

Весьма значителен объем научных трудов и публикаций Л.Д. Линденбрата. Им лично и в соавторстве создано 40 монографий, руководств и учебников. Такие монографии и руководства как «Методика изучения рентгеновских снимков», «Рентгенология печени и желчных путей», «Рентгенология радиоизотопная диагностика заболеваний молочных желез» (в соавторстве с Н.Н. Бражниковым), «Методы рентгенологического исследования органов и систем человека» и «Рентгенологические синдромы и диагностика заболеваний легких» (в соавторстве с Л.Б. Наумовым), «Система обследования больных при подозрении на злокачественную опухоль», «Очерки развития российской рентгенологии» стали настольными книгами врачей-рентгенологов.

Особое значение приобрел его вклад в подготовку и воспитание кадров. С 1963 г. и по настоящее время студенты медицинских вузов изучают рентгенологию и радиологию по учебникам Л.Д. Линденбрата (было также переиздание учебника на узбекском языке и издание руководства на латышском языке). Особой новизной отличались написанные им первые программные учебники «Медицинская рентгенология» и «Медицинская радиология» при участии Ф.М. Лясса и Л.Б. Наумова и удостоенные Почетных дипломов Министерства здравоохранения СССР. Особое значение имели созданные в соавторстве с И.П. Королюком два издания учебника «Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии)». Второе издание этого руководства было удостоено в 2001 г. премии Правительства Российской Федерации в области образования.

Список научных статей Л.Д. Линденбрата включает 486 публикаций. Это 363 статьи по различным проблемам медицинской радиологии, опубликованных в научных журналах (в том числе 20 — на английском и немецком языках), в энциклопедиях и сборниках научных трудов, а также научно-методические статьи, предисловия к монографиям и сборникам научных трудов, рецензии на книги и учебники.

Хорошо известна активная научно-общественная деятельность Л.Д. Линденбрата. В разные годы он был членом Президиума Всесоюзного и Всерос-

сийского научных обществ рентгенологов и радиологов и членом Всесоюзного общества гастроэнтерологов. С 1996 г. по 2004 г. Л.Д. Линденбрата был президентом Московского общества рентгенологов и радиологов, в составе которого им были созданы секции лучевой терапии и маммологии.

Начиная с 60-х годов XX века Л.Д. Линденбрата работал членом редколлегии, а с 1990 г. до 2000 г. — главным редактором журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». В этом журнале были опубликованы 10 его передовых статей и свыше 40 статей по проблемам радиоизотопной диагностики, маммологии, подготовки кадров, истории отечественной рентгенографии, его рецензии на новые книги и учебники. С 2004 г. по 2011 г. он был главным редактором журнала «Радиология — практика».

Л.Д. Линденбрата является почетным членом Российской и ряда зарубежных научных радиологических ассоциаций. Он был награжден орденами «Красная звезда» и «Отечественная война 2-ой степени», 22 правительственными медалями (в том числе «За оборону Ленинграда» и «За боевые заслуги»), 7 памятными медалями и 5 почетными грамотами за многолетнюю лечебную, педагогическую и научную деятельность, 8 почетными премиями, медалями и дипломами за труды в области медицинской радиологии (в том числе «Почетной медалью М.И. Немцова», «Почетным знаком Ю.Н. Соколова» и званием «Почетный профессор Российского научного центра радиологии и хирургических технологий», а также 11 нагрудными знаками «Фронтовик 1941—1945 гг.», «Отличник ВМФ», «Отличник высшей школы» и др.).

Сердечно поздравляем Леонида Давидовича с 90-летием, желаем ему здоровья и благополучия!

*Научно-практический центр медицинской радиологии департамента здравоохранения Москвы
Редакция журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»
14.05.2012*

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2012

Том 57

№ 5

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

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

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 10.10.2012. Формат 60×88/8
Печать офсетная. 11.0 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

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

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Л.Д. ЛИНДЕНБРАТЕНА



3 ноября 2012 г. исполняется 90 лет профессору Леониду Давидовичу Линденбрaтену — руководителю отдела подготовки специалистов Научно-практического центра медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы. Л.Д. Линденбрaтен прошел долгий жизненный путь. В 1940 г. он поступил в Высшее военно-морское медицинское училище при Военно-морской медицинской академии (ВММА) в Ленинграде. Учеба шла с перерывами, вызванными направлением курса в 1941 г. на Ленинградский фронт, а также участием в обороне Ленинграда (с октября по декабрь 1941 г.).

По окончании ВММА Л.Д. Линденбрaтен был назначен старшим рентгенологом главного госпиталя Северо-Балтийского флота (1946–1947 гг.), после чего был переведен в ВММА. С октября 1947 г. до марта 1956 г. он был врачом-рентгенологом клиники факультетской терапии и клиник ВММА, размещенных в многопрофильных ленинградских больницах. Личное совершенствование и большой опыт практической рентгенологической деятельности выразились в создании книг «Неотложная рентгенодиагностика» и «Методика изучения рентгеновских снимков» (отмечена Почетным дипломом Выставки достижений народного хозяйства СССР). В 1957 г. совместно с Д.С. Линденбрaтеном было создано руководство «Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания у детей», сыгравшее большую роль в развитии педиатрической рентгенодиагностики и удостоенное премии выдающегося русского ученого Н.Ф. Филатова.

В 1950 г. Л.Д. Линденбрaтен защитил кандидатскую диссертацию, посвященную экспериментальному изучению всасывания истинных и коллоидных растворов и взвесей из плевральной и брюшной полостей. В 1953 г. он публикует монографию «Рентгенологическое исследование печени и желчных путей», а в 1954 г. защищает докторскую диссертацию. С марта 1956 г. до июля 1959 г. он назначается старшим преподавателем кафедры рентгенологии ВММА, а затем заместителем начальника кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В 1959 г. Л.Д. Линденбрaтен избирается заведующим кафедрой рентгенологии и радиологии I-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. В обстановке активной педагогической и научной работы формировались кадры молодых ученых и преподавателей и создавались дозиметрическая, ангиографическая, радиоизотопная, термографическая и, позднее, маммологическая лаборатории и кабинеты. Под руководством Л.Д. Линденбрaтена были защищены 20 докторских и 80 кандидатских диссертаций. Сотни врачей-рентгенологов были подготовлены в клинической ординатуре.

Основными направлениями научной деятельности Л.Д. Линденбрaтена явились: 1) общие методологические проблемы медицинской радиологии; 2) рентгенофизиология и функциональная патология желчных путей и диагностика заболеваний печени и желчных путей; 3) ранняя диагностика злокачественных опухолей и, в первую очередь, комплексная диагностика ранних стадий рака молочной железы.

стран он одно время был наиболее долго работавшим в ней представителем. З. Яворовский снискал себе очень доброе отношение членов многих делегаций из разных стран. Доброжелательные и дружеские контакты он поддерживал с членами делегации СССР и Российской Федерации. З. Яворовский всегда живо интересовался жизнью нашей страны. Однако иногда это были не только просто дружественные отношения и деловые контакты, но и дискуссии, которые носили острый характер.

