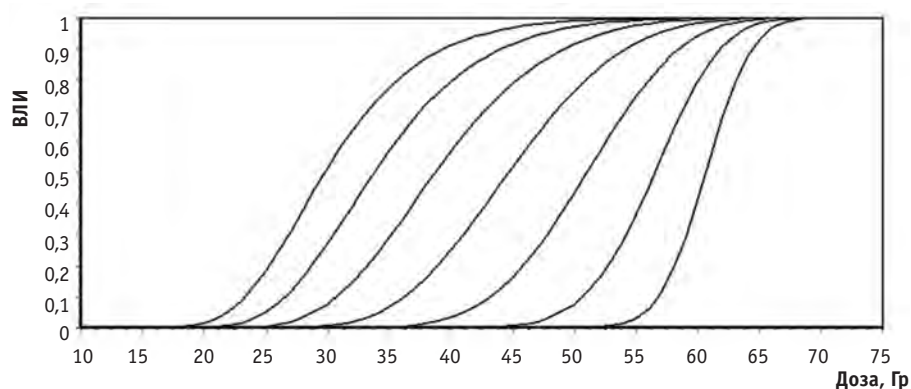


Рис. 9. ВЛИ эпидермоидного рака как функция СОД для объема 6 см^3 и разовых доз от 2 Гр до 5 Гр с шагом 0,5 Гр. Правый крайний график соответствует разовой дозе 2 Гр, левый крайний — 5 Гр

Заключение

Приведен достаточно полный графический материал (наряду с описанием ММ), описывающий зависимости ВЛИ от СОД для фиксированных значений объемов опухоли и разовых доз. Он позволит заинтересованным читателям сопоставить собственные клинические наблюдения с приведенными данными. Мы полагаем, что для установления адекватности обобщенной ММ РЭУО результатам лучевого лечения различных опухолевых заболеваний необходимы

дальнейшие изыскания. Вместе с тем, хочется надеяться, что результаты проделанной работы позволят радиологам получать ориентировочные данные, которые могут облегчить планирование ЛТ плоскоклеточного рака гортани. Их сопоставление с клиническими результатами ЛТ позволит оценить адекватность ММ и наметить пути ее совершенствования.

Автор статьи будет признателен читателям за критические замечания и пожелания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кленнер Л.Я. Метод расчета эквивалентной опухолевой дозы как функции объема облученной опухолевой ткани. // Мед. техника, 2001, № 4, С. 15–20.
2. Кленнер Л.Я. Приближенные методы расчета вероятности лучевого осложнения. 1. Метод ПРВЛО. 2. Метод РЭУО. // Мед. техника, 2001, № 6, С. 12–18.
3. Кленнер Л.Я., Климанов В.А. Вероятность резорбции очага опухолевого поражения как функция его объема и дозы облучения. // Мед. физика, 2002, № 1(14), С. 28–36.
4. Кленнер Л.Я. Расчет эквивалентных условий облучения (РЭУО) для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. // Мед. физика, 2008, № 4(40), С. 47–53.
5. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 215 с.
6. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
7. Кленнер Л.Я. Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, 42, № 1, С. 47–54.
8. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. — М.: Мир, 1972, 498 с.
9. Kellner A.M., Rossi H.H. RBE and the primary mechanism of radiation action. // Radiat. Res., 1971, 47, No. 1, P. 14–28.
10. Chadwick K.H., Leenhouts H.P. A molecular theory of cell survival. // Phys. Med. Biol., 1973, 18, No. 1, P. 78–86.
11. Кленнер Л.Я., Молчанова Е.В., Чернецкий В.И., Нильва С.Е. Применение метода расчета эквивалентных условий облучения (РЭУО) для описания вероятности резорбции переходно-клеточного рака мочевого пузыря. // Мед. физика, 2003, №3(19), С. 9–15.
12. Кленнер Л.Я., Молчанова Е.В., Нильва С.Е. Определение оптимальной дозы облучения при переходно-клеточном раке мочевого пузыря. // Мед. физика, 2004, №4(24), С. 11–20.
13. Павлов А.С., Стиоп Л.Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лучевое лечение. — М.: Медицина, 1986, 236 с.
14. Павлов А.С., Кленнер Л.Я., Стиоп Л.Д. и соавт. Вероятность резорбции метастазов плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема очага поражения и дозы облучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2001, 46, № 4, С. 67–74.
15. Кленнер Л.Я. Математические модели для описания вероятности локального излечения плоскоклеточного рака гортани в зависимости от объема опухоли и суммарной дозы. // Мед. физика, 2009, №4(44), С. 21–29.
16. Кленнер Л.Я. Использование метода расчета эквивалентных условий облучения для увеличения объема полезной клинической информации для расчета вероятности резорбции очага поражения в зависимости от его объема и суммарной очаговой дозы. // Мед. техника, 2004, № 5, С. 25–30.
17. Malaise E., Fetil B., Chavaudra N., Gichard M. Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological type: comparison of *in vitro* and *in vivo* data. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1986, 12, No. 4, P. 617–626.
18. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 1984, 317 с.

Поступила: 28.07.2011

Принята к публикации: 09.11.2011

**И.К. Беляев, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, П.Г. Нисимов,
И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко**

**РАДИОАКТИВНЫЙ ЦЕЗИЙ. СООБЩЕНИЕ 1.
МЕТАБОЛИЗМ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

**I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, P.G. Nisimov,
I.M. Parfenova, G.S. Tischenko**

Radioactive Caesium. Report 1. Metabolism and biological effect

РЕФЕРАТ

Цель: Систематизация литературных и собственных данных о метаболизме и биологическом действии радиоактивного цезия с позиций радиационной защиты организма.

Материал и методы: Проанализированы результаты исследований кинетики и биологического действия радиоактивного цезия. Проведен анализ причин как межвидовой, так и внутривидовой вариабельности параметров его обмена.

Результаты: Выполнен обзор физико-химических свойств, видовых и возрастных особенностей параметров метаболизма и биологического действия радиоактивного цезия.

Выводы: Радиоактивный цезий, поступая в организм и локализуясь преимущественно в мышечных тканях, в период установившегося динамического равновесия практически равномерно облучает органы и ткани. Рассмотрены общебиологические, видовые и возрастные особенности метаболизма радиоактивного цезия. Данные исследований кинетики обмена открывают возможность ускорить выведение радиоактивных изотопов цезия из организма человека в целях снижения поглощенных доз и минимизации биологических эффектов (лучевая болезнь, бластомогенные и другие формы отдаленных последствий). Вопросы ускорения выведения радиоактивного цезия из организма будут рассмотрены в сообщении 2.

Ключевые слова: цезий, радионуклиды, ионизирующее излучение, инкорпорация, метаболизм, биологическое действие

ABSTRACT

Purpose: The analysis of the problem of biological action of radioactive cesium is one of the main sources of radioactive pollution of the biosphere that forms the external dose and internal exposure of human radiation accidents.

Material and methods: The analysis of domestic and foreign literary sources and materials of own experimental studies on the toxicology of radioactive cesium was tried.

Results: The analytical review of data on physico-chemical properties, metabolism, toxicity and biological effects of radioactive cesium is submitted. Special attention was paid to species and age differences in metabolic parameters of the radionuclide.

Conclusions: Radioactive cesium is one of the main dose-forming radionuclides when the body irradiation of organs and tissues is nearly uniform. Radioactive cesium has a relatively high toxicity. The clinical course of sickness has many commonalities with radiation sickness induced by the external γ -irradiation. The impact of ^{137}Cs in the body can cause the development of blastomogenic effects and other forms of long-term effects. Inter-species differences in the concentration of ^{137}Cs in organs and tissues are found in case of chronic ingestion. Intra-species variability in metabolic rates of cesium is most pronounced in people. Systematization of data on biological effects of radioactive cesium can follow to the assessment of the problem of accelerated elimination of ^{137}Cs from the body of animals and humans (message 2).

Key words: cesium, radionuclide, ionizing radiation, incorporation, metabolism, biological effect

Наибольшую опасность в ряду радионуклидов, попадающих в окружающую среду при радиационных авариях на атомных электростанциях, представляют радиоактивные изотопы йода, цезия, стронция и плутония [1–6].

Основные источники загрязнения внешней среды радиоактивным цезием — испытания ядерного оружия и выбросы предприятий ядерной энергетики [7–9].

Согласно опубликованным данным, за период с 1944 по 1988 г. в мире (без учета СССР) произошло около 300 радиационных аварий, связанных с выбросом радионуклидов в окружающую среду. Количество радиоактивного цезия, выпавшего на территории СССР в результате аварии на Чернобыльской АЭС, составило 4×10^{16} Бк [9].

В свете происшедшего на Чернобыльской АЭС и на ядерных объектах Фукусимы, необходимость за-

щиты персонала и населения от возможного поражающего действия радиоактивного цезия очевидна.

Цезий (Caesium — от лат. «небесно-голубой» — свое название получил за наличие двух ярких синих линий в эмиссионном спектре) — элемент главной подгруппы первой группы шестого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, атомный номер 55. По химическим свойствам близок к рубидию и калию.

Стабильный изотоп цезия (^{133}Cs) — постоянный химический микроэлемент живых организмов. Концентрация ^{133}Cs в морских водорослях, наземных растениях, членистоногих, пресмыкающихся и млекопитающих варьирует от 0,01 до 0,5 мкг/г сухого вещества. При концентрации в крови до 2,8 мкг/л ^{133}Cs малотоксичен [10]. В организме человека и животных концентрация ^{133}Cs составляет от 0,02 до 0,6 мкг/г ткани. С пищей ^{133}Cs поступает в организм в

Таблица 1

**Концентрация щелочных элементов в тканях
млекопитающих, мг-экв/100 г массы [8]**

Ткань (орган)	Na		K		$^{133}\text{Cs} \times 10^{-6}$	
	Крыса	Человек	Крыса	Человек	Крыса	Человек
Мышцы	1,8	3,8	11,9	8,2–9,5	12,5	19,5
Печень	2,8	—	10,4	—	6,3	6,8–11,4
Сердце	3,8	—	9,3	—	6,7	19,6
Головной мозг	4,5	3,9–6,5	10,4	—	2,2	6,0
Плазма	13,9	14–15,5	0,5	0,3–0,6	0,3	—

количестве от 1,3 до 11,2 мкг/сутки, достигая содержания в теле человека 1,5 мг [11, 12].

Примерно одинаковые концентрации минеральных элементов в тканях разных видов млекопитающих [13–15] (табл. 1) обуславливают однотипность характера их распределения в органах и тканях [16].

Из 39 известных радиоактивных изотопов цезия (массовые числа 123–132, 134–151) наибольшее радиотоксикологическое значение имеют ^{137}Cs (период полураспада $T_{1/2} = 30,17$ лет) и ^{134}Cs ($T_{1/2} = 2,062$ года). ^{137}Cs — смешанный β -, γ -излучатель с граничными энергиями β -спектра 0,51 МэВ (92 %) и 1,176 МэВ (8 %). Продукт распада ^{137}Cs — возбужденный $^{137\text{m}}\text{Ba}$ с периодом полураспада 2,57 мин испускает γ -излучение с энергией фотонов 0,662 МэВ [7, 12].

Нуклид, характеризующийся высокой миграционной способностью во внешней среде при глобальных радиоактивных выпадениях, в организм человека поступает преимущественно с пищевыми продуктами, практически полностью всасываясь в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). У животных, за исключением жвачных, всасывание цезия в кишечнике составляет 100 % [17]. ^{137}Cs при хроническом пероральном поступлении в организм северных оленей резорбируется из ЖКТ на 40 % [18]. Это может быть обусловлено видовой специфичностью рациона их питания. Ягель — лишайник рода *Cladina* — содержит аминок- β -олигосахариды (рис. 1), которые способны связывать и выводить из организма катионы тяжелых металлов, ксенобиотики органической природы, алифатические и ароматические органические соединения, эндотоксины малой и средней молекулярной массы [19–21].

При выпадениях из радиоактивного облака и вторичного пылеобразования поступление ^{137}Cs через дыхательные пути составляет ~ 0,25 % количества, поступающего с пищевым рационом человека [22]. Из легких, как и из подкожной клетчатки и брюшной полости, цезий всасывается быстро и полностью [6, 7, 23–25].

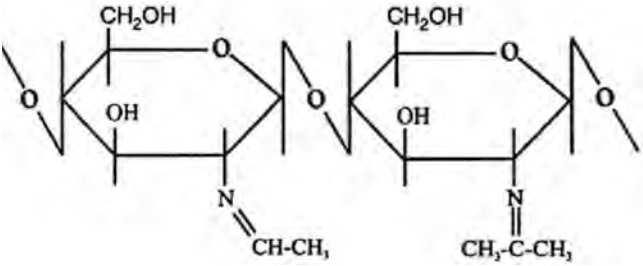


Рис. 1. Схема строения комплексов лишайниковых аминок- β -олигосахаридов [19]

Радиоизотопы $^{134,137}\text{Cs}$ в организм могут поступать через интактные и травмированные кожные покровы — до 0,007, 21 и 90 % нанесенного количества через неповрежденную, обожженную кожу и раневые поверхности соответственно [26].