Наиболее ярким примером такой острой ситуации явилось обсуждение результатов исследований медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Этой проблемой НКДАР ООН занимался с первых лет аварии, дискуссии по этому поводу продолжаются и сегодня, но особенно остро они проходили в первые постчернобыльские годы. НКДАР ООН удалось сыграть важную роль в строго научной интерпретации последствий облучения населения этой крупнейшей радиационной катастрофы. Уже по получении первых результатов медицинских исследований в регионе аварии на ЧАЭС З. Яворовский четко высказал свою точку зрения о невозможности расчета риска возникновения раковых заболеваний (и заболеваний другой этиологии) как следствия воздействия ионизирующих излучений для такого крупного региона, какой стала обширная территория, подвергшаяся загрязнению. З. Яворовский был активным и эмоциональным участником достаточно бурных дискуссий в 80–90-е годы с представителями ряда научных организаций, «зеленых» и специалистов, занявших крайние позиции в оценке очень серьезных отрицательных последствий аварии на ЧАЭС для здоровья населения, когда число жертв от облучения людей оценивалось миллионными величинами.

Именно в этот период выходят в свет известные публикации З. Яворовского о специфике использования линейной беспороговой концепции действия ионизирующих излучений применительно к области малых доз облучения. К этой теме З. Яворовский возвращался еще не раз в своей научной деятельности. Так, в 2010 г. незадолго до его смерти им была опубликована обзорная статья «Чернобыльская катастро-

фа и как ее надо было понимать», где он взглядом историка взглянул на эволюцию идей, касающихся оценки последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

По вопросам биологического действия малых доз ионизирующих излучений на здоровье человека и применения гипотезы беспороговой линейной концепции действия радиации З. Яворовский написал немало статей в научной печати, широко освещаая проблему и в общественной среде.

З. Яворовский был всесторонне одаренным человеком — знал английский, немецкий, русский языки, детально изучал санскрит и индийскую культуру. Он был страстным альпинистом (кстати, образцы радиоактивных выпадений после глобальных ядерных испытаний были собраны им в Арктике и впоследствии проанализированы). Вопросами радиационной безопасности З. Яворовский помимо НКДАР ООН занимался в ЮНЕП, МАГАТЭ и других международных организациях. Сразу после чернобыльскй аварии он предложил польскому правительству провести йодную профилактику у детей.

Еще одной важной проблемой, которой серьезно занимался З. Яворовский, было глобальное изменение климата. Им подготовлен ряд солидных трудов на эту тему.

Память о профессоре Збигниеве Яворовском надолго сохранится в сердцах его коллег как о ярком талантливом ученом, отстаивающем свои убеждения эмоционально и на высоком профессиональном уровне.

Выражаем благодарность за справочные материалы, использованные в заметке, которые представлены Л. Добржинским (L. Dobrzynski), М.П.Р. Валигорским (M.P.R. Waligorski) и М. Юниаком (M.K. Janiak).

*Л.А. Ильин
А.К. Гуськова
Р.М. Алексахин
В.К. Иванов
М.Ф. Киселев
О.А. Павловский
И.И. Крышев*

СОДЕРЖАНИЕ № 5 — 2012

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

- 5 **Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка в организме крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов**
К.В. Котенко, И.К. Беляев, Ю.П. Бузулуков, А.Ю. Бушманов, В.Ф. Демин, И.В. Гмошинский, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, Н.С. Марченков, П.Г. Нисимов, Р.В. Распопов, В.Ю. Соловьев

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

- 11 **О работе 59-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) (Вена, 21–25 мая 2012 г.)**
М.Ф. Киселев, Т.В. Азизова, А.В. Аклеев, Р.М. Алексахин, В.К. Иванов, А.Н. Котеров, И.И. Крышев, Б.К. Лобач, О.А. Павловский, С.А. Романов, А.В. Сажин, С.М. Шинкарев
- 20 **Гармонизированный подход к регулированию безопасности в разных областях деятельности человека**
В.Ф. Демин, В.В. Романов, В.Ю. Соловьев

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- 31 **Острые лучевые поражения как осложнения медицинского облучения**
И.А. Галстян, Н.М. Надежина
- 37 **Электронно-фотонная терапия злокачественных опухолей с поражением органа зрения**
Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, А.И. Карягина, А.И. Урбанский, Е.В. Тришкина
- 42 **Клинические и морфологические факторы в оценке эффективности лечения рака кожи лица импульсным излучением неодимового лазера**
К.Г. Москалик, А.П. Козлов

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

- 47 **Роль функциональной мультисрезовой компьютерной томографии в определении сократимости прямых мышц при травме орбиты**
Н.А. Чупова, И.В. Бодрова, С.К. Терновой, Я.О. Груша, С.С. Данилов
- 54 **Сцинтиграфические особенности поражения легких при бронхиальной астме**
Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, К.В. Завадовский, А.В. Дубоделова
- 58 **Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl—хлоридом в диагностике опухолевых процессов в легких и средостении**
В.Д. Завадовская, А.П. Куражов, О.Ю. Килина, И.Э. Гербек, З.А. Маевская, М.А. Зоркальцев

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

- 66 **Стерильность изделий медицинского назначения, прошедших облучение в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в 2007–2009 годах**
В.В. Калашников, Л.А. Наумова, Е.В. Рабинкова, О.В. Шишкова

ОБЗОР

- 72 **Противолучевая защита и терапия: современное состояние, проблемы и перспективы**
Л.М. Рождественский

ХРОНИКА

- 83 **Совещание в Центре аварийного реагирования МАГАТЭ. 23–27 апреля 2012 г., г. Вена, Австрия**
А.В. Барабанова

- 85 **К годовщине смерти профессора Збигниева Яворовского (1927–2011)**

ЮБИЛЕЙ

- 87 **К 90-летию со дня рождения Л.Д. Линденбратена**

CONTENTS № 5 – 2012

RADIATION BIOLOGY	5	Experimental Research of Zinc Oxide-labeled Nanoparticles Biokinetics in Rats' Organism after Single Oral Administration by Labeled Atoms Technology <i>K.V. Kotenko, I.K. Belyaev, Yu.P. Buzulukov, A.Yu. Bushmanov, V.F. Demin, I.V. Gmoshinski, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, N.S. Marchenkov, P.G. Nisimov, R.V. Raspopov, V.Yu. Soloviev</i>
RADIATION SAFETY	11	On the 59th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21–25 May 2012) <i>M.Ph. Kiselev, T.V. Azizova, A.V. Akleyev, R.M. Aleksakhin, V.K. Ivanov, A.N. Koterov, I.I. Kryshev, B.K. Lobach, O.A. Pavlovsky, S.A. Romanov, A.V. Sazhin, S.M. Shinkarev</i>
	20	Harmonized Approach to the Health Safety Regulation in Different Areas of Human Activity <i>V.F. Demin, V.V. Romanov, V.Yu. Soloviev</i>
RADIATION MEDICINE	31	Local Radiation Injuries as Complications of Medical Radiation Exposure <i>I.A. Galstyan, N.M. Nadejina</i>
RADIATION THERAPY	37	Electron-Photon Therapy in Malignant Solid Tumors Treatment with Lesions of the Eye <i>N.V. Ilyin, Yu.N. Vinogradova, A.I. Karyagina, A.I. Urbansky, E.V. Trishkina</i>
	42	Clinical and Morphological Factors in Evaluation of Efficacy of Facial Carcinoma Treatment by High-energy Pulsed Neodymium Laser <i>K.G. Moskalik, A.P. Kozlov</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	47	The Role of Functional Multislice Computed Tomography in Determining the Contractility of the Rectus Muscles in Orbital Trauma <i>N.A. Chupova, I.V. Bodrova, S.K. Ternovoy, Ya.O. Grusha, S.S. Danilov</i>
NUCLEAR MEDICINE	54	Scintigraphic Peculiarities of Lung Affection in Case of Bronchial Asthma <i>Yu.B. Lishmanov, N.G. Krivonogov, T.S. Ageeva, K.V. Zavadovskiy, A.V. Dubodelova</i>
	58	¹⁹⁹Tl-Chloride-Scintigraphy in Diagnostics of Neoplastic Processes in Lungs and Mediastinum <i>V.D. Zavadovskaya, A.P. Kourazhov, O.Yu. Kilina, I.E. Gerbek, Z.A. Mayevskaya, M.A. Zorkaltsev</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	66	Sterility of Medical Devices after Irradiation and Sterility Test in A.I. Burnazyan FMBC in 2007–2009 years <i>V.V. Kalashnikov, L.A. Naumova, E.V. Rabinkova, O.V. Shishkova</i>
REVIEW	72	Radiation countermeasures (protection and therapy): Modern Statement, Problems and Prospectives <i>L.M. Rozhdestvensky</i>
CHRONICLE	83	Workshop on Sharing Lessons Learned From Past Response and Exercises: Output of Meeting in the IAEA Incident and Emergency Centre (23–27 April 2012)
	85	Memorial of Professor Zbigniew Javorowski (1927–2011)
JUBILEE	87	L.D. Lindenbraten 90th anniversary

К ГОДОВЩИНЕ СМЕРТИ ПРОФЕССОРА ЗБИГНИЕВА ЯВОРОВСКОГО (1927–2011)

Memorial of Professor Zbigniew Javorowski (1927–2011)



Около года назад научная общественность понесла тяжелую утрату – 12 ноября 2011 г. из жизни ушел профессор Збигниев Яворовский (Zbigniew Javorowski) – учный в области радиационной безопасности с мировым именем. З. Яворовский родился в 1927 г. и получил образование как практикующий врач-медик в Кракове – средневековой столице Польши, закончив медицинский университет, а затем продолжил свой трудовой путь в области физиологической химии по химическому канцерогенезу. В 1953–1958 гг. он работал как медик-радиотерапевт в институте онкологии в одном из польских городов. В 1970–1987 гг. З. Яворовский трудился в Центральной лаборатории радиационной защиты в Варшаве. После непродолжительной работы в Осло и Токио он вернулся в 1993 г. в Варшаву в Центральную лабораторию радиационной защиты.

Круг научных интересов З. Яворовского весьма впечатляющий. Вот только некоторые из них, касающиеся проблем радиационной безопасности: радиоактивное загрязнение биоты и окружающей среды, развитие аналитических методов определения раз-

личных радионуклидов и других поллютантов в организме человека и объектах окружающей среды, метаболизм радионуклидов, биологическое действие ионизирующих излучений, влияние ядерной войны на население Земли, реабилитационные мероприятия после ядерных аварий и радиоактивного загрязнения окружающей среды, концентрационные зависимости воздействия поллютантов и радионуклидов на биоту, исторический мониторинг радионуклидов и тяжелых металлов, вертикальная стратификация радионуклидов в стратосфере, влияние радионуклидов на окружающую среду при выпадениях в угольном топливном цикле и др.

Особую роль сыграла яркая деятельность З. Яворовского в Научном комитете ООН по действию атомной радиации, куда Польша вступила в 1973 г. (сам НКДАР ООН был организован в 1955 г.). З. Яворовский стал сразу представителем Польши в этой организации, а в 1978–1979 гг. и 1980–1981 гг. был ответственно ее вице-председателем и председателем. На посту члена НКДАР ООН он работал до 2010 г. Среди членов этой организации из разных

Большинство частных докладов об авариях и инцидентах касались ситуаций с «потерянными источниками» и случаев переоблучения пациентов при медицинском использовании источников излучений. В частности, наиболее серьезные инциденты с потерянными источниками высокой активности и с реальным лучевым поражением людей при медицинском использовании излучений были представлены в докладах экспертов из Венесуэлы и Панамы.

Необходимо отметить, что случаи обнаружения источников, снятых с эксплуатации и оставленных без наблюдения или переданных на временное хранение в некомпетентные организации, в большинстве случаев расследовались с участием специалистов МАГАТЭ и служили одновременно хорошим «тренингом» для служб аварийного реагирования в странах, не имевших ранее соответствующего опыта.

Очень интересным следует считать опыт тренировок по аварийному реагированию, представленный в докладах Х. Pectorin (Франция) и С. Vandecasteele (Бельгия). Аварийные учения в этих странах характеризуются вовлечением всех государственных и научно-организационных структур, ответственных за осуществление работ по расследованию, оказанию помощи и ликвидации последствий ядерных и радиологических аварий.

Доклад А.В. Барабановой, подготовленный по заказу организаторов совещания, был посвящен описанию регистра аварий, созданного в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, и базы данных по лучевым поражениям. Были рассмотрены уроки Чернобыля по оказанию медицинской помощи пострадавшим в аварии 1986 г. и дана оценка того, насколько эти уроки оказались полезными в последующие 25 лет.

Подготовленные рабочими группами общие выводы и рекомендации (всего более 50 предложений) в обобщенном виде могут быть сформулированы следующим образом.

Рассмотренная совещанием проблема и, в частности, подготовка документа серии стандартов МАГАТЭ «Готовность и реагирование на радиологические и ядерные аварии» имеют большое значения

для большинства стран мира, т.к. география радиационных аварий постоянно расширяется.

Планирование готовности к радиационной аварии должно учитывать как общие, разработанные ранее международные правила, так и отвечать реальным возможностям отдельных стран. В них должны быть четко сформулированы правила взаимодействия отдельных звеньев структур аварийного реагирования, постоянная связь (организационная и информационная) между которыми является залогом успешной их работы в критической ситуации.

Сообщение об отдельных, даже незначительных аварийных ситуациях, в рамках «Международной конвенции об оповещении и помощи» с последующим анализом причин и последствий аварии имеет огромное значение. Это должно рассматриваться как одно из обязательных правил, в том числе, при планировании готовности аварийного реагирования.

Контроль за производством, закупкой, использованием и снятием с эксплуатации источников излучений должен быть повсеместно усилен.

Особое внимание следует уделить специальной подготовке по радиационной безопасности кадров в медицинских учреждениях, использующих источники ионизирующих излучений.

Кроме того, предложено провести совместно с другими отделами Агентства пересмотр и доработку системы классификации аварий INES, расширив и уточнив принятые в ней на сегодня основные формулировки.

Участники совещания отмечают большой вклад Центра аварийного реагирования МАГАТЭ в подготовку и распространение ряда руководящих и рекомендательных международных документов, способствующих становлению и совершенствованию служб радиационной безопасности во многих странах.