Вне зависимости от пути поступления цезия в кровь, он быстро покидает сосудистое русло. Через пять минут после внутривенной инъекции в крови обнаруживается 27 % от введенного количества, а через два часа остается 3,5 %. Через 10–30 минут максимальная концентрация ^{137}Cs регистрируется в почках (7–10 % в 1 г ткани), что в 40 раз выше, чем в скелетных мышцах. В дальнейшем концентрация ^{137}Cs в почках снижается, оставаясь выше, чем в печени, селезенке, легких и других органах [12, 17]. В крови и в тканях организма ~85 % ^{137}Cs находится в ионной форме и только отчасти в форме, связанной с белками [24]. Цезий, поступивший внутрь организма, секретируется в кишечник и вновь реабсорбируется в его нисходящих отделах [27, 28]. В период установления динамического равновесия содержание цезия в мышцах значительно выше, чем в любых других тканях или органах.

У млекопитающих наблюдаются межвидовые (табл. 2, рис. 2, 3) [17] и возрастные (рис. 4 и 5) различия в распределении ^{137}Cs между исследованными органами.

Наблюдаемые различия в накоплении ^{137}Cs в костной ткани овцы и собаки (4–5 % от введенного в организм количества) и у грызунов (8–15 %) объясняются видовыми различиями в содержании костного мозга в скелете, в мышечной ткани у овец (9 %) и грызунов и собаки (13–27 %), особенностями строения и функционирования их пищеварительных систем. В печени теленка (6 %) и у грызунов, собаки, овцы и свиньи (9–17 %) — особенностями метаболизма цезия, связанными с возрастом [17]. Отмечается повышенное (21–39 %) содержание радионуклида в толстой кишке жвачных животных по сравнению с грызунами (5–15 %).

Таблица 2

Относительное содержание ¹³⁷Cs в органах и тканях млекопитающих, % от суммарного количества, обнаруженного в исследованных органах [17]

Через 1 сутки после однократного введения							
Вид	Способы введения	Ткань, орган					
		Кровь	Мышцы	Печень	Почки	Легкие	Скелет
Мышь	В желудок, подкожно, внутривенно	1,4–2,7	15–27	19–23	29–43	11–16	14,2
Крыса	В желудок, внутрибрюшинно, ингаляционно	2,6–11	14–24	21–31	7–30	16–26	7,7–15
Собака	Перорально	5,9	13,2	35,2	21,4	19,7	4,6
Овца	Перорально	–	9,2	28,5	46,7	11,8	3,8

В период установившегося равновесия при хроническом пероральном поступлении							
Вид	Ткань, орган						
	Мышцы	Печень	Почки	Легкие	Скелет	Яичники/Яички	Толстая кишка
Крыса	29–36	9–17	19–26	5,5–9,5	4,8–25,6	8,8	5–6
Кролик	29,6	12,7	14,8	8,4	8,8	10,8	14,9
Собака	21,9	11,3	11,3	7,7	2,4	11/8,8	25,6
Овца	10,6	14,7	15,1	8,6	13,2	11,4	39
Свинья	17,9	13,6	23	17,8	18,9	6,8/21,3	–
Теленок	31,6	6	23,6	17,4	–	–	21,4

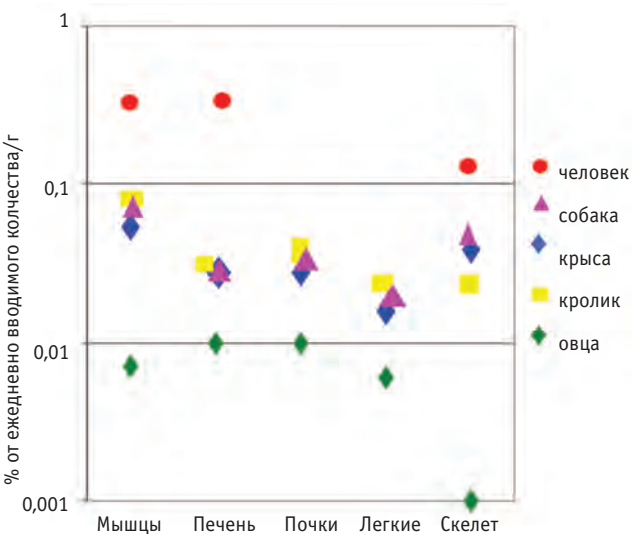


Рис. 2. Концентрация ¹³⁷Cs в органах и тканях млекопитающих через сутки после однократного перорального введения (по данным [17])

Концентрация ¹³⁷Cs в тканях жвачных (овец) и плотоядных (собак) через сутки после однократного перорального введения варьирует от 0,0004 до 0,0038 % от введенного количества/г массы. У грызунов (мышей и крыс) – от 0,0011 до 0,0027 % (рис. 2).

В период становления равновесия при хроническом пероральном поступлении ¹³⁷Cs его концентра-

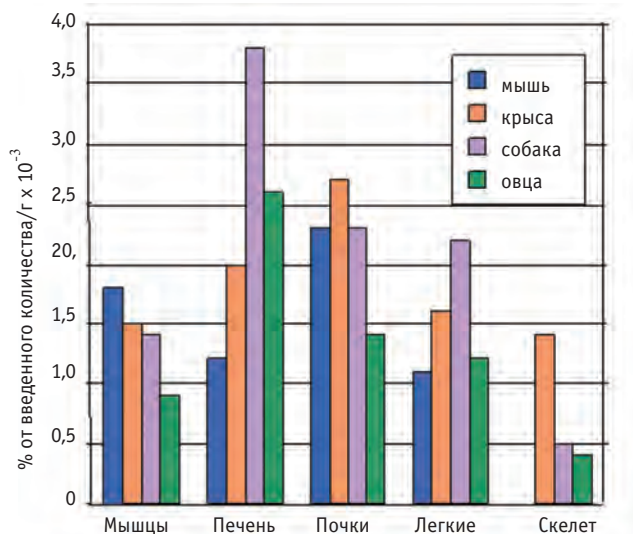


Рис. 3. Концентрация ¹³⁷Cs в органах и тканях млекопитающих в период установившегося равновесия при хроническом пероральном поступлении (по данным [17])

ция в тканях овец составляет 0,0009 – 0,01 % от ежедневно вводимого количества/г массы; в органах собаки, крысы и кролика – 0,008 – 0,075 %; у человека в мышцах, печени и скелете – 0,12 – 0,36 % (рис. 3).

Низкие уровни концентрации цезия в органах и тканях овец, очевидно, обусловлены как особенностями строения и функционирования пищеваритель-

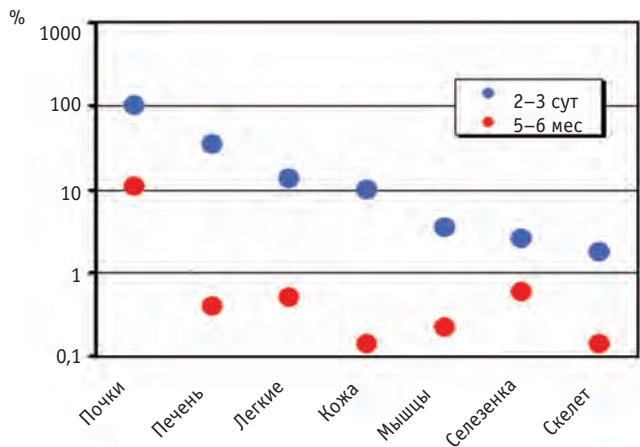


Рис. 4. Концентрация ¹³⁷Cs в органах и тканях 5–6-месячных крыс и 2–3-суточных крысят через 3 часа после перорального введения. По оси ординат — % от введенного количества/ г (по данным авторов)

тельной системы, так и высоким содержанием в рационе их питания калия, являющегося метаболическим антагонистом цезия [12].

Метаболизм обмена цезия в организме зависит от возраста. Так, концентрация ¹³⁷Cs в почках, печени, легких, коже, мышцах, селезенке и скелете двух-трехсуточных крысят через три часа после перорального введения от 4 до 88 раз выше, чем у крыс пятишестимесячного возраста (рис. 4).

Через 1–4 суток после введения ¹³⁷Cs у двух-трехсуточных крысят отмечено его большее накопление в печени, почках, легких и скелете, чем у крыс пятишестимесячного возраста, и меньшее в мышцах и тушке (рис.5). В последующие сроки различия в со-

держании ¹³⁷Cs в печени, почках, легких и скелете незначительны. На восьмые сутки содержание ¹³⁷Cs в мышце и тушке крысят в 1,6 раза меньше, чем у крыс. Тенденция к меньшему накоплению ¹³⁷Cs в мышцах и тушке крысят по сравнению с взрослыми крысами сохраняется до 20 суток после перорального введения радионуклида. Наблюдаемые закономерности связываются с возрастными особенностями диеты и интенсивностью обменных процессов в тканях и органах, особенно в почках [12, 29].

Выведение ¹³⁷Cs из организма происходит в основном через почки (за месяц до 80–90 % введенного количества). С потом выводится 1,5–3,5 % цезия (за двое суток) [12].

Из организма беременных крыс и овец через плаценту в плод переходит 0,78–2,1 % введенного количества ¹³⁷Cs. На 10, 20 и 30-е сутки молочного вскармливания у крысят экскретируется 23,2; 18,2 и 9,4 % соответственно. Снижение содержания ¹³⁷Cs у потомства на 30-е сутки связано с уменьшением поступления радионуклида с молоком, что обусловлено переходом крысят с 20-х суток на смешанное питание [30, 31].

В кинетике выведения ¹³⁷Cs из организма млекопитающих наблюдались до трех периодов биологического полувыведения (T₆) (табл. 3).

При наблюдении в течение 600 сут:

T₆₁ с увеличением видовой массы в ряду мышь — крыса возрастает с 0,45 до 2 сут;

T₆₂ в ряду мышь — крыса — овца возрастает с 2 до 8 и 15 сут;

T₆₃ в ряду мышь — морская свинка, крыса — овца и человек возрастает с 4,7 до 25, 30 — 49,5 и 25–200 сут соответственно.

Таблица 3

Биологические периоды полувыведения (T₆) ¹³⁷Cs из организма, органов и тканей млекопитающих, сут [17]

Вид	Организм, ткань	Период наблюдения	T ₆₁	T ₆₂	T ₆₃
Мышь	Организм	22–107 сут	0,45	2,05	3–4,7
Морская свинка		37 сут	—	—	19–25
Крыса		200–600 сут	1,5–2	5–8	15–30
Овца		350 сут	—	15	49,5
Кролик		2–3,5 гг	—	23–25	120
Человек	Организм	—	0,02–0,1	0,5–2,1	25–200
	Почки, печень, селезенка	—	—	—	42, 90, 98
	Мышцы, легкие, скелет	—	—	—	140
Свинья	Сердце, печень, почки	14–85 сут	—	15–16	—
	Мышцы	—	—	—	29,5
Коза	В том числе с молоком	—	0,7	2–3,5	—
Корова	Только с молоком	—	1,1	33	50

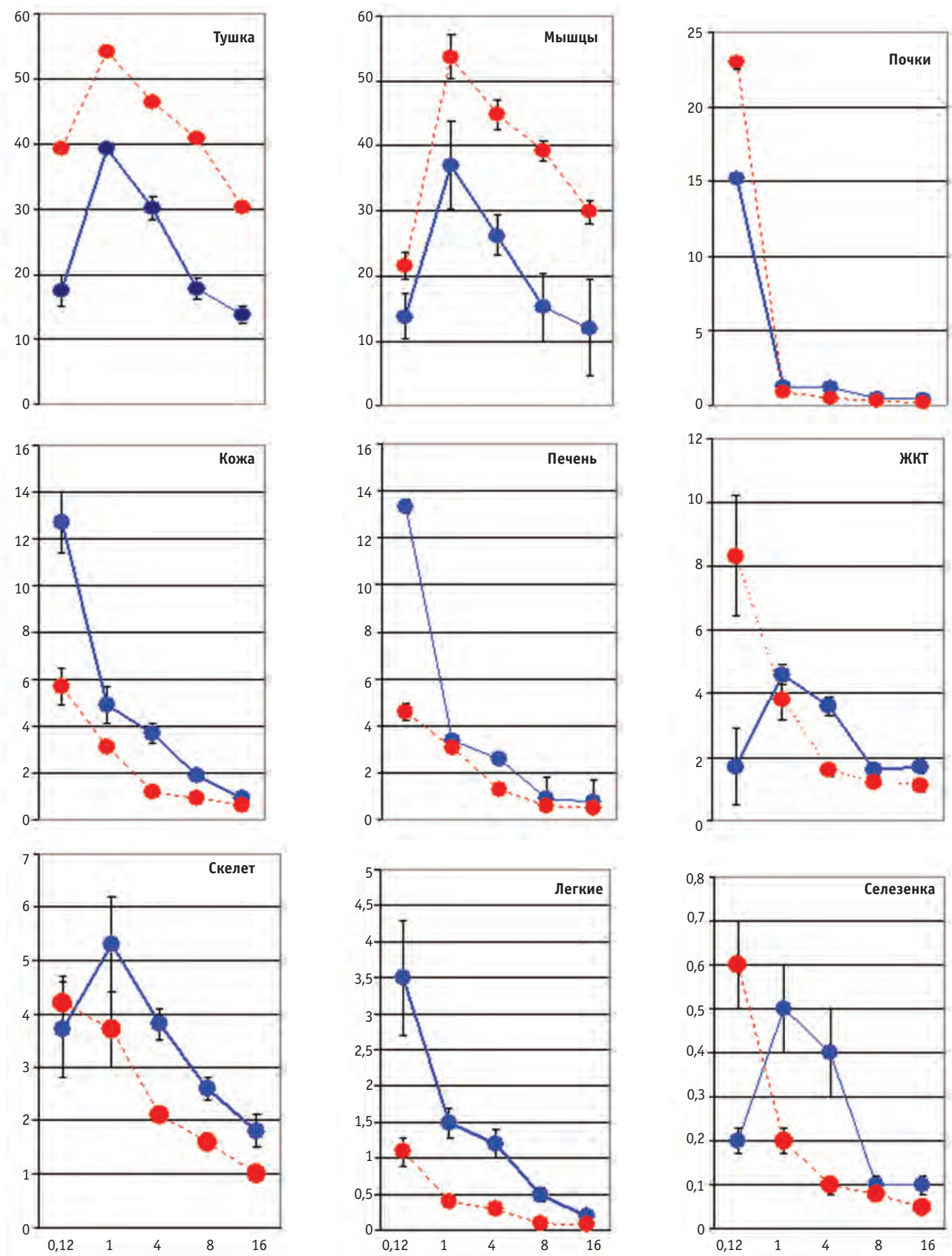


Рис. 5. Содержание ^{137}Cs в органах и тканях крыс разного возраста после перорального введения. По оси ординат — % от введенного количества. По оси абсцисс — время, сут (по данным авторов) ● — 2–3 сут, ● — 5–6 мес

В результате наблюдения за кроликами после пятидесятидневного перорального введения ^{137}Cs в течение 2–3,5 лет наблюдали два периода полувыведения: 23–25 и 120 сут.