Организаторы совещания выразили глубокую благодарность всем ее участникам, которые, в свою очередь, отметили высокий уровень подготовки и проведения этого важного мероприятия.

А.В. Барабанова

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

RADIATION BIOLOGY

K.V. Kotenko¹, I.K. Belyaev¹, Yu.P. Buzulukov², A.Yu. Bushmanov¹, V.F. Demin², I.V. Gmoshinski³, E.S. Zhorova¹, V.S. Kalistratova¹, N.S. Marchenkov², P.G. Nisimov¹, R.V. Raspopov³, V.Yu. Soloviev¹

Experimental Research of Zinc Oxide-labeled Nanoparticles Biokinetics in Rats' Organism after Single Oral Administration by Labeled Atoms Technology

К.В. Котенко¹, И.К. Беляев¹, Ю.П.Бузулуков², А.Ю. Бушманов¹, В.Ф. Демин², И.В. Гмошинский³, Е.С. Жорова¹, В.С. Калистратова¹, Н.С. Марченков², П.Г. Нисимов¹, Р.В. Распопов³, В.Ю. Соловьев¹

Экспериментальное исследование биокинетики наночастиц оксида цинка в организме крыс после однократного перорального введения с использованием технологии меченых атомов

ABSTRACT

Purpose: To make quantitative assessment of zinc oxide-labeled nanoparticles' biokinetics in laboratory animals' (rats') organism after single oral administration.

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

Results: Biokinetic parameters of Vistar rat-males are evaluated after single oral administration of zinc oxide nanoparticles. Maximum content of nanoparticles was observed in 24–72 hours after oral administration. ⁶⁵Zn mass distribution in rats' organs at maximum point decreases according to the following sequence: liver → kidneys → spleen → pancreas → heart → blood → brain.

Conclusion: 1. Technology of producing new type of product — labeled nanoparticles by means of irradiating them with thermal neutrons of nuclear reactor is elaborated. 2. It is proved that there is a possibility to do research of nanoparticles' biokinetics in the laboratory animal organisms using labeled atoms technology. 3. ⁶⁵Zn activity records in the rats' brain (near 0.06 % of administered activity) proves that nanoparticles can mount blood brain barrier.

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

РЕФЕРАТ

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

Материал и методы: Исходным материалом являлась суспензия наночастиц окиси цинка с медианным диаметром около 30 нм. Перед введением животным наночастицы облучались потоком тепловых нейтронов, в результате чего часть атомов активировалась с образованием радиоактивных ядер ⁶⁵Zn с периодом полураспада 243,8 дня.

Исследование проводилось на четырех группах животных (в каждой группе по 3 белые крысы-самцы линии Вистар со средней массой тела ~ 170 г). Суспензия наночастиц была разделена на 12 частей по 0,5 мл. Забой животных производился через 4, 24, 72 и 120 часов после введения суспензии наночастиц с последующим взятием на исследование органов животных, включая головной мозг, сердце, легкое, печень, селезенку, поджелудочную железу, почки и семенники, а также оставшуюся тушку, кровь, кал и мочу. Измерения активности органов и тканей осуществлялось на низкофоновом гамма-спектрометре.

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

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

Ключевые слова: *наночастицы, окись цинка, радиоактивная метка, эксперимент, крысы, биокинетика, гематоэнцефалический барьер*

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (FMBC) of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.
E-mail: soloviev.fmbc@gmail.com
² Russian Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia
³ Institute of Nutrition of RAMS, Moscow, Russia

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: soloviev.fmbc@gmail.com
² Российский научный центр «Курчатовский институт», Москва
³ Институт питания РАМН, Москва

Introduction

Accelerated development of nanotechnology in Russia positively creates new source of potential menace and raises the issues of nanotechnology safety, human health products produced by means of nanotechnology and safety of life environment [1]. The addressing this issue presupposes founding specialized laboratories in Russia and fitting them out with modern equipment to conduct thorough research dedicated to providing safety of human health in nanotechnology.

One of the issues to be solved at the first stage of research of effects of nanoproducts' influence upon bio-objects is researching biokinetics of nanoparticles in laboratory animal organisms after different types of administration. By now certain experience in this area is accumulated. There are some reviews containing analysis of this data [2, 3]. The records of experiment results obtained after analysis of silver and gold nanoparticles' biokinetics are cited in the paper [4, 5]. But, information available in literary sources does not make it possible to reconstruct a broad picture of biokinetics of researched nanoproducts, therefore, this area should be hereafter subject to more detailed study. It also stands to mention that common methods of quantitative estimation of nanoparticles in bio-objects need rather expensive equipment, moreover they are very effortful in practical application.

Radiotracer method (or method of radioactive indicators) makes possible to overcome the difficulties inherent in other methods [1]. Radionuclide tracer virtually does not influence chemical and surface properties of particles and does not change its biological behavior (in particular, ability to penetrate into cells of different organs). Not very complicated equipment is needed to reveal radionuclide tracer which allows to fix the tracer's isotope activity and, thus, integral quantity of nanoparticles (by weight) in biological samples (internals, blood and excrements). High sensitivity, accuracy and selectivity of modern gamma spectrometric equipment makes possible to use in experiments small amount of radioactive materials which is below the minimum significant activity (MSA) magnitude, in accordance with radiation safety standards (Radiation Safety Standards 99/2009).

Experiments on laboratory animals with nanoparticles labeled with radioactive isotopes were performed by a number of researchers and contained particular questions concerning biokinetics, e.g. $^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3$ [6].

Choosing zinc oxide as subject of research is caused by the fact that zinc is one of the most important essential trace elements that are necessary for organism activity and participate both in process of metabolism and in the form of saved resources. Radiotracer method when *in vivo* research of biokinetics of essential elements is held has substantial advantage as it allows to distinguish the administered element from the one that has been in the orga-

nism before administration. Zinc in the form of its oxide is chosen as nanoparticles of zinc oxide are rather stable and do not have strongly marked tendency to agglomerate and form clusters as opposed to zinc its pure form.

The aim of present experiment is to study biokinetics of zinc oxide nanoparticles in organism of laboratory rats after single intragastric administration.

Part of experimental data is published in paper [7], where the question of zinc availability in form of zinc oxide nanoparticles concerning estimating necessary essential trace element delivery possibility is considered. Present work foremost considers methodological component of experiment, some questions of biokinetics particularly overcoming of brain-blood barrier and the problem of translating the results from animals to humans.

Material and methods

Dry ultrafine powder of zinc oxide obtained from «Sigma-Aldrich» had been taken as initial material and its water suspension of nanoparticles was prepared. Figure (Fig.1) demonstrates distribution of typical geometric dimensions of initial dry powder's nanoparticles which was measured by X-ray diffraction (small-angle X-ray scattering). This measuring method provides dimensions of nanoparticles' crystalline fraction, but at the same time it does not allow to estimate the size of potential clusters integrating several crystals. Measured median particle size in initial dry ultrafine powder of zinc oxide was about 30 nm [7], it coincides with specification of manufacturer. It is shown that crystals have hexagonal structure with following parameters: $a = 3.253\text{\AA}$ and $c = 5.209\text{\AA}$.

When preparing water suspension of these nanoparticles measures against their aggreration and clusters'

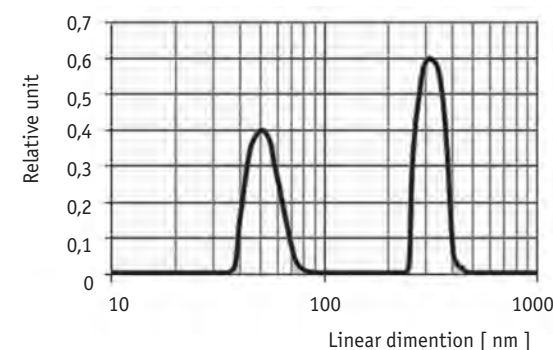


Fig. 1. Median size distribution in zinc oxide nanoparticles water suspension measured by photon correlation spectroscopy

composing were taken. For this purpose according to standard practice surface-active substance — biologically subactive bovine albumin with concentration about 0.1 % — was added to utilized deionized water. Distribution of

ХРОНИКА

CHRONICLE

СОВЕЩАНИЕ В ЦЕНТРЕ АВАРИЙНОГО РЕАГИРОВАНИЯ МАГАТЭ ПО ТЕМЕ «ОБМЕН УРОКАМИ ПРОШЛОГО ОПЫТА РЕАГИРОВАНИЯ И ТРЕНИРОВОК (ПРИ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ)» 23–27 апреля 2012, Вена, Австрия

Workshop on Sharing Lessons Learned From Past Response and Exercises: Output of Meeting in the IAEA Incident and Emergency Centre (23–27 April 2012)

Центр аварийного реагирования МАГАТЭ осуществляет постоянную связь со странами — членами МАГАТЭ по основным вопросам, касающимся инцидентов и аварийных ситуаций в ядерной промышленности и в других сферах использования ионизирующих излучений. Основными видами деятельности Центра является постоянная готовность ответа на любой запрос от стран-участниц в рамках Конвенции МАГАТЭ по извещению о радиационной аварии и Конвенции по оказанию помощи в ядерных и радиологических авариях. Все возникающие в различных странах аварийные ситуации внимательно расследуются, всесторонне изучаются совместно со специалистами страны, а затем готовятся общие публикации с исчерпывающим анализом причин и последствий этих ситуаций. Примерами такой работы с последующей их публикацией за последние годы могут быть аварийные ситуации в Панаме, Белостоке (Польша) и Боливии [1–3]. Центр систематически проводит учебные и тренировочные курсы по всем вопросам аварийного реагирования, а также собирает и анализирует данные по готовности служб аварийного реагирования стран участниц. Еще одной важной функцией Центра является подготовка и распространение руководящих и рекомендательных документов по основным вопросам готовности к радиационной аварии и мерам минимизации ее последствий, а так же по организации помощи пострадавшим.

Основной целью рабочего совещания, проводившегося с 23 по 27 апреля 2012 г., была подготовка материалов к документу серии стандартов безопасности МАГАТЭ «Готовность и реагирование на радиологические и ядерные аварии», и оно было посвящено анализу аварийных ситуаций и тренировочных циклов по аварийному реагированию по итогам последних 10 лет. В совещании принимали участие специалисты по радиационной безопасности — представители 15 стран — членов МАГАТЭ, где за последние 10 лет накоплен опыт аварийного реагирования, и 5 приглашенных экспертов.

Программа совещания включала 5 пленарных заседаний, на которых было заслушано 18 докладов. Другая часть работы совещания касалась выработки заключительного документа «Уроки аварийных ситуаций и тренировочных курсов по аварийному реагированию за последние 10 лет», и осуществлялась всеми участниками, разделенными на три рабочие группы. Окончательные итоги подведены с обсуждением заключений каждой рабочей группы в последний день работы совещания.

Наибольший интерес вызвали доклады представителей Японии Т. Номма и Н. Tatsuzaki по итогам организационных работ, связанных с аварией на АЭС Фукусима. В них были отмечены не только большие трудности, связанные с масштабом самой аварии, но и определенные недостатки в системе аварийного реагирования государства, обусловленные инертностью бюрократической машины и недостаточно хорошо налаженной системой информирования. Это, в частности, отразилось на сложностях организации эвакуации населения.

Доклад Abel Gonzalez — одного из ведущих специалистов с в области ядерной безопасности и радиационной защиты — носил, безусловно, программный характер и был посвящен наиболее общим вопросам организации взаимодействия на международном уровне в условиях радиационных аварий. Главным условием успешного решения этих вопросов докладчик считает необходимость широкого информирования об аварийных ситуациях независимо от их масштаба. Речь идет о необходимости обязательного оповещения об аварии в рамках соответствующей Конвенции МАГАТЭ с последующим изучением причин и последствий аварии, а затем — их публикации в научной прессе и, что особенно важно, в сериях Публикаций МАГАТЭ. На конкретных примерах опыта таких публикаций была показана реальная возможность извлечь весьма полезные уроки по улучшению работы служб радиационной безопасности вообще и служб аварийного реагирования, в частности.

6. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 3, С. 287–302.
7. Комбинированные радиационные поражения: патогенез, клиника, лечение. Под ред. А.Ф.Цыба, М.Н.Фаршатов. — М. Медицина, 1993, 288 с.
8. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов. Радиобиологическое обоснование. — Изд. Экономика 2009, 639 с.
9. Радиационная медицина. Под ред. Л.А.Ильина. Т. 1. — М.: Изд. АТ, 2004, 992 с.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Издательство «Фолиант», 2008, 552 с.
11. Гребенюк А.Н., Тимошевский А.А., Конев В.В. и соавт. Интерлейкин-1 в системе медицинской противорадиационной защиты. //VI съезд по радиационным исследованиям. Москва, 25–28 окт. 2010. Тез. докл., **1**, С. 182.
12. Шлякова Т.Г., Михайлов П.П. Радиозащитная эффективность индометовена при пролонгированном облучении. // VI съезд по радиационным исследованиям. Москва, 25–28 октября 2010 г. Тез. докл., **1**, С. 228.
13. Лебезов В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1998, **38**, № 3, С. 416–425.
14. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. Учебное пособие. — М., 2001, 312 с.
15. Рождественский Л.М. Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. — М.: Энергоатомиздат, 1985, 128 с.
16. Камышиников В.С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов. — М.: МЕДпресс-информ, 2011, 128 с.
17. Королева Л.В., Васин М.В. К вопросу о роли гипоксического фактора в механизме действия радиопротектора экстренного действия препарата Б-190. // VI съезд по радиационным исследованиям. Москва, 25–28 октября 2010. Тез. докл., **1**, С. 200.
18. Владимиров В.Г., Джаракьян Т.К. Радиозащитные эффекты у животных и человека. — М.: Энергоиздат, 1982, 88 с.
19. Пулатова Л.К., Шарыгин В.Л., Шлякова Т.Г. и соавт. Радиоспектроскопия ЭПР как метод регистрации изменения радиорезистентности организма. Клиническое обоснование. // Биофизика, 2009, **54**, № 2, С. 323–333.
20. Шарыгин В.Л., Пулатова Л.К., Шлякова Т.Г. и соавт. Радиоспектроскопия ЭПР как метод регистрации изменения радиорезистентности организма. Экспериментальное обоснование. // Биофизика, 2009, **54**, № 2, С. 311–322.
21. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф., Ушенкова Л.Н. и соавт. Индометовен вызывает в клетках крови биохимические изменения, характерные для радиорезистентного состояния организма. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1997, **37**, № 2, С. 165–174.
22. Аксенова Н.В. Экспериментальное обоснование использования интерлейкина-1 при различных вариантах радиационного воздействия. Дисс. канд. мед. наук. — СПб. 2004, 148 с.
23. Тимошевский А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения интерлейкина 1 для профилактики и терапии поражений при радиационных авариях. Автореф. дисс. док. мед. наук. — СПб., 2009, 43 с.
24. Dainiak N., Waselenko J.K., Armitage J.O. et al. The hematologist and radiation casualties. // Hematology, 2003, **1**, P. 473–496.
25. Jarrett D.G., Sedlak R.G., Dickerson W.E. Current Status of Treatment of Radiation Injury in the United States. NATO RTG-099, 2005.
26. Xiao M., Whitmall M.H. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome. // Current Molec. Pharmacol., 2009, **2**, No. 1, P. 122–133.
27. Mackall C.L., Fry T.J., Gress R.E. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. // Nature Reviews. Immunology, 2011, **11**, P. 330–342.
28. Herodin F., Grenier N., Drouet M. Revisiting therapeutic strategies in radiation casualties. // Exp. Hematol., 2007, **35**, P. 28–33.
29. Zabbarova I., Kanai A. Targeted delivery of radioprotective agents to mitochondria. // Mol. Interv., 2008, **8**, P. 294–302.
30. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T. et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. // Science, 2008, **320**, P. 226–230.