При этом выведение T_{61} и T_{62} обусловлены экскрецией с мочой цезия, накопленного в почках в течение нескольких часов после его поступления в кровь. Компонента замедленного выведения с T_{63} отражает экскрецию цезия, накопленного в мышцах и других тканях.

Значение периодов полувыведения (T_6) ^{137}Cs коррелирует с возрастом и массой человека [32]. T_6 у новорожденных и младенцев составляет соответственно 10–12 и 19–25 сут, у детей младшего возраста — 35 сут, у детей в возрасте 6–16 лет — 46–57 сут [24, 29, 33–38]. У взрослого человека ~10 % поглощенного цезия выводится из организма с T_6 в течение суток, оставшиеся 90 % — с периодом полувыведения, варьирующим от 25 до 200 сут, в зависимости от индивидуальных и возрастных различий функционирования органов и тканей [17].

Наблюдаемые периоды полувыведения цезия из почек, печени и селезенки человека составляют 42, 90 и 98 сут, из мышц, легких и скелета — 140 сут соответственно. У свиньи, как и у человека, мышечная ткань освобождается от ^{137}Cs медленнее ($T_6=29,5$ сут), чем сердце, печень и почки ($T_6=15–16$ сут) [17, 39–41].

Возрастные изменения особенностей выведения цезия из организма (табл. 4) связываются с изменением массы тела и содержанием в организме калия [42]. Компонента медленного выведения $T_{1/2}$ в зависимости от массы тела описывается линейной функцией $T_{1/2} = 1,27 M + 11,9$, где M — масса тела в кг [42]. В ранние сроки после перорального введения ^{137}Cs у крысят наблюдали в четыре раза более быстрое его выведение ($T_{61} = 2$ сут), чем у взрослых животных ($T_{61} = 8$ сут) (табл. 4).

^{137}Cs обладает выраженным биологическим действием на организм животных и человека.

Сокращение продолжительности жизни животных наблюдается при дозах во всем теле на уровне 10 Гр. При этом повышение дозы на 1 Гр приводит к сокращению продолжительности жизни в среднем на восемь суток [43].

Острая форма лучевой болезни у крыс развивается при однократном введении ^{137}Cs с удельной активностью 1,48 МБк/г. У животных наблюдали одышку, слабость, потерю аппетита, кровавый понос, кровавистые выделения из носа, снижение массы тела на 12–19 % и гибель животных на 9–11-е сутки. При введении крысам 0,74 МБк/г гибель животных наступала на 99–328-е сутки при наблюдаемой анемии, лейкопении, уменьшении числа лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эозинофилов, моноцитов, появлении токсических форм гранулоцитов [27, 44].

При хроническом поступлении ^{137}Cs и достижении его концентраций в организме крыс 0,038–0,126 МБк/г, не сокращающих среднюю продолжительность жизни, наблюдаются длительно сохраняющаяся лейкопения, воспалительные процессы в легких, ЖКТ, среднем ухе, атрофия семенников.

В случае формирования одинаковых поглощенных доз частота и интенсивность возникающих биологических эффектов при хроническом поступлении ^{137}Cs примерно в пять раз ниже, чем при однократном введении радионуклида [23, 45]. Наблюдаемые различия обусловлены мощностью дозы и разной скоростью межвидовой репарации радиационных повреждений [46].

В организме человека острые биологические эффекты наблюдаются при поступлении 1 ГБк радионуклида, что соответствует дозе от внешнего облучения 4–6 Гр. Так, в результате разгерметизации терапевтического радионуклидного источника с общей активностью 50,9 ТБк (1375 Ки) загрязнению ^{137}Cs подверглось 244 человека (T_6 радионуклида из организма пострадавших составлял 20–300 сут). У 20 из них наблюдали лучевую болезнь: у пяти — тяжелой, у

Таблица 4

Периоды полувыведения (T_6) цезия из организма человека и крыс в зависимости от возраста и содержания калия [29, 42]

Вид	Возраст	Содержание в организме калия, г	Доли		T_6 , сут	
			T_{61}	T_{62}	T_{61}	T_{62}
Человек	3 мес	11,3	—	1	—	16
	1 г	20,8	—	1	—	13
	5 лет	42,7	0,45	0,55	9,1	30
	10 лет	71,0	0,3	0,7	5,8	50
	15 лет	131,4	0,13	0,87	2,2	93
	Взрослые	150	0,1	0,9	2	110
Крыса	2–3 сут	—	0,58	0,42	2	36
	5–6 мес	—	0,56	0,44	8	37

трех — средней, у остальных — легкой степени тяжести. Дозы пострадавших составили от 1 до 8 Гр. У 19 из 20 имелись ожоги кожи рук и ног — лучевой дерматит. Четыре человека погибли. Смерть наступила от аплазии костного мозга и инфекционных осложнений [47].

У мужчины в возрасте 31 года, который случайно выпил раствор ^{137}Cs активностью 148 МБк, при дозе 2,4 Зв отмечены реакции, характеризующие подострое течение лучевого поражения. На третьей–четвертой неделе был выражен синдром нервно-сосудистых нарушений с преимущественной локализацией в мышцах через два–три месяца. В течение одного–двух месяцев нарастали астенизация и нарушения нервно-сосудистой регуляции, слабо выраженные расстройства деятельности кишечника. Период отдаленных последствий характеризовался нарастающими изменениями в сердечно-сосудистой системе, прогрессирующим увеличением печени, нестойкими астено-невротическими явлениями и отдельными признаками поражения периферической нервной системы. На протяжении периода наблюдения функции почек и печени существенно не изменились [48].

У 28-летней женщины, госпитализированной на девятые сутки после разгерметизации источника общей активностью 92,5 ГБк ^{137}Cs , обнаружено пониженное число лейкоцитов в крови и повышенное число хромосомных повреждений в лейкоцитах. Содержание радионуклида в организме на 8-е и 15-е сутки составило соответственно 240 и 189 кБк, а T_6 — 64 дня. Через три недели морфологический состав периферической крови нормализовался.

Лучевая болезнь развилась у мужчины 25 лет через десять суток после несчастного случая. Число лейкоцитов упало до $1,5 \times 10^9$ л и тромбоцитов до 70×10^9 в 1 л. Отмечались геморрагические явления. Через девять месяцев возникла желтуха, через год наблюдалась повышенная утомляемость и тяжесть в правом подреберье. Неврологически определялся умеренный астено-вегетативный синдром. Активность ^{137}Cs , поступившая в организм, и расчеты тканевых доз в сообщении не указаны [49].

Воздействие ^{137}Cs на организм может обусловить развитие бластомогенных эффектов (опухолей кроветворной ткани, кишечника, подкожной клетчатки, молочных желез, легких, почек, надпочечников) и других форм отдаленных последствий: катаракт, нарушений плодovitости, раннего старения, тератогенных поражений плода в эмбриональной стадии его развития. Так, развитие миелоидного лейкоза у мышей отмечалось при воздействии ^{137}Cs или внешнего γ -излучения в дозах 1,5 Гр и выше [50–55], лейкоз у экспериментальных животных развивался под воздействием ^{137}Cs при дозах в костном мозге не менее 2,5 Гр [25].

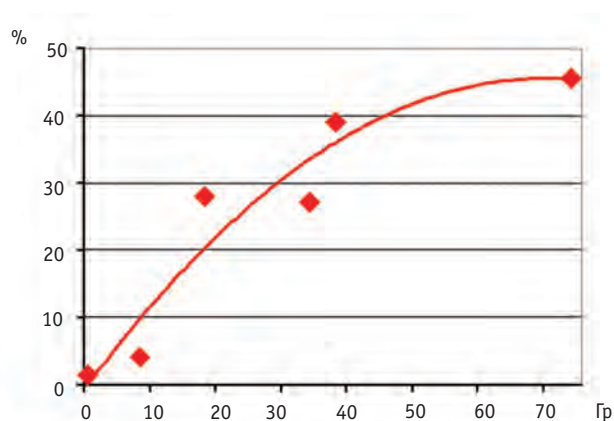


Рис. 6. Частота развития опухолей после однократного введения крысам ^{137}Cs (по данным [43, 50]). По оси абсцисс — поглощенная доза, накопленная за среднюю продолжительность жизни, Гр. По оси ординат — количество крыс с опухолями, %

Отмечается, что чем меньше возраст на момент поступления в организм ^{137}Cs , тем выше частота и скорость развития опухолевой патологии [45, 56, 57]. При однократном введении крысам ^{137}Cs частота возникновения опухолей (28 %) в пять раз выше, чем при ежедневном введении (5,4 %) при близких суммарных поглощенных организмом дозах за среднюю продолжительность жизни (20,2 и 17,7 Гр) [43, 50].

Зависимость частоты развития опухолей от сформированной в организме крыс дозы после однократного введения крысам ^{137}Cs представлена на рис. 6.

В исследованиях на крысах, в течение 600 суток ежедневно получавших по 0,05 Бк ^{137}Cs при поглощенной радиационной дозе, в десять раз превышающей естественный фон, не отмечено сокращения средней продолжительности жизни, изменений массы тела, картины крови и частоты опухолей [50].

Для человека минимальная доза, при которой не обнаружены эффекты инкорпорации ^{137}Cs , примерно в пять раз меньше, чем для собаки, и в 35 раз меньше, чем для крысы. Безопасным для человека принято однократное поступление 2,0 МБк ^{137}Cs на 1 кг массы тела [23].

Заключение

Радиоактивный цезий может поступать из окружающей среды в организм человека с продуктами питания, через органы дыхания, травмированные и неповрежденные кожные покровы.

Преимущественно накапливаясь в мышечных тканях, он практически равномерно облучает органы и ткани организма.

Отмечаются межвидовые, возрастные и индивидуальные различия параметров метаболизма цезия,

которые связаны с интенсивностью и особенностями обменных процессов, обусловленных содержанием в рационе питания природных сорбентов и калия.