Поступила: 21.02.2012
Принята к печати: 16.04.2012

dimensions of revealed nanoparticles clusters has bimodal form with median diameter about 50–300 nm relatively. As regards fraction with diameter about 50 nm, it corresponds to initial crystal nanoparticles. The difference between measurements by diffraction and photon correlation spectrometry is that photon correlation spectrometry provides the size of nanoparticles in their hydrodynamic diameter (round sphere) approximation, its deflection causes an increase of magnitude derived from measurements. It is worthwhile to say that used photon correlation spectrometry equipment did not allow to estimate quantitatively the part of fraction with different size, thus, Fig.1 can only demonstrate that the suspension contains clusters with size about 300 nm. In order to diminish fraction of these clusters, the suspension was exposed to the ultrasound with frequency 20 kHz by emitter with power 6 W.

The most common method of radiolabel formation in zinc oxide nanoparticles is neutron activation of isotope ^{64}Zn that made up 46 % of total natural mix of zinc stable isotopes. Due to thermal neutrons flow exposure, some part of ^{64}Zn atoms took part in nuclear reaction where radioactive isotope ^{65}Zn with half-life period equal to 243.8 days is released: $^{64}\text{Zn} + n_{th} \rightarrow ^{65}\text{Zn}$. This isotope has two energy lines of gamma radiation of which the line 1115.5 keV with quantum yield about 51 % is more useful in gamma spectral measurements. The value of specific activity of suspension produced for experimental research is foremost estimated by radiation safety of personnel and then by resource of measurement technology. The resources of modern gamma spectral instrumentation make it possible to measure with satisfactory accuracy specific for ^{65}Zn energy line while sample activity is about several Bq, i.e. activity is dramatically below the natural background radiation. In this connection there is a possibility to use level of activity that is below the minimum significant value (in accordance with Radiation Safety Standards 99/2009).

After theoretical examination, the questioned optimum time of neutron flow exposure of nanoparticles suspension in channel of IR-8 research reactor was found to be 48 hours. Water suspension of nanoparticles was sealed in ampoule by volume of 6.2 mL made from ultra-pure (99.99 %) quartz that was then placed into container made from pure aluminum which was put into vertical neutron channel of IR-8 research nuclear reactor (reactor construction allows to put into and take the samples out in vertical channels “on-the-run”, without reactor shutdown).

Irradiated nanoparticles had enrichment with radioactive isotopes (activity by ^{65}Zn : 48.8 Bq/mg expressed as zinc or 97.6 kBq/mL of suspension) and could be used in technology of studying biokinetics of radioactive products in laboratory animals' organism.

Experiment was performed in 12 Wistar male rats with mean body weight of 170 g. The ampoule with suspension

was opened before primer, suspension was filtered to cut off micron fractions and treated with ultrasound to decrease conglomeration of nanoparticles. Individual dosage was equal to 0.5 mL of suspension contained 1.24 mg of zinc oxide nanoparticles that conforms to zinc with weight equal to 1 mg and activity equal to 48.8 kBq. Water suspension was consequently administered into stomach of animals with a help of steel probe (Fig. 2).



Fig. 2. General view of intragastric administration to rat of zinc oxide nanoparticles labeled with ^{65}Zn by thermal neutron radioactivation

Then groups of 3 animals were sacrificed 4, 24, 72, 120 hours after agent administration. Brain, heart, lungs, liver, spleen, pancreas, kidneys, testes, blood, tibia and remaining carcass were taken for gamma counting. Urine and feces samples were also collected and gamma counted 24 and 72 hours after tracer administration. All organs of sacrificed animals were weighed carefully and then changes of activity in organs were recorded on low-background gamma-ray spectrometer. In order to enhance accuracy measurements of biosample, the activity was taken for several times with successive turn of measured sample and following averaging.

Results and discussion

Table 1 demonstrates results of zinc mass fraction estimate in organs of sacrificed animals according to radioactive isotope ^{65}Zn activity corrected to its half-life. Value of this quantity was obtained by dividing mass zinc content in animal organism by value of this organ's mass and then averaged in group.

Figures 3–4 demonstrate kinetic characteristics of ^{65}Zn labeled nanoparticles radioactivity in rat's internals [7]. Distribution has funnel shaped form that to a large extent corresponds to theoretical solution of simultaneous

Table 1

Mass fraction of ^{65}Zn , 10^{-7} , in organs and tissues of Wistar male rats after single intragastric administration of zinc oxide labeled nanoparticles suspension estimated with radiotracer method

№№	Organ	Organ's mass (average in group), g	Hours after administration			
			4	24	72	120
1	Brain	1,66	1,26±0,27	2,16±0,49	3,85±0,89	3,19±0,66
2	Heart	0,87	7,76±1,83	12,9±3,8	19,1±5,09	5,84±1,60
3	Spleen	1,27	15,6±0,85	20,16±3,48	27,9±6,48	8,26±1,43
4	Pancreas	0,39	45,38±7,43	54,6±15,87	58,34±9,88	7,50±2,09
5	Kidney	1,54	24,42±5,58	27,75±5,89	34,81±4,1	7,55±0,56
6	Liver	8,36	30,1±5,92	46,5±5,96	47,70±6,79	15,38±1,40
7	Lungs	1,66	4,64±0,96	8,83±1,12	11,93±2,2	4,28±0,95
8	Testicle	2,40	3,24±0,56	7,53±0,93	8,24±1,23	2,93±0,52
9	Blood	10,78	1,42±0,35	3,27±0,67	5,23±0,92	1,64±0,26
10	Tighbone	1,77	1,57	2,85	3,22	1,78

equations when multi-compartment model of biokinetics is described. The peak content of nanoparticles in different organs of animals varied from 24 to 72 hours after intragastric infusion. The highest obtainable amount of ^{65}Zn tracer decreased in following order of organs and tissues: liver → kidney → spleen → pancreas → heart → blood → brain.