Вопросы ускорения выведения радиоактивного цезия из организма в целях профилактики радиационных поражений будут рассмотрены в сообщении 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булдаков Л.А. Современное состояние здоровья лиц, подвергшихся воздействию факторов Чернобыльской аварии. // Медицина катастроф, 2006, № 1–2, С. 26–28.
2. Василенко И.Л. Радиоактивный стронций (стронций-89, 90) в продуктах питания. // Вопр. питания, 1989, № 5, С. 4–10.
3. Книжников В.А., Бархударов Р.М., Брук Г.Л. и соавт. Поступление радионуклидов по пищевым цепям как фактор облучения населения СССР после аварии на Чернобыльской АЭС. // В сб.: Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. Материалы науч. конф., Киев, 11–13 мая 1988 г. — Киев, 1988, С. 66–76.
4. Книжников В.А. Радиационная безопасность на территориях, загрязненных в результате Чернобыльской аварии: порочный круг проблем. // Мед. радиология, 1992, № 1, С. 4–8.
5. Лось И.Л., Комариков И.Ю., Корзун В.Н. и соавт. Переход радиоцезия и радиостронция, выпавших на почвы УССР в результате аварии на ЧАЭС, в растения и молоко. // Вестн. АМН СССР, 1991, № 8, С. 50–52.
6. Шандала Н.К., Коренков И.П., Котенко К.В., Новикова Н.Я. Глобальные и аварийные выпадения ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr. Под ред. Л.А. Ильина. — М.: Медицина, 2009, 208 с.
7. Василенко И.Я. Радиоактивный цезий-137. // Природа, 1999, № 3, С. 70–75.
8. Василенко И.Я., Василенко О.И. Радиоактивный цезий. // Энергия: экономика, техника, экология, 2001, № 7, С. 16–22.
9. Василенко И.Я., Василенко О.И. Биологическое действие продуктов ядерного деления. — М.: БИНОМ, 2011, 384 с.
10. Поликарпов Г.Г. Цезий. // Большая советская энциклопедия. Изд. 3-е, — М.: Советская Энциклопедия, 1978, 28, С. 470–471.
11. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. — М., 2010, 180 с.
12. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985, 288 с.
13. Дричко В.Ф., Попов Д.К., Рушоник С.И., Рязанов В.И. О закономерностях распределения и обмена щелочных элементов и их радионуклидов в организме животных и человека. // В кн.: От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: 1976, С. 60–68.
14. Асатиани В.С., Пикчая Т.Н., А. К. Агеев А.К. и соавт. Некоторые показатели состава крови низших обезьян. // Бюлл. Эксперим.биол. и мед., 1959, № 2, С. 69–73.
15. Ворошиловская С.П. Изменение содержания железа, цинка, меди в органах и тканях животных при острой надпочечниковой недостаточности. // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1963, 9, № 2, С. 15–17.
16. Запольская Н.А., Федорова А.В., Борисова В.В., Воеводина Т.М. О некоторых путях экстраполяции экспериментальных данных по обмену радионуклидов с различными физико-химическими свойствами с животных на человека. // В кн.: От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: 1976, С. 48–60.
17. Булдаков Л.А., Москалев Ю.И. Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней Cs¹³⁷, Sr⁹⁰ и Ru¹⁰⁶. — М.: Атомиздат, 1968, 295 с.
18. Нижников А.И., Данецкая Е.В., Ермолаева-Маковская А.П. и соавт. Сравнительная характеристика некоторых параметров метаболизма радионуклидов в организме человека, северного оленя и крысы. // В кн.: От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: 1976, С. 68–70.
19. Гольдерова А.С., Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е. и соавт. Влияние БАД «Ягель» на биохимические показатели крови. // Якутский мед. журнал, 2010, № 4, С. 73–76.
20. Кершенгольц Б.М., Журавская А.Н., Шеин А.А. и соавт. Биопрепараты из природного северного сырья как средства коррекции экологического неблагополучия. // Известия Самарского научного центра РАН, 2010, 12, № 1(8), С. 2041–2046.
21. Кершенгольц Б.М., Журавская А.Н., Хлебный Е.С. Биопрепараты из природного арктического биосырья в сохранении здоровья населения в условиях изменений климата (обзор). // Экология человека, 2010, № 3, С. 8–15.
22. Ионизирующие облучения: источники и биологические эффекты. — Нью-Йорк: НКДАР ООН, 1982, Том 1, 882 с.
23. Булдаков Л.А. Радиоактивные вещества и человек. — М.: Энергоатомиздат, 1990, 160 с.
24. Василенко И.Я. Канцерогенная опасность радиоактивного цезия. // Вопросы онкологии, 37, № 4, 1991, С. 394–400.
25. Москалев Ю.И. Радиобиологический эксперимент и человек. — М.: Атомиздат, 1976, С. 236–253.
26. Радиоактивные вещества и раны: Метаболизм и декорпорация. Под ред. Л.А. Ильина, А.Т. Иванникова. — М.: Атомиздат, 1979, 256 с.

27. Булдаков Л.А., Василенко И.Я., Калистратова В.С. и соавт. Радионуклиды и производственная деятельность человека. — М., 1999, 160 с.
28. Заликин Г.А., Нисимов П.Г., Девяткина Л.А. Динамика всасывания ^{137}Cs из желудочно-кишечного тракта крысы. // В сб.: «Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Под ред. В.С. Калистратовой. — М.: 1989, С. 44–52.
29. Leggett R.W. Predicting the retention of Cs in individuals. // Health Phys., 1986, **50**, No. 6, P. 747–759.
30. Ильин Л.А., Иванников А.Т., Попов Б.А. и соавт. Исследование закономерностей перехода ^{137}Cs через плаценту в плоды беременных крыс и влияние ферроцина на эти процессы. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1998, **38**, № 4, С. 616–622.
31. Попов Б.А., Ильин Л.А., Иванников А.Т., Жорова Е.С. Исследование закономерностей перехода ^{137}Cs в потомство крыс с молоком матери и модифицирующее действие ферроцина на этот процесс. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001, **41**, № 1, С. 113–118.
32. Борисов В.П., Журавлев В.Ф., Иванов В.А., Северин С.Ф. Неотложная помощь при острых радиационных воздействиях. — М.: Атомиздат, 1976, 208 с.
33. Документ ООН. A/FC.82/G/L 1298. — М.: Атомиздат, 1969.
34. Bengtsson L.G., Naversten Y., Svensson K.G. Maternal and infantile metabolism of caesium. // In: Assessment of Radioactivity in Man, 1964, II. P. 21–32.
35. Crawford-Brown D.J. A unified approach to age-dependent metabolic modeling. // Health Phys., 1984, **46**, No. 4. P. 809–832.
36. Hasamen E., Rahole T. The biological half-life of ^{137}Cs and ^{24}Na in man. // Ann. Clin. Res., 1971, **3**, P. 236–240.
37. Pedleton R.C., Mays C.W., Lloyd R.D., Church B.W. A tropic level effect on Cs-137 concentration // Health Phys., 1965, **11**, No. 12, P. 1503–1510.
38. Wilson A.R., Spiers F.W. Fallout caesium-137 and potassium in newborn infants. // Nature, 1967, No. 215, P. 470–474.
39. Василенко И.Я., Филов В.Я., Москвин А.В. Вредные вещества в окружающей среде. Радиоактивные вещества. — СПб.: НПО Профессионал, 2006, 334 с.
40. Журавлев В.Ф. Токсикология радиоактивных веществ. — М.: Энергоатомиздат, 1990, 336 с.
41. Ильин Л.А., Филов В.А. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества. Справочник. — Л.: 1990, 463 с.
42. Baverstock K.F. Half-time for clearance of isotopes of caesium in man // In: Age-related Factors in Radionuclide Metabolism and Dosimetry, 1987, P. 215–220.
43. Борисова В.В., Воеводина Т.М., Федорова А.В., Яковлева Н.Г. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов. — М.: Энергоатомиздат, 1988, 168 с.
44. Калистратова В.С. Особенности биологического действия инкорпорированных радионуклидов. // В кн.: Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. Т. 1. — М.: Изд-Ат, 2004, С. 604–613.
45. Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Заикина Т.И. Роль возраста в формировании отдаленных эффектов, вызванных инкорпорированными радионуклидами // Тез. докл. Третьего съезда по радиационным исследованиям, 14–17 октября 1997, Пущино. — 1997, С. 443–444.
46. Н.Г. Даренская, И.Б., И.В. Иванов и соавт. От эксперимента на животных к человеку: поиск и решения. — Воронеж, 2010, 237 с.
47. The Radiological Accident in Goiania. IAEA, — Vienna. 1988, 132 pp.
48. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медгиз, 1971, 384 с.
49. Dziuk E., Baltrukiewicz Z., Siekczynski M. Assessment radioactive contamination in man 1984. // Proc. Int. Symp. Paris, 1984. — Vienna, Austria, 1985, P. 415–419.
50. Запольская Н.А., Лаврентьев Л.П., Жорно Л.Я. Блестящий эффект при длительном поступлении некоторых радионуклидов и хроническом внешнем облучении. // Вопросы онкологии, 1973, № 9, С. 80–85.
51. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации 2000 года Генеральной Ассамблее ООН с научными приложениями. Том II: Эффекты (часть 4). Пер. с англ. Под ред. Л.А. Ильина, С.П. Ярмоненко. — М.: РАДЭКОН, 2002, 320 с.
52. Linos A., Gray J.E., Orvis A.L. et al. Low-dose radiation and leukemia. // N. Engl. J. Med., 1980, **15**, **302**, No. 20, P. 1101–1105.
53. J. Muckerheide. Low Level Radiation Health Effects: Compiling the Data. Radiation, Science, & Health. — Needham, 1998, 409 pp.
54. Mays Ch.W. Biological and Environmental Effect of Low Level. // Radiation, 1976, **11**, P. 373–380.
55. Ulrich R.L., Stover J.B. Influence of gamma-irradiation on the development neoplastic disease in mice. // Radiat. Res., 1979, **80**, P. 303–316.
56. Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Заикина Т.И., Спиридонов А.В. Значение модифицирующих факторов при оценке воздействия радионуклидов. // Вестник АМН, 1992, № 2, С. 33–35.
57. Kalistratova B.S., Nisimov P.G. Extrapolation of experimental data on late effects of low-dose radionuclides in man. // In: Low Doses of Ionizing Radiation Biological Effects and Regulatory Control. Internat. Conf. Seville, Spain, 17–21 November, 1997. IAEA, 1997, P. 395–397.

Поступила: 06.10.2011

Принята к публикации: 16.04.2012.

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ЛУЧЕВОГО И ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina

Thyroid Abnormalities in Hodgkin's Lymphoma Survivors after Radiotherapy and Chemo-radiotherapy

СОДЕРЖАНИЕ

Лечение лимфомы Ходжкина (лучевое, химическое, химиолучевое) может приводить к формированию ряда патологических состояний щитовидной железы. После лечения у больных лимфомой Ходжкина повышена вероятность развития гипотиреоза, гипертиреоза, незлокачественных узловых образований и рака щитовидной железы. В обзоре представлены данные литературы, отражающие вероятность возникновения осложнений лечения лимфомы Ходжкина со стороны щитовидной железы в зависимости от вида терапии и иных факторов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая терапия, химиолучевая терапия, щитовидная железа

CONTENTS

Hodgkin's lymphoma treatment (radiotherapy, chemotherapy, chemo-radiotherapy) may lead to a variety of thyroid abnormalities. After Hodgkin's lymphoma treatment, patients have higher probability of hypothyroidism, hyperthyroidism, Grave's disease, thyroid nodules and thyroid cancer. This review contains data on thyroid complications in Hodgkin's lymphoma patients treated either with radiation, drugs or combined modality therapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, chemo-radiotherapy, thyroid gland

Введение

Применение лучевого, химического, химиолучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) сопровождается развитием в той или иной степени выраженности ранних и поздних осложнений со стороны различных органов и систем, в частности, щитовидной железы. К патологическим состояниям щитовидной железы, связанным с лечением больных ЛХ, относят гипотиреоз, гипертиреоз, узловое образование, рак щитовидной железы [1–4].

Гипотиреоз

Гипотиреоз у больных ЛХ может быть обусловлен не только снижением функции щитовидной железы вследствие противоопухолевого лечения, но и наличием независимого от терапии тиреоидита, встречающегося у больных ЛХ чаще, чем в обычной популяции. Кроме того, у больных ЛХ имеются те или иные нарушения работы иммунной системы, цитокинового регулирования, они в большей степени подвержены инфекционным процессам, которые, в свою очередь, могут вносить вклад в развитие гипотиреоза [5–7].

Первичный гипотиреоз является наиболее часто встречающейся патологией щитовидной железы,

связанной с лечением больных ЛХ [8]. Гипотиреоз преобладает также среди патологических состояний щитовидной железы, возникающих после ее облучения в связи с другими опухолями [8–11].

Данные о частоте гипотиреоза, развивающегося после лечения больных ЛХ, сильно отличаются в зависимости от численности исследованного контингента больных, длительности периода наблюдения, соотношения больных, получивших только химиотерапию, лучевое или комбинированное химиолучевое лечение, диапазона доз облучения щитовидной железы. Наименьшая частота гипотиреоза – 3,4 % – сообщена Ziora K. et al. Максимальный срок наблюдения в этом исследовании составил после лечения ЛХ 16 лет. Дозы облучения щитовидной железы варьировали от 18 до 40 Гр, однако оценке каких-либо коррелирующих препятствовал малый размер когорты (29 чел.) [12]. В исследовании А.Т. Балашова и А.А. Мясникова, субклинический и явный гипотиреоз были выявлены у 35 из 212 (16 %) больных [13]. Однако малые сроки наблюдения (12–108 мес) не позволяют считать эту частоту окончательной. Сообщаемая другими авторами частота гипотиреоза возрастает по мере увеличения количества наблюдаемых пациентов и продолжительности наблюдения. По данным Zsofia M. et al, субклинический и клинический гипотиреоз

Медицинский радиологический научный центр, Обнинск.
E-mail: danilenko@mrrc.obninsk.ru

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

были выявлены у 32 из 90 больных ЛХ (24 %) при медиане наблюдения 18 (10–30) лет [14]. Гипотиреоз (субклинический и клинический) в когортах больных ЛХ в количестве 160 и 177 человек, наблюдавшихся более десяти лет после их лечения, обнаружен в 26 % и 27 % случаев, соответственно [15, 16]. В исследовании Metzger M. et al кумулятивная частота гипотиреоза к 20 годам после лечения ЛХ составила $43 \pm 5,3$ % из 461 наблюдавшегося пациента [17]. Nancok S.L. et al оценили влияние лечения ЛХ на состояние щитовидной железы у 1677 пациентов, половина из которых получила лучевую терапию, другая половина – комбинированную химиолучевую терапию. При среднем сроке наблюдения 9,9 лет гипотиреоз был выявлен у 30,5 % наблюдавшихся, а актуальный риск его развития к 25 годам после лечения составил 44 % [18].

В другом крупном исследовании, проведенном группой Childhood Cancer Survival Study (CCSS) с участием 1791 пациента, актуальный риск появления гипотиреоза достиг к 20 годам после лечения 30 % у тех, у кого подведенная к щитовидной железе суммарная доза облучения не превышала 45 Гр. Влияние противоопухолевой терапии на снижение функциональной активности щитовидной железы определено сравнением полученных у больных ЛХ данных с результатами обследования их сиблингов (родных братьев и сестер). Риск развития гипотиреоза в группе получивших лечение пациентов в 17,1 раз превышал таковой среди сиблингов. Авторы обращают внимание на то, что функция щитовидной железы у сиблингов исследовалась гораздо реже, чем в основной группе [8]. В этой связи следует отметить, что во всех исследованиях, в которых частота развития гипотиреоза у людей после лечения ЛХ сравнивались с таковой у их сиблингов, сообщаемые относительные риски всегда завышены, т.к. пациенты основной группы обследовались гораздо чаще и тщательнее, чем их сиблинги.

Наибольшая частота гипотиреоза у больных, получивших лечение ЛХ, представлена Bhatia S. et al. Актуальный риск развития гипотиреоза, по данным этих авторов, составил к 11 годам наблюдения 60 % [19]. Величина этого риска оказалась высокой, несмотря на относительно небольшой срок наблюдения и ограниченность когорты 89 больными.

По данным различных авторов, вероятность развития гипотиреоза после лечения ЛХ у женщин выше, чем у мужчин. В работе Illes A. et al гипотиреоз после лечения 117 больных ЛХ выявлялся среди женской части когорты в полтора раза чаще, чем среди мужской [15]. Metzger M. et al показали такое же (1,4-кратное) превышение частоты гипотиреоза среди женщин в смешанном контингенте из 461 челове-

ка [17]. В проведенном Sklar C. et al исследовании установлено 1,7-кратное ($p < 0,0001$) преобладание гипотиреоза среди женщин в общей когорте из 1791 пациента [8]. Такое соотношение частоты развития гипотиреоза среди мужчин и женщин, получивших лечение по поводу ЛХ, не соответствует уровню заболеваемости в обычной популяции, в которой женщины страдают гипотиреозом в четыре–шесть раз чаще мужчин [20]. Предполагается, что первичный гипотиреоз в обычной популяции возникает чаще всего в результате поражения паренхимы щитовидной железы вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, которому наиболее подвержены женщины [20]. Гипотиреоз же, связанный с облучением железы, является следствием преимущественно прямого повреждающего эффекта ионизирующего излучения паренхимы щитовидной железы и/или ее сосудов. Иммунное повреждение при этом играет гораздо меньшую роль [2].

Большинство авторов не рассматривает возраст больных ко времени лечения ЛХ в качестве фактора риска развития впоследствии гипотиреоза [11, 16, 19]. Однако в исследовании Sklar C. et al с участием большого количества пациентов (1791 человек) гипотиреоз после лечения больных моложе 15 лет выявлялся в 1,5 раза реже, чем у более взрослых пациентов ($p < 0,0001$) [8]. Авторы предполагали, что этот феномен связан с более высоким репаративным потенциалом у молодых людей. Вместе с тем, в работе А.Т. Балашова, А.А. Мясникова частота гипотиреоза оказалась больше в группе больных, которые во время лечения ЛХ были моложе 35 лет. Исследователи отнесли это за счет большей пролиферативной активности клеток щитовидной железы у более молодых субъектов [13]. Вполне возможно, что приведенные данные не находятся в противоречии вследствие того, что проводилось сравнение относительно разных возрастных интервалов.

Наибольший риск развития гипотиреоза приходится на пятилетний период после лечения ЛХ [13], однако появление его можно ожидать и к 30 годам после терапии ЛХ [17].

В исследовании Metzger M.L. et al получены данные о том, что при одной и той же дозе облучения щитовидной железы риск развития гипотиреоза у пациентов европеоидной расы оказался в 2,5 раза выше, чем негроидной [17].

Установлено, что наиболее высокий риск развития гипотиреоза у пациентов после лечения ЛХ связан с лучевым воздействием на щитовидную железу, при этом риск прямо пропорционален подведенной к щитовидной железе дозе облучения. В работе Metzger M. et al наблюдался 461 пациент, получивший лечение ЛХ. Гипотиреоз среди пациентов после ком-

бинированной химиолучевой терапии, включавшей облучение области шеи в суммарной дозе более 21 Гр, встречался в 16,7 раз чаще по сравнению с получившими только химиотерапию ($p = 0,005$). Двадцатилетняя кумулятивная частота гипотиреоза среди пациентов, у которых суммарная доза облучения области шеи не превышала 21 Гр, достигла $30 \pm 4,1 \%$, в то время как среди тех, кому была подведена доза > 21 Гр — $61 \pm 3,3 \%$ [17]. Подобная зависимость, хотя и относительно иного рубежа суммарной дозы облучения, установлена в исследовании североамериканской группы Childhood Cancer Survival Study (CCSS). В этой работе кумулятивная частота развития гипотиреоза для всей когорты пациентов детского возраста, получивших лечение ЛХ, составила 28 %. Среди той части больных, у которой подведенная к области шеи доза облучения превышала 45 Гр, частота развития гипотиреоза достигла 50 % к 20 годам наблюдения [8].

В работе Hancock S.L. et al подсчитан актуальный риск развития гипотиреоза к 20 годам после лечения относительно рубежа дозы облучения щитовидной железы 30 Гр. Риск для получивших меньшие дозы составил 27 %, большие — 44 % [18]. В.П. Харченко и соавт оценили влияние облучения щитовидной железы у 245 (86 детей и 156 взрослых) больных ЛХ, средний срок наблюдения которых составил 7,3 года. Гипотиреоз был выявлен у 50 % (в 66 % случаев среди детей и 41,5 % — среди взрослых) пациентов этой группы. Частота гипотиреоза прямо коррелировала с дозой облучения щитовидной железы и возрастом больных во время лечения [22].

Оценка влияния химиотерапии на развитие гипотиреоза у больных ЛХ весьма затруднена. Это обусловлено, прежде всего, тем, что доля больных, получивших химиотерапию в качестве единственного метода лечения, существенно уступает лучевой и комбинированной химиолучевой терапии, поэтому оценка вклада химиотерапии в развитие гипотиреоза возможна только при наличии достаточно большого контингента больных. По этой же причине еще большие трудности представляет оценка влияния химиотерапии, проведенной по какой-либо одной из применявшихся схем. Например, в многоцентровом исследовании Sklar C. et al, объединившем данные о функции щитовидной железы у 1791 пациента, получившего лечение по поводу ЛХ, подавляющая часть больных получила лучевое или комбинированное химиолучевое лечение, в то время как химиотерапия в качестве единственного метода лечения была проведена лишь 92 из них [8].

Непосредственно в процессе химиотерапии возможно обратимое снижение уровней гормонов щитовидной железы без ухудшения ее функции. Физио-

логически тиреоидные гормоны соединяются в сыворотке крови с гормон-связывающим глобулином и альбумином. Уровни этих протеинов зависят от уровня половых гормонов, глюкокортикоидов, пищевых и других факторов, в том числе от воздействия цитостатиков. Garnick M.B., Larsen P.R показали, что введение L-аспарагиназы может сопровождаться снижением уровня тиреоидных гормонов вследствие ингибирования этим цитостатиком синтеза гормон-связывающего глобулина [23]. Кроме того, L-аспарагиназа способна вызвать вторичный гипоталамо-питуитарный гипотиреоз. В исследовании Heide-mann P.H. et al у 9 из 14 больных острым лимфобластным лейкозом детей через три недели от начала введения L-аспарагиназы на фоне приема преднизолона было отмечено снижение уровня свободного T_4 с последующим повышением его до нормы в течение двух—трех недель после завершения введения L-аспарагиназы [24]. Djurica S. N. et al, изучив уровни тиреоидного связывающего глобулина, трийодтиронина, тироксина, тиреостимулирующего гормона и тироглобулина у 27 пациентов в процессе химиотерапии алкилирующими препаратами и производными эпиподофиллина, констатировали небольшое кратковременное снижение уровня тироксина и гормон-связывающего глобулина у большинства из этих больных [25].

В отдельных исследованиях показан негативное долговременное действие на функцию щитовидной железы некоторых цитостатиков. Stuart N.S. et al установили, что гипотиреоз развился у 15 % больных раком простаты, получавших химиотерапию на основе комбинации цисплатина, блеомицина, винбластина, этопозида и дактиномицина. В то же время в группе больных, лечение которых не включало химиотерапию, гипотиреоз не был зарегистрирован [26]. Аналогичный результат был получен Sutcliffe S.B. et al: после проведения шести циклов химиотерапии по схеме MVPP (мустарген, винбластин, натулан, преднизолон) у 44 % больных ЛХ повысился уровень тиреотропного гормона, а у 6 % снизился уровень T_4 . Лучевая терапия на область шеи у этих больных не проводилась [27].

Ogilvy-Stuart A.L. et al показали, что у детей с опухолью головного мозга частота гипотиреоза оказалась выше при добавлении к лучевой терапии винкристина и алкилирующих препаратов, метаболитов, цисплатины в различных комбинациях [28]. В работе Hancock S.L. et al, содержащей анализ последствий лечения 1787 больных ЛХ, актуальная частота развития гипотиреоза к 20 годам после лечения составила 40 % в группе из 788 больных, получивших только лучевую терапию, а среди 889 больных после комбинированной химиолучевой терапии — 49 %

($p = 0,008$). Интересно, что риск развития гипотиреоза среди 704 пациентов, химиотерапия которым проводилась в качестве первичной терапии, оказался выше, чем в группе из 185 пациентов, получивших химиотерапию только по поводу рецидивов, последовавших после первичной лучевой терапии (53 % против 43 % к 20 годам после лечения, $p = 0,05$). Двадцатилетняя кумулятивная частота развития гипотиреоза в группе пациентов, лечение которых было ограничено только химиотерапией, составила 2 % [18]. В крупном ретроспективном исследовании Chow K. et al кумулятивная частота развития гипотиреоза среди 1228 больных острым лимфобластным лейкозом к 15 годам после проведения одной лишь химиотерапии составила 1,6 %, превысив таковую у их сиблингов [9]. Наибольшей частота развития гипотиреоза после одной лишь химиотерапии больных ЛХ оказалась в работе Sklar C. et al, составив 7,6 % среди 92 больных ЛХ, хотя все семь случаев демонстрировали лишь субклинический гипотиреоз [8].

Bethge W. et al не обнаружили какого-либо влияния химиотерапии больных ЛХ на вероятность развития впоследствии гипотиреоза, однако следует заметить, что соответствующая группа была сформирована всего из 35 пациентов [16]. Столь же мало больных оказалось и в исследовании А.Т. Балашова и А.А. Мясникова (1998) — 27 и 21 больной неходжкинскими лимфомами и острым лимфобластным лейкозом соответственно.

Возможно, в совокупности с малыми сроками наблюдения, это сказалось на том, что среди этих пациентов не было выявлено ни одного случая гипотиреоза [13]. Аналогичные результаты получены и в большей когорте больных в ретроспективном исследовании Van Santen H.M. et al, в котором частота гипотиреоза среди получившего только химиотерапию 291 пациента составила 1,1 %, что не превысило таковую в общей популяции Голландии [11].

Гипертиреоз

Гипертиреоз, развивающийся после лечения больных лимфомой Ходжкина, встречается гораздо реже гипотиреоза.

Возможная связь гипертиреоза с лучевой терапией на область шеи, в том числе комбинированной с химиотерапией, описана в нескольких публикациях [2, 8, 29]. В крупном исследовании Sklar C. et al гипертиреоз был зарегистрирован у 5 % получивших лечение ЛХ пациентов, что оказалось в восемь раз чаще ($p < 0,0001$), чем среди их сиблингов. Период времени между окончанием терапии ЛХ и развитием гипертиреоза составил в среднем восемь лет (0—22 года). Единственным фактором риска развития ги-

пертиреоза в этом исследовании оказалась подведенная к области шеи суммарная доза облучения, превышающая 35 Гр [8]. Возрастание риска развития гипертиреоза по мере повышения дозы облучения отмечено и Hancock S.L. et al [18]. Мужчины и женщины после лечения ЛХ подвержены гипертиреозу в равной степени [8, 18].

Оценка влияния химиотерапии на риск развития гипертиреоза проблематична из-за малочисленности когорты подходящих больных и редкости данного состояния. Например, среди 92 больных ЛХ, получивших только химиотерапию, гипертиреоз был обнаружен лишь у 1 (1,1 %) человека [8]. В работе Chow E.J. et al частота гипертиреоза среди пациентов, получивших по поводу острого лейкоза только химиотерапию, составила всего 0,6 %, превысив, однако, частоту гипертиреоза среди их сиблингов. Но риск развития гипертиреоза возрастал в 8,8 раз, если при присоединении кранио-спинального облучения суммарная доза облучения щитовидной железы превышала 15 Гр [9].

Увеличение продукции гормонов щитовидной железы, связанное с влиянием терапии ЛХ, обусловлено развитием аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба.

Легкая форма острого тиреоидита с преходящим гипертиреозом регистрируется у пациентов после лечения ЛХ довольно редко [30]. Это состояние, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями [4, 31]. Исследовав большую популяцию (1677 человек) получивших лечение по поводу ЛХ, Hancock S.L. et al выявили умеренный тиреоидит у шести (0,35 %) из них, при этом у пяти тиреоидит обнаружен в интервале от 10 до 24 месяцев, у одного — через 15 лет после облучения области шеи [18].