^{65}Zn content analysis in brain allowed to assume nanoparticles or their biotransformation products ability to penetrate blood – brain barrier. The largest fraction of brain ^{65}Zn content makes up 0.06 % total radioactivity administered that corresponds to 1 % of ^{65}Zn activity remaining in rat's body at corresponding time.

In analysis of measurements at the point of 24 and 72 hours ^{65}Zn activity in carcass, all animals' organs and discharge was summarized. The activity value and intragastric

administration activity agreed within 10 % [7].

Considering the present technology advances for biokinetics, study of other kinds of other metal nanoparticles turns to Table 2. The table shows that biokinetics in laboratory animal organism at least biokinetics of four types of metal-containing nanoparticles may be successfully researched using the method suggested. Properly, this list may be enlarged. On the other hand, such results can be obtained by another method – neutron activation analysis. In this method, non-activated nanoparticles are injected in animals' body, biological samples are analyzed (according to order considered in the experiment, for example), and radionuclide tracer is activated when these samples are exposed to neutrons. This design of experiment has a number of advantages, especially in the case of short-lived radionuclide tracer (^{198}Au for example). In case of element

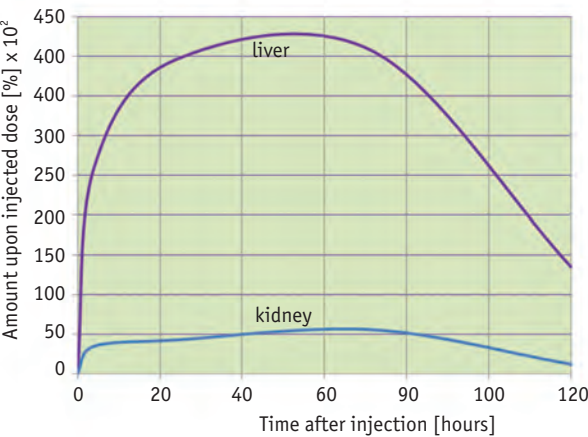


Fig. 3. Kinetic curves of ^{65}Zn tracer accumulation and excretion in liver and kidney of laboratory rats after single intragastric administration of labeled zinc oxide nanoparticles water suspension

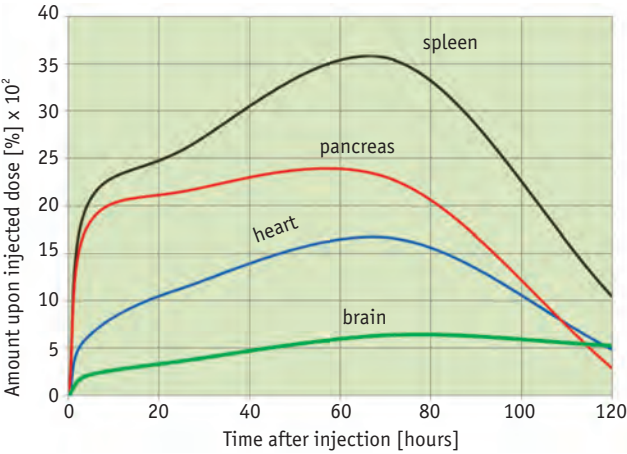


Fig. 4. Kinetic curves of ^{65}Zn tracer accumulation and excretion in some internals of laboratory rats after single intragastric administration of labeled zinc oxide nanoparticles water suspension

В области исследования цитокинов изучаются их комбинации, например, ФСК (фактор стволовой клетки), FL (Flt-3 лиганд), ТПО, ИЛ-3, а также цитокины, стимулирующие лимфопоз и восстановление иммунитета [27, 28]. Из других групп противолучевых средств в изучение вовлечены гормональные препараты – паратироидный гормон и мелатонин, стероид 5-андростендиол, фитоэстроген генистеин, представленный извлеченным из бобов сои изофлавоном [26]. Наряду с противолучевыми свойствами перечисленных веществ тщательно изучается их влияние на разнообразные внутриклеточные пути передачи сигналов соответствующим генам и вовлечение таким образом последних в реализацию противолучевого или токсического эффектов [26].

Можно отметить интересный подход, основанный на представлениях о механизмах радиационного апоптоза и заключающийся в доставке противолучевого средства непосредственно в митохондрии как основного источника активных форм кислорода, играющих, по мнению многих авторов, важную роль в радиационном поражении клетки. В работе [29] указаны разные противолучевые средства и способы их доставки в митохондрии.

Значительный интерес вызывают публикации о противолучевом препарате флагеллине, выделенном из фибриллярного белка жгутиков соответствующих микроорганизмов, и близком его аналоге полипептиде CBLB502 [30]. Эти препараты связываются с толл-подобным рецептором 5 и активируют сигнальную цепочку kb-фактора, (всего толл-рецепторов обнаружено около десятка, и каждый из них имеет в качестве лигандов разные высокомолекулярные соединения). С появлением препарата флагеллина, таким образом, возрожден интерес к индукторам цитокинов и к толл-рецепторам, через которые действуют индукторы цитокинов, вопрос лишь в специфике подведения сигнала к соответствующим толл-рецепторам. Авторы получили четкий защитный эффект (введение до облучения), который, похоже, был более выражен на мышах NIH-Swiss (разница в выживаемости 90 % при ЛД > 95 %), чем на обезьянах макака-резус (разница в выживаемости 35 % при ЛД 70). Последний результат не превышает эффектов, полученных на крупных лабораторных животных другими авторами с многочисленными высокомолекулярными соединениями разной природы (индукторами цитокинов). Поэтому тезис авторов об особой специфичности флагеллина как лиганда толл-подобного рецептора 5 в инициации повышенной радиорезистентности остается открытым.

Заключение

На основании всего вышесказанного можно попытаться сформулировать некоторые новые принципы развития исследований в области поиска и изучения противолучевых препаратов.