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) встречается у пациентов после лучевого или химиолучевого лечения ЛХ с частотой от 2 до 7 % при относительном риске 7,2—20,4 [18, 29, 32]. В исследовании Hancock S.L. et al диффузный токсический зоб был зарегистрирован у 34 из 1677 (2 %) пациентов в интервале от трех недель до 18 лет после лечения ЛХ. Актуальная частота диффузного токсического зоба среди 1677 пациентов, у которых шея была облучена в дозе более 30 Гр, составила 3 %, менее 30 Гр — 1 %, а среди 110 человек без облучения области шеи — 2 % случаев. Относительный риск развития диффузного токсического зоба для всей группы больных составил 7,2 ($p < 0,00001$). Однофакторный анализ показал отсутствие достоверной зависимости вероятности развития диффузного токсического зоба от пола, возраста больных, дозы облучения и применявшейся схемы химиотерапии. Однако судить об этом в полной мере не позволяет малое количество случаев это-

го заболевания [18]. Диффузный токсический зоб встречается и у пациентов, получивших лучевое лечение (с включением области шеи) других опухолевых заболеваний, однако после лечения ЛХ он развивается чаще [33]. В этом контексте вероятна роль человеческих лейкоцитарных антигенов В8 и DR5, чаще встречающихся у больных ЛХ [32]. С течением времени гипертиреоз может переходить в состояние гипотиреоза [1, 4].

Узловые образования щитовидной железы

Частота узловых образований щитовидной железы после лечения ЛХ неуклонно растет по мере увеличения периода наблюдения [3, 18, 34]. В подавляющем большинстве случаев эти узловые образования имеют доброкачественную природу.

При исследовании большого контингента пациентов (1791 человек), получивших лечение по поводу ЛХ, Sklar C. et al установили, что риск возникновения узловых образований щитовидной железы у них в 27 раз ($p < 0,0001$) превышал таковой у их сиблингов. Из 146 случаев выявленных узловых образований в 11 (7,5 %) природа их оказалась раковой. В этой же когорте зарегистрировано девять случаев рака щитовидной железы у пациентов с однородной структурой железы. Узловые образования были выявлены в среднем через 14 лет (0–27 лет) после завершения лечения ЛХ. Многофакторный анализ позволил установить независимое влияние пола и дозы облучения области шеи на частоту появления узлов в ткани щитовидной железы. Актуальная частота появления узловых образований к 20 годам после лечения больных ЛХ женщин составила 20 %, мужчин – 3 %. Среди 90 больных, получивших только химиотерапию, узловые образования были обнаружены лишь у одного (1,1 %) человека [8].

Bhatia S. et al выявили наличие узловых образований в ткани щитовидной железы у четырех из 89 пациентов после лечения ЛХ. Двенадцати больным этой когорты (13,5 %) была проведена только химиотерапия по схемам MOPP или MOPP/ABVD, остальные получили лучевое (57 человек, 64 %) и комбинированное химиолучевое (20 человек, 22,5 %) лечение. Учитывая, что у одного из четырех пациентов с узловой трансформацией ткани щитовидной железы оказался папиллярный рак, частота доброкачественных образований в этом исследовании составила 3,4 % [19].

Халиль Е.Ф. и соавт. при наблюдении продолжительностью от года до 23 лет (медиана – 8,5 лет) за 349 больными, получившими лечение по поводу ЛХ, выявили наличие узловых образований в щитовидной железе в 12 % случаев среди людей, получивших лечение ЛХ в детском возрасте (у 11 из 90 человек) и

в 19 % – среди взрослых (у 49 из 259 человек). Авторы отнесли к факторам риска развития узловых образований после облучения щитовидной железы возраст во время лечения и суммарную очаговую дозу облучения [35].

Рак щитовидной железы

Большинство случаев рака щитовидной железы, выявленных после лечения ЛХ, составляют дифференцированные карциномы (папиллярные или фолликулярные) [36]. Основным фактором риска развития опухолей щитовидной железы, как доброкачественных, так и злокачественных, является облучение ее ткани. Предполагается, что в патогенезе пострадиационного рака щитовидной железы существенную роль играет обусловленное лучевым воздействием реаранжирование RET-протоонкогена с последующей трансформацией в папиллярную карциному щитовидной железы [37, 38].

Зависимость частоты рака щитовидной железы от суммарной дозы ее облучения возрастает линейно до дозы 20–30 Гр. По мере дальнейшего увеличения дозы частота рака щитовидной железы уменьшается, не достигая, однако, уровня заболеваемости в общей популяции [39].

В первом крупном исследовании, проведенном Late Effects Study Group in Stanford, в когорте из 9170 больных с различными опухолями, получивших лечение в детском возрасте, установлено 53-кратное (95 %, доверительный интервал 34–80) превышение риска рака щитовидной железы по сравнению с обычной популяцией. Доля пациентов, у которых рак щитовидной железы развился после облучения области шеи, составила 68 % [40].

Значительно меньший уровень заболеваемости раком щитовидной железы показан в недавнем исследовании British Childhood Cancer Survivor Study, в результате которого стандартизованный риск развития рака щитовидной железы среди 17980 людей, получивших противоопухолевое лечение в детском возрасте, составил 18,0 (95 %, доверительный интервал от 13,4 до 23,8). Продолжительность наблюдения достигла 340202 человеколет. Зарегистрировано 50 случаев рака щитовидной железы, из них 31 (62 %) папиллярная карцинома, 15 (30 %) фолликулярных карцином и четыре (8 %) других варианта. Наибольшим риск рака щитовидной железы оказался в подгруппе пациентов, получивших лечение по поводу лимфом: риск достиг для получивших лечение по поводу ЛХ 3,3 (1,1–10,1), неходжкинских лимфом – 3,4 (1,1–10,7) относительно подгруппы больных острым лейкозом. Медиана латентного периода карцином щитовидной железы, выявленных во всей когор-

те пациентов, составила 20,8 лет [36]. Сопоставимое по размерам смешанной когорты исследование осуществлено и в США. Наблюдались 12547 человек, получивших первичное противоопухолевое лечение с 1970 по 1986 гг. Оценены результаты наблюдения вплоть до 2005 г. Зарегистрировано 119 случаев подтвержденного морфологически рака щитовидной железы, относительный риск развития которого у пациентов, получивших на область щитовидной железы менее 20 Гр, составил 14,6 (95 %, 6,8–31,5). По мере превышения дозы 20 Гр частота рака щитовидной железы уменьшалась [41].

Следует отметить, что когорты, сформированные только из пациентов, получивших лечение по поводу ЛХ, значительно меньших размеров, вследствие чего полученные данные о частоте рака щитовидной железы различаются в гораздо большей мере. Hancock S.L. et al зарегистрировали шесть случаев рака щитовидной железы (из 44 случаев появления узловых образований железы) среди 1677 пациентов, получивших лечение по поводу ЛХ. Опухоли были выявлены в интервале от девяти до 19 лет после терапии ЛХ (медиана 13 лет). Все шестеро пациентов получили химиолучевое лечение ЛХ в возрасте от пяти до 32 лет. Актуальный риск развития рака щитовидной железы достиг к 19 годам после облучения области шеи 1,7 %. Такой же риск для людей обычной популяции, идентичных по полу и возрасту, соответствовал, по подсчетам авторов, 0,07 %. Относительный риск составил 15,6 (95 % ДИ 6,3–32,5) [18]. Аналогичная по размерам когорта больных ЛХ (1789 человек) оценена С.В. Шахтариной с соавт. Все больные когорты получили лучевое или химиолучевое лечение, при котором подведенная к области шеи суммарная доза облучения составила 40 Гр. Зарегистрировано десять случаев рака щитовидной железы при продолжительности наблюдения 18949 человеколет [42]. Несмотря на приблизительно такое же количество пациентов (1791 человек), наблюдавшихся после лечения ЛХ в исследовании Sklar C. et al, в этой серии оказалось гораздо больше случаев регистрации как узловых образований (146), так и рака щитовидной железы (20) [8]. Это связано, по-видимому, с более длительным периодом наблюдения. Еще более высокая частота рака щитовидной железы, развившегося после лечения ЛХ, показана в работе Халиль Е.Ф. и соавт.: у семи из 349 (2 %) пациентов, причем у шести из них шея была облучена в детском возрасте [35].

Наибольшая частота возникновения рака щитовидной железы после лечения ЛХ оказалась в работе O'Brien M.M. et al — пять случаев из 112 человек (4,5 %). Вероятнее всего, это связано как с проведением химиолучевой терапии всем больным этой когорты в детском возрасте, так и с существенной продолжи-

тельностью периода наблюдения (медиана 20,6 лет) [43]. Авторов интересовала заболеваемость раком щитовидной железы после подведения гораздо меньших, чем общепринятые, доз облучения от 15 до 25 Гр. Полученные ими результаты соответствуют существующему представлению о большей роли в возникновении рака щитовидной железы дозы облучения менее 30 Гр. Противоречат этому данные Tucker M.A. et al, в работе которых повышение суммарной очаговой дозы облучения свыше 20 Гр ассоциировалось с 13-кратным повышением частоты этой опухоли, не снижавшейся вплоть до дозы 60 Гр [18].

Имеются сведения о том, что, в отличие от эффективности лечения других злокачественных опухолей, развивающихся после лечения ЛХ, эффективность лечения рака щитовидной железы, обусловленного проведенной ранее химиолучевой терапией, не уступает результатам лечения первичного рака щитовидной железы [44].

Выводы

Приведенные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевая терапия ЛХ может прямо или косвенно вести к развитию ряда патологических состояний щитовидной железы. Имеющиеся в литературе сведения отражают различие как подходов исследователей к решению этого вопроса, так и возможностей набора большого количества пациентов. Работ, содержащих результаты наблюдения за пациентами, количество которых превышает 100 человек, очень мало. Последнее обстоятельство является причиной того, что изучение связи между патологией щитовидной железы и отдельными категориями терапии ЛХ, в особенности определенными схемами химиотерапии, как правило, не представляется возможным. Немногочисленные исследователи, оценивавшие влияние дозы облучения щитовидной железы, выбирали для сравнения разные рубежи суммарной очаговой дозы, что не позволяет сопоставить сопоставимые ими результаты. Учитывая, что в большинстве работ сроки наблюдения представлены в большом диапазоне, подсчет человеколет наблюдения давал бы возможность получить более точные результаты, однако этот подход применялся лишь в единичных работах.

Наличие перечисленных проблем показывает, что решение вопроса о влиянии терапии ЛХ на развитие патологических состояний щитовидной железы все еще не является исчерпывающим.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Atahan I.L., Yildiz F., Ozyar E., Uzal D.* Thyroid dysfunction in children receiving neck irradiation for Hodgkin's disease. // *Radiat. Med.*, 1998, **16**, P. 359–366.
2. *Hancock S.L., McDougall I.R., Constine L.S.* Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, **31**, P. 1165–1170.
3. *Healy J.C., Shafford E.A., Reznick R.H. et al.* Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. // *Brit. J. Radiol.*, 1996, **69**, P. 617–623.
4. *Nishiyama K., Kozuka T., Higashihara T. et al.* Acute radiation thyroiditis. // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, **36**, P. 1221–1224.
5. *Illes A., Gergely L., Andras C. et al.* Hypothyroidism in Hodgkin's disease patients. // *Magy. Oncol.*, 2001, **45**, No. 5, P. 411–415.
6. *Poppema S.* Immunology of Hodgkin's disease. // *Baillieres Clin. Haematol.*, 1996, **9**, P. 447–457.
7. *Weetman A.P., McGregor A.M.* Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. // *Endocr. Rev.*, 1994, **15**, P. 788–830.
8. *Sklar C., Whitton J., Mertens A. et al.* Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, **85**, P. 3227–3232.
9. *Chow E.J., Friedman D.L., Stovall M. et al.* Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivors study. // *Pediatric Blood & Cancer*, 2009, **53**, P. 432–437.
10. *Constine L.S., Donaldson S.S., McDougall I.R. et al.* Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1984, **53**, P. 878–883.
11. *Van Santen H.M., Vulsma T., Dijkgraaf M.G. et al.* No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adults survivors of childhood cancer. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2003, **88**, P. 3657–3663.
12. *Ziora K., Bubala H., Glowacki J. et al.* Thyroid function after external irradiation of the neck in patients with Hodgkin's disease – long-term observations. // *Endocrinol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2006, **12**, No. 4, P. 261–267.
13. *Балашов А.Т., Мясников А.А.* Заболевания щитовидной железы при комплексном лечении лимфогранулематоза. // *Проблемы эндокринологии*, 1998, № 2, С. 19–21.
14. *Zsafia M., Katalin K., Judit V. et al.* What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? Long-term follow-up of cured patients. // *Hematol. Oncol.*, 2007, **25**, No. 4, P. 178–183.
15. *Illes A., Biro E., Miltenyi Z. et al.* Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. // *Acta Haematol.*, 2003, **109**, P. 11–17.
16. *Bethge W., Guggenberger D., Bamberg M. et al.* Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. // *Ann. Hematol.*, 2000, **79**, No. 3, P. 114–118.
17. *Metzger M.L., Hudson M.M., Somes G.W. et al.* White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.*, 2006, **24**, No.10, P. 1516–1521.
18. *Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R.* Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. // *N. Engl. J. Med.*, 1991, **325**, P. 559–605.
19. *Bhatia S., Ramsay N.K., Bantle J.P. et al.* Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood. // *Oncologist*, 1996, **1**, P. 62–67.
20. *Muller A.F., Berghout A., Wiersinga W.M. et al.* Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. // *Neth. J. Med.*, 2008, **66**, No. 3, P. 134–142.
21. *Diller L., Chow E.J., Gurney J.G. et al.* Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, **27**, No.14, P. 2339–2355.
22. *Харченко В.П., Паньшин Г.А., Сотников В.М. и соавт.* Постлучевой гипотиреоз у больных лимфомой Ходжкина. Значение возраста и суммарной дозы облучения. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2005, **50**, № 1, С. 68–72.
23. *Garnick M.B., Larsen P.R.* Acute deficiency of thyroxine-binding globulin during L-asparaginase therapy. // *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, P. 252–253.
24. *Heidemann P.H., Stubbe P., Beck W.* Transient secondary hypothyroidism and thyroxine binding globulin deficiency in leukemic children during polychemotherapy: an effect of L-asparaginase. // *Eur. J. Pediatr.*, 1981, **136**, P. 291–295.
25. *Djurica S.N., Plecas V., Milojevic Z. et al.* Direct effects of cytostatic therapy on the functional state of the thyroid gland and TBG in serum of patients. // *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1990, **96**, P. 57–63.
26. *Stuart N.S., Woodroffe C.M., Grundy R., Cullen M.N.* Long-term toxicity of chemotherapy for testicular cancer: the cost of cure. // *Brit. J. Cancer*, 1990, **61**, P. 479–484.
27. *Sutcliffe S.B., Chapman R., Wrigley P.F.* Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. // *Med. Pediatr. Oncol.*, 1981, **9**, P. 439–448.
28. *Ogilvy-Stuart A.L., Shalet S.M., Gattamaneni H.R.* Thyroid function after treatment of brain tumors in children. // *J. Pediatr.*, 1991, **119**, P. 733–737.
29. *Loeffler M.L., Tarbell N.J., Garber J.R., Mauch P.* The development of Grave's disease following radiation

- therapy in Hodgkin's disease. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **14**, P. 175–178.
30. *Ghandour C., Le Prise P.Y., Hespel J.P.* Hodgkin's disease and hyperthyroidism. // *Acta Haematol.*, 1985, **74**, P. 137–143.
 31. *Tarbell N.J., Thompson L., Mauch P.* Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1990, **18**, P. 275–281.
 32. *Mortimer R.H., Hill G.E., Galligan J.P. et al.* Hypothyroidism and Graves' disease after mantle irradiation: a follow-up study. // *Aust. N. Z. J. Med.*, 1986, **16**, P. 347–351.
 33. *Wasnich R.D., Grumet F.C., Payne R.O., Kriss J.P.* Graves' ophthalmopathy following external neck irradiation for nonthyroidal neoplastic disease. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, **37**, P. 703–713.
 34. *Crom D.B., Kaste S.C., Tubergen D.G. et al.* Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. // *Med. Pediatr. Oncol.*, 1997, **28**, No.1, P. 15–21.
 35. *Халиль Е.Ф., Сотников В.М., Паньшин Г.А. и соавт.* Узловые образования и рак щитовидной железы после лучевого лечения у больных лимфомой Ходжкина. // *Вестник Росс. научн. центра рентгенодиагностики*, 2010, № 10, С. 15–23.
 36. *Taylor A.J., Croft A.P., Palace A.M. et al.* Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. // *Int. J. Cancer*, 2009, **125**, P. 2400–2405.
 37. *Bounacer A., Wicker R., Caillou B. et al.* High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements in thyroid tumors from patients who had received external radiation. // *Oncogene*, 1997, **15**, P. 1263–1276.
 38. *Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al.* RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and non irradiated malignant and benign thyroid lesions in children and adults. // *J. Clin. Endocrin. Metabol.*, 2001, **86**, P. 3211–3216.
 39. *Sigurdson A.J., Ronckers C.M., Mertens A.C. et al.* Primary thyroid cancer after a first tumor in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. // *Lancet*, 2005, **365**, P. 2014–2023.
 40. *Tucker M.A., Jones P.H., Boice J.D. et al.* Therapeutic radiation at young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. // *Cancer Res.*, 1991, **51**, No. 11, P. 2885–2888.
 41. *Bhatti P., Veiga L.H., Roneckers C.M. et al.* Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. // *Radiat. Res.*, 2010, **174**, No. 6, P. 741–752.
 42. *Шахтарица С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В.* Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. // *Клиническая онкогематология*, 2008, **1**, № 3, С. 248–251.
 43. *O'Brien M.M., Donaldson S.S., Balise R.R. et al.* Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. // *J. Clin. Oncol.*, 2010, **28**, No. 7, P. 1232–1239.
 44. *Archarya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M. et al.* Thyroid neoplasms after therapeutic radiation of malignancies during childhood or adolescence. // *Cancer*, 2003, **97**, P. 2397–2403.

Поступила: 13.09.2011

Принята к печати: 17.02.2011

Л.И. Мусабаева**РЕЦЕНЗИЯ НА «НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКЕ». ПОД РЕД. Ю.Б.ЛИШМАНОВА, В.И.ЧЕРНОВА. В двух томах. Томск: STT, 2010. Т.1. – 290 с., Т.2.– 418 с.****L.I. Musabaeva****Book Review: National Guidance on Radionuclide Diagnosis.****Edited by: Y.B. Lishmanov and V.I. Chernov. In two volumes; Tomsk, STT Publisher; 290 pp. (Vol. 1) and 418 pp. (Vol. 2). In Russian.**

В 2010 г. в томском издательстве STT вышли в свет два тома руководства по радионуклидной диагностике под редакцией ведущих в нашей стране специалистов – член-корреспондента СО РАМН, профессора, зам. директора НИИ кардиологии СО РАМН, руководителя лаборатории радионуклидных исследований Ю.Б. Лишманова и д.м.н., профессора В.И. Чернова, руководителя отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии СО РАМН. В классификационной системе ядерная медицина представлена как самостоятельный класс раздела медицинской радиологии. После знакомства с руководством мне приятно представить читателям изданные труды, качественно оформленные, с многочисленными великолепными иллюстрациями на хорошей мелованной бумаге, из которых читатель получит самые современные сведения по применению новых методов радионуклидной диагностики в онкологии, кардиологии и других клинических дисциплинах. Подобные руководства на долгие годы являются настольными книгами врачей диагностов и клиницистов, а также студентов медицинских вузов. В основу настоящей книги легли приоритетные работы авторов и обобщенный мировой опыт ядерной медицины.

В первой главе рассматриваются общие вопросы радионуклидной диагностики. В ней подробно изложены сведения о радиофармпрепаратах для сцинтиграфии и для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) (Р.Н.Красикова). Кроме того, в главе представлен раздел, посвященный аппаратуре для сцинтиграфических исследований и ПЭТ.

В главе 2 читатели знакомятся с современными методами радионуклидной диагностики, применяемыми в клинической практике. Подробно описываются методы радионуклидных исследований онкологических больных в зависимости от локализации опухолевого процесса, начиная с диагностики рака легкого и заканчивая диагностикой меланомы кожи. Раздел подготовлен большим коллективом авторов. Здесь освещаются принципы и основы применения ПЭТ в онкологии. Завершают первый том разделы по радионуклидной диагностике в неврологии и психиатрии и нейроонкологии. Из большого раздела по

диагностике различных заболеваний следует выделить радионуклидную диагностику лимфопролиферативных заболеваний как один из важнейших методов, т.к. контингент больных в преобладающем большинстве составляют молодые люди, и применение ПЭТ для заключительной диагностики остаточных состояний после проведенного химио- и лучевого лечения является определяющим. Большинство исследователей считает, что данный метод должен стать рутинным и доступным.

Второй том национального руководства начинается с раздела, посвященного радионуклидной диагностике в кардиологии. Этот раздел занимает почти половину тома. Очень подробно в руководстве изложены роль и место радионуклидных исследований в пульмонологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, ангиологии, остеологии, гинекологии и андрологии, а также при диагностики воспалительных процессов и патологии селезенки. Чрезвычайно интересным и практически значимым представляется раздел, посвященный выявлению сторожевых лимфатических узлов.

Широкое освещение в приводимом руководстве новой отечественной и зарубежной литературы по каждому представленному разделу делает этот труд особо ценным для практических врачей-кардиологов, онкологов, терапевтов и студентов медицинских вузов, которые имеют возможность ознакомления с современными взглядами и диагностическими проблемами различных заболеваний человека. Высокая содержательность позволяет рассматривать данное руководство как энциклопедию радионуклидной диагностики. Обилие фотографий, рисунков, схем, диаграмм, а также предметный указатель к каждому разделу национального руководства облегчают работу с книгой. В целом представленный большой труд «Национальное руководство по радионуклидной диагностике» под редакцией Ю.Б. Лишманова и В.И. Чернова является прекрасным учебным пособием для радиологов, онкологов, терапевтов и врачей других специальностей, связанных с лечением больных.

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ
«ТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ»
25–27 АПРЕЛЯ 2012 ГОДА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

**Scientific-Practical International Conference and Physician Training on
Thoracic Radiology. 25–27 April 2012, St.-Petersburg, Russia
Saint-Peterburg, April 25–27, 2012**

В Санкт-Петербурге состоялась вторая международная конференция и школа для врачей «Торакальная радиология». Традиционно с лекциями и научными докладами выступили ведущие отечественные ученые в области диагностики заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой патологии, а также признанные эксперты в области торакальной радиологии из Бельгии, Германии, Голландии, Испании, Франции, США и Южной Кореи. Ставшее доброй традицией участие лидеров Европейского общества торакальной визуализации (ESTI) в работе конференции несомненно повысило ее научный и профессиональный уровень. В этом году в работе конференции приняли участие более 450 делегатов из России и стран ближнего зарубежья, что почти на треть превышает количество делегатов прошлой конференции. Знаменательно, что в числе активных участников конференции было более 50 врачей-пульмонологов, фтизиатров, торакальных хирургов, онкологов и кардиологов.

Конференция впервые проводилась от имени Общества торакальных радиологов России, которое было создано на предыдущей конференции, состоявшейся в ноябре 2010 г. в Москве, и официально зарегистрировано в 2011 г. Председателем правления общества был избран проф. И.Е.Тюрин. Основной задачей общества торакальных радиологов является координация усилий специалистов различных направлений клинической медицины для повышения эффективности лучевой диагностики заболеваний органов дыхания и кровообращения.

На конференции основное внимание традиционно было обращено на возможности своевременной диагностики наиболее распространенных социально значимых болезней, таких как рак легкого, туберкулез, пневмонии и другие легочные инфекции, обструктивные болезни легких и интерстициальные заболевания. Впервые в программу были включены са-

мостоятельные научные заседания по радионуклидной диагностике онкологических заболеваний и патологии кровообращения. Самые современные приемы визуализации находили достойное отражение в материалах конференции на специальных заседаниях, посвященных распознаванию поражений элементов сердечно-сосудистой системы грудной полости. Особенностью настоящей конференции стало значительное расширение раздела по диагностике кардиоваскулярной патологии органов грудной полости, что, в свою очередь, отражало насущные потребности национальной программы модернизации здравоохранения в части борьбы с сердечно-сосудистыми болезнями.

Большое внимание было уделено совершенствованию стратегии и тактики лучевых диагностических исследований, в том числе последовательности использования лучевых методов для решения сложных диагностических задач. Всесторонне обсуждались вопросы формирования рациональных протоколов лучевых исследований, снижения лучевых нагрузок при рентгенологических и, особенно, компьютерно-томографических исследованиях. Многочисленные аспекты методики проведения лучевых исследований и интерпретации их результатов обсуждались на заседаниях и школах, как для взрослых, так и для детей, что в современных условиях представляется особенно значимым и важным.

Обширная программа конференции включала три пленарных заседания, шесть научных заседаний и девять обучающих школ для врачей. В течение трех рабочих дней конференции было прочитано 70 лекций и научных докладов по наиболее актуальным вопросам лучевой диагностики заболеваний органов грудной полости.

Взаимосвязь методов визуализации и эффективности лечебно-диагностического процесса в современной торакальной клинике стала лейтмотивом

лекции П. Яблонского, главного фтизиатра МЗСР РФ и директора Санкт-Петербургского НИИ Фтизиопульмонологии. В современных условиях новые возможности томографических технологий, усовершенствованные методы интервенционной радиологии, в сочетании с медиастиноскопией, эндосонографией, гибридными технологиями существенно меняют традиционную практику выявления, распознавания и лечения заболеваний органов дыхания и средостения. Но одновременно эти новые возможности повышают требования к точности и достоверности интерпретации результатов лучевых исследований, эффективности использования нового оборудования.

Примечательным стало открытие конференции и тематика первого пленарного заседания. Доклады по фенотипированию обструктивной болезни легких (P. Grenier, Франция), по современным представлениям о лучевой диагностике туберкулеза органов дыхания (Jung-Gi Im, Южная Корея) и по скринингу рака легкого посредством низкодозной компьютерной томографии (S. Deiderich, Германия) вызвали большой интерес и оживленную дискуссию участников.

В разделе совершенствования методических приемов МСКТ и МРТ в практике распознавания болезней легких отметим сообщения М. Prokor (Голландия) «МСКТ — современное состояние», и Н.-У. Kauzсog (Германия) «МРТ при заболеваниях легких», в которых рассмотрены перспективы развития этих технологий в диагностике заболеваний органов грудной полости. Одновременно в сообщениях И. Кондрашова «Патология средостения у детей — значение КТ и МРТ» и Н. Ильиной «Методика КТ легких у детей и новорожденных» были специально подчеркнуты особенности использования приемов лучевой визуализации болезней легких и средостения в педиатрии. В целом, вопросам диагностике заболеваний органов грудной полости у детей были посвящены два отдельных заседания, на которых прозвучали 8 лекций и научных докладов.

Большое внимание участников привлекли новые возможности скрининга рака легкого на основе низкодозной КТ (S. Diederich, Германия). Автор этого доклада является координатором программы скрининга рака легкого в Германии, и этот практический опыт представляется чрезвычайно интересным. Рассматривая данный вопрос, автор, в частности, предлагал решать эту проблему с помощью низкодозовой компьютерной томографии в группах высокого риска. Наиболее важным результатом программ скрининга рака легкого стало доказанное снижение смертности в обследованной группе пациентов на 20% в сравнении с результатами в контрольной груп-

пе. При этом автор не рекомендовал продолжать использовать в широкой практике для этой цели обзорные рентгенограммы органов грудной полости и исследования мокроты, поскольку эти способы оказались малопродуктивными. Данный вывод следовал и из материалов, касающихся оценки эффективности вариантов диагностической тактики в случаях обнаружения в легких, выявленных тем или иным способом, солитарных узловых образований с разными рентгенологическими характеристиками по размеру и плотности. При любых способах скрининга рака легкого следует учитывать вероятность возникновения новообразования в зависимости от количества выкуренных и выкуриваемых сигарет, профессиональной деятельности.

Такой подход к данной проблеме соответствовал материалам, изложенным в лекции С. Schaefer-Prokor (Голландия) «Рак легкого — новая система стадирования». Основная мысль: благодаря современным возможностям визуализации (МСКТ, МРТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ) известная система (UICC и AJC) оценки стадийности рака легкого была дополнена и в некоторых вопросах уточнена. Это касается исключения из терминологии бронхоалоальвеолярного рака и замены его на высокодифференцированную аденокарциному, изменения в локализации лимфатических узлов центрального средостения при томографических исследованиях, новых представлений о внутриорганных метастазах при раке легкого. В отношении фактора Т сведения, которые могут быть получены в результате использования мультипланарных реформаций (инвазия опухоли в средостение, грудную стенку, рост по междолевым щелям) должны быть учтены в сторону увеличения при оценке состояния опухолевого узла. В оценке состояния категорий N и M особое внимание должно быть уделено данным, полученным с помощью ПЭТ и ПЭТ/КТ. В качестве рекомендаций автор предлагает рассматривать использование ПЭТ/КТ вместе с диагностической КТ, как единственной и возможно завершающей диагностической процедурой в оценке степени развития новообразования. В этом же ключе следует рассматривать и материалы И. Фроловой (Томск) «КТ в диагностике местно-распространенного центрального рака легкого». Интересную, насыщенную клиническими примерами лекцию по патологии средостения прочитал J. Vilar (Испания).

Большое внимание было уделено диагностике интерстициальных заболеваний органов дыхания в рамках пленарного заседания и научной сессии, а также в отдельных лекциях в программе школы для врачей. Благодаря современным возможностям высокоразрешающей и тонкослойной КТ, стало возможным достоверно разграничить выявленные пато-

логические структуры на основе преобладающего типа патологических изменений (ретикулярные, очаговые, инфильтративные и кистозные). В рамках этого деления, в свою очередь, стало возможным нозологическое разграничение и получение количественных характеристик для ряда диффузных поражений легких. Эти проблемы детально рассматривались в лекциях Р. Grenier (Франция), J. Verschakelen (Бельгия), В. Амосова (Санкт-Петербург), Я. Марченкова (Москва), И. Соколиной (Москва) и других.

Значительный интерес вызвали заседания, посвященные легочным инфекциям. В лекциях отечественных и зарубежных специалистов (Т. Franquet (Испания), П. Котлярова (Москва), М. Самохвалова (Санкт-Петербург) и др. были рассмотрены актуальные проблемы лучевой диагностики бактериальных, вирусных, паразитарных, грибковых инфекций. Большое внимание и оживленную дискуссию вызвали доклады специалистов из Южной Кореи, Jung-Gi Im и Kyung-Soo Lee, представивших собственный опыт оценки изменений в грудной полости у больных туберкулезом.

Значительную и очень интересную часть программы составили заседания, посвященные вопросам диагностики заболеваний сердца и крупных сосудов грудной полости. В рамках пленарного заседания, проведенного под руководством А.П. Савченко (Москва), научного заседания (В. Сеницын, Москва) и школы для врачей (И. Ицкович, Санкт-Петербург) были рассмотрены актуальные вопросы применения КТ и МРТ при сердечно-сосудистой патологии. В лекциях Т. Vogl и Н.У. Кауцзор (Германия), М. Вишняковой, В. Ховрина, Е. Мершиной (Москва) прозвучали новые данные об использовании МРТ в диагностике заболеваний сердца, острой и хронической тромбоэмболии легочной артерии, легочной гипертензии, а также о рациональном алгоритме лучевого исследования коронарных артерий и миокарда.

Впервые на конференции два самостоятельных заседания провели специалисты по радионуклидной диагностике заболеваний органов дыхания и крово-

обращения. На заседании по торакальной онкологии основное внимание ведущих отечественных ученых было сконцентрировано на проблемах оценки распространенности злокачественных опухолей и их дифференциальной диагностики на основе ПЭТ и ПЭТ/КТ технологий. В выступлениях В. Амосова, И. Бойкова, М. Тлостановой и М. Ходжибековой (Санкт-Петербург) основной акцент сделан на все возрастающую роль ПЭТ и ПЭТ/КТ-технологий как в определении стадии рака легкого и злокачественных лимфом, так и в дифференциальной диагностике новообразований с воспалительными заболеваниями. Второе заседание было целиком посвящено кардиоваскулярной патологии, в частности оценке патологии малого круга кровообращения у больных с ТЭЛА и изучению функции сердца при заболеваниях органов дыхания. В докладах Ю. Лишманова (Томск), В. Сергиенко (Москва), Д. Рыжковой (Санкт-Петербург) и К. Завадовского (Томск) были представлены современные взгляды на роль радионуклидной диагностики в алгоритмах диагностики болезней органов дыхания и кровообращения.

Все доклады и лекции, а также более 200 тезисов опубликованы в специально подготовленном сборнике, который получили все зарегистрированные участники конференции.

В рамках конференции была организована и успешно функционировала представительная выставка, частью которой стали и интересные сателлитные симпозиумы, а также электронная постерная сессия. Результаты работы конференции будут способствовать всесторонней интеграции отечественной радиологии в международное профессиональное сообщество.

Следующий конгресс Российского общества торакальных радиологов планируется провести в 2014 г.

Профессор, д.м.н. И.Е. Тюрин

Поступила: 01.06.2012

Принята к публикации: 20.06.2012



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК Научный совет РАН по радиобиологии

Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина 4. Тел./факс (495)939-7438. Эл. почта: radbio@sky.chph.ras.ru

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ №1

Отделение биологических наук РАН, Федеральное медико-биологическое агентство, Научный совет РАН по радиобиологии, Российское радиобиологическое общество РАН 13-14 ноября 2012 года проводят **Российскую научную конференцию**

«ОСТРЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ: КОНСЕРВАТИЗМ ИЛИ МОДЕРНИЗАЦИЯ»

На конференцию приглашаются специалисты в области исследования, поиска, создания и внедрения в практику противолучевых препаратов **разного профиля**. Предполагается сделать акцент на наиболее актуальных направлениях:

1. Новые подходы к поиску, созданию и испытанию противолучевых средств.
2. Поиск радиопротекторов/радиомодификаторов длительного действия, способных оказать благоприятное влияние на ранние и отдаленные последствия лучевого воздействия с низкой мощностью дозы.
3. Оптимизация медикаментозного лечения острых лучевых поражений (цитокины, индукторы цитокинов, комбинации препаратов и пр.).
4. Поиск индикаторов/маркеров повышенной фармакопрепарата радиорезистентности организма или радиочувствительной ткани (методология поиска, оценка информативности, проблема второй фазы клинических испытаний радиопротекторов).
5. Современные возможности профилактики и терапии основных синдромов радиационных поражений (патогенетические и симптоматические средства), включая местные, комбинированные и сочетанные поражения, а также поражения, вызванные инкорпорацией радионуклидов (антидоты радионуклидов).
6. Возможности противолучевой защиты от космического излучения.
7. Проблемы внедрения, производства и создания запасов противолучевых препаратов.

Окончательная программа конференции будет сформирована после получения тезисов докладов и регистрационных карт участников.

Оргкомитет:

Председатель: Бурлакова Е.Б., д.б.н., заместитель директора ИБХФ РАН, председатель Научного совета РАН по радиобиологии

Заместители председателя: Гребенюк А.Н., д.м.н., начальник кафедры ВМедА, главный токсиколог-радиолог МО РФ

Рождественский Л.М., д.б.н., заведующий лабораторией ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России

Члены Оргкомитета: Аксеев А.В., д.м.н., директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России

Бушманов А.Ю., д.м.н., первый заместитель генерального директора ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, главный профпатолог Минздравсоцразвития России

Газиев А.И., д.б.н., заведующий лабораторией ИТЭБ РАН, президент Радиобиологического общества РАН

Кудряшов Ю.Б., д.б.н., биологический факультет МГУ им.М.В.Ломоносова

Легеза В.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ военной медицины ВМедА МО РФ

Назаров В.Б., д.б.н., директор НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

Саенко А.С., д.м.н., заместитель директора Медицинского радиологического научного центра Минздравсоцразвития России

Симбирцев А.С., д.м.н., директор ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России

Ушаков И.Б., чл-корр. РАН, директор Института медико-биологических проблем РАН

Секретарь: Найдич В.И., к.х.н., ученый секретарь Научного совета РАН по радиобиологии

Организаторы конференции:

- Научный совет РАН по радиобиологии
- Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России
- Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН
- Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
- Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России
- Институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России
- Института медико-биологических проблем РАН
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ

Место проведения: Москва, конференц-зал Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН (ул.Косыгина, 4)

Основные даты: 14 мая 2012 г. — рассылка Информационного сообщения №1

31 августа 2012 г. — завершение приема тезисов докладов и регистрационных карт

1 октября 2012 г. — рассылка Информационного сообщения №2

12 ноября 2012 г. — заезд и регистрация участников конференции

13–14 ноября 2012 г. — заседания конференции

Для участия в конференции необходимо представить в Оргкомитет регистрационную карту и электронную версию текста тезисов доклада не позднее 31 августа 2012г.

Правила оформления тезисов:

НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА

(шрифт 12 полужирный, все прописные, центрирован)

Ф.И.О. авторов (шрифт 12, курсив, центрирован, фамилия докладчика подчеркнута)

Название организации полностью, город, страна, e-mail (шрифт 12, обычный, центрирован)

1 пустая строка

Текст тезисов...(шрифт 12, 1 интервал, выровнен по ширине)

Объем тезисов — не более 1 страницы через 1 интервал, WinWord, шрифт Times New Roman 12, абзац начинается с красной строки (1,25 см); поля сверху и слева 3см, снизу и справа — 2 см; текст тезисов печатать после заглавной части через одну пустую строку.

Одновременно с тезисами необходимо прислать **Регистрационную карту** основного докладчика, в которой обязательно **указать адрес электронной почты** для переписки. Тезисы будут рассмотрены Оргкомитетом до 25 сентября 2012 г. Решение Оргкомитета о приеме тезисов и форме вашего доклада вы получите в Информационном сообщении №2.

Оргвзносы: Оргвзнос, включающий оплату работ по подготовке тезисов к публикации, проведению заседаний и кофе-брейков, стоимость сборника тезисов, составит **500 руб.**, для аспирантов и студентов — **250 руб.** Оргвзнос можно оплатить по прибытии на конференцию при регистрации либо перевести на расчетный счет ИБХФ РАН до 20 октября 2012 г. Реквизиты будут приведены в Информационном сообщении №2.

ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Дополнительную информацию можно получить в Научном совете РАН по радиобиологии.

Телефон: (495) 939-74-38, Найдич Валерия Иосифовна, ученый секретарь

Электронная почта: radbio@sky.chph.ras.ru

Сайт Научного совета РАН по радиобиологии: www.radbio.narod.ru

Регистрационная карта участника конференции

**«ОСТРЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ:
КОНСЕРВАТИЗМ ИЛИ МОДЕРНИЗАЦИЯ»**

Москва, 13–14 ноября 2012г.

Фамилия _____

Имя _____ Отчество _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Должность _____

Место работы (не сокращать) _____

Адрес _____

Телефон _____ Факс _____

Электронная почта (обязательно) _____

Название доклада _____

Предпочтительная форма доклада (устный, стендовый) _____

Необходимость места в гостинице _____