1. При поиске противолучевых средств следует отказаться от скрининга в пользу подхода, связанного с изучением молекулярно-генетических основ действия радиации и фармакологических средств.
2. Необходимо усиливать оценку противолучевого действия исследуемых веществ, особенно РДД/РМДД, предназначенных для применения при неизбежных пролонгированных воздействиях с низкой мощностью дозы, в отношении отдаленных эффектов радиации (канцерогенного и мутагенного) путем использования молекулярно-генетических показателей в ранний период и непосредственного выхода опухолей/мутаций в отдаленный период.
3. Искать области применения противолучевых препаратов в общей медицинской практике.
4. Разрабатывать наборы препаратов для конкретного сценария лучевого поражения.
5. Обучать врачей применению противолучевых средств при различных сценариях лучевого поражения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и соавт. Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. // Тер. архив, 1989, **69**, № 1, С. 95–103.
2. Баранов А.Е., Гейл Р.П., Гуськова А.К. и соавт. Трансплантация костного мозга после общего облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. // Гематология и трансфузиология, 1989, № 3, С. 3–16.
3. Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях. Руководство. Под ред. Л.А.Ильина. – М.: ВЦМК «Защита» Росздрава, 2005, 524 с.
4. Baranov A.E., Selidovkin G.D., Butturini A., Gale R.P. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. // Blood, 1994, **83**, P. 596–599.
5. Baranov A.E. Allogeneic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation: experience from recent (Nyasvish, Belarus) and previous radiation accidents // In “Adv. in the Biosci. Adv. in the Treatment of Radiat. Injs”. Eds. T.J. MacVittie, J.F. Weiss, D. Browne. – Pergamon, 1994, P. 281–293.

Таблица 4

Индикация/оценка повышенной радиорезистентности организма

Индикатор	Для какого РП	Авторы	Применение у человека и в клинических испытаниях	Информативность
Гипокситензия (ΔpO_2)	Защищающих по механизму кислородного эффекта	Л.М.Рожественский [15]	+	+
Δ СДГ МХ лимфоцитов	Индралин	М.В.Васин [17]	+/-	?
Снижение ox/red (ΔОВП, ΔSH)	Цистамин, аминотиолы	В.Г.Владимиров [18] Л.М.Рожественский [15]	+/-	?
Трансферрин, церулоплазмин, СОД, глутатион-S-трансфераза крови. АОА плазмы крови	Индометофен и любые другие РП	Л.К. Пулатова, В.Л. Шарыгин [19, 20]	+	?
РНК/ДНК крови, оксидантный потенциал лейкоцитов крови	Индометофен	В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов [21]	+	?
Модель «Беталейкин <i>in vivo</i> — облучение крови <i>in vitro</i> »	Беталейкин	А.Н. Гребенюк, А.А. Тимошевский [22, 23]	+	?

Приведенная в табл. 5 дифференциация различных сочетаний выраженности/отсутствия как индикатора, так и защитного эффекта и количественной оценки соответствующих индексов позволяет более объективно определить возможность использования соответствующего индикатора для оценки возможной противолучевой эффективности исследуемого в клинических испытаниях потенциального РДД [15].

Серьезным аргументом в пользу необходимости оценки информативности ИПР организма является полное совпадение этой процедуры с процедурой оценки информативности онкомаркеров [16]. Различие состоит только в терминологическом обозначении показателей. Достоверность ИПР соответствует специфичности онкомаркера, значимость ИПР — чувствительности онкомаркера. Возможно, терминология оценки информативности онкомаркеров окажется более подходящей по смыслу и для ИПР.

В указанном в табл. 4 ряду особняком стоит способ, предложенный исследователями из Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (последняя строка). Это уже не способ индикации, а способ не-

посредственной оценки противолучевого эффекта используемого препарата, но в отношении клеток крови, облучаемых, к тому же, вне организма. Возможность перенесения такой оценки эффективности радиопротектора на весь организм или даже на его критический орган станет ясна после сопоставления количественной оценки защиты извлеченных из организма клеток с противолучевым эффектом этого же препарата в отношении всего организма или его критического органа.

Радиобиологические исследования по поиску противолучевых средств за рубежом

В зарубежной радиобиологической науке по проблеме противолучевых средств проводятся более широкие и интенсивные исследования, чем в России, но и там большее внимание уделяется противолучевым лечебным препаратам, прежде всего, разнообразным цитокинам [24—26]. Из многочисленных РП только один, амифостин, нашел применение в клинике, но ограниченное лишь защитой слюнных желез при облучении головы и шеи [26].

Таблица 5

Оценка информативности индикатора радиорезистентности, повышенной под влиянием исследуемого препарата

	Защитный эффект есть (+)	Защитного эффекта нет (–)	
Индикатор показывает изменение (+)	N1 (+/+)	N2 (+/–)	N1 + N2 (общее число изменения индикатора)
Индикатор не показывает изменения (–)	N3 (–/+)	N4 (–/–)	
	N1 + N3 (общее число случаев защиты)		N = N1 + N2 + N3 + N4 (общее число объектов исследования)

Примечание:
N1/(N1+N2) — отражает завышение оценки увеличения резистентности (достоверность индикатора),
N1/(N1+N3) — отражает занижение оценки увеличения резистентности (значимость индикатора),
N1+N4/N — отражает долю правильных оценок (информативность индикатора)

Table 2

Elements and isotopes that can be used in technology of labeled atoms derived from thermal neutron-capture reaction

Nanoparticles	Nuclide of the target			Radioactive nuclide			
	Nuclide	Concentration in total natural mix, %	σ_n , barn	Radioactive nuclide (tracer) from n_{th} -capture	$T_{1/2}$, day	Type of radiation	E_γ , MeV
Zinc oxide	⁶⁴ Zn	48.6	0.76	⁶⁵ Zn	243.8	γ	1.1
Ferric oxide	⁵⁸ Fe	0.28	1.3	⁵⁹ Fe	44.5	β^- , γ	1.1; 1.3
Silver	¹⁰⁹ Ag	48.2	87	^{110m} Ag	249.8	β^- , γ	0.66; 0.88
Gold	¹⁹⁷ Au	100	98.7	¹⁹⁸ Au	2.70	β^- , γ	0.41

Symbols:
 σ_n — thermal-neutron capture cross-section, $T_{1/2}$ — radio isotope half-life, E_γ — radio isotope gamma-ray energy

in nanoparticle substance chosen as radionuclide tracer is biogenic and contained in normal biological tissue, there is a possibility to derive results by differential method using control group of laboratory animals.

Considering the advances of present method, future research is supposed to get answers to following questions:

- how different ways of nanoparticles’ administration (intravenous, peroral, inhalation) influence on its toxicity and biokinetics in laboratory animals’ organism;
- to what extent nanoparticles’ dispersion influences on biokinetic characteristics;
- how much biokinetic characteristics of nanoparticles with different by chemical composition differs from another;
- does nanoparticles form influence on their biokinetic characteristics (it’s particularly actual for zinc oxide nanoparticles that can in different conditions assume various forms) [8];
- is it possible to use biokinetic model with parameters derived during single primer of animals to forecast biokinetics of nanoparticles if administrated permanently;
- do nanoparticles cumulate in organs of laboratory animals (and in human body) if administrated continuously;
- what are the physicochemical characteristics and microdistribution of nanoparticles in animals’ organs particularly in brain.

A number of theoretical computation issues related to present issue are to be solved after the experiment has been conducted successfully:

- development of mathematical formulation of multi-compartmental model in order to analyze and forecast biokinetics of nanoparticles (or its derivatives) in animals’ organism after different ways of administration;
- biokinetic characteristics estimation using multi-compartmental model;
- adapting developed model to make it possible to use in

human body and estimation of its biokinetic characteristics in order to translate appropriately the results of experiments from animals to humans.

It is also necessarily to solve a number of methodological questions especially the question of standardization of this method in order to match the results of research conducted in different laboratories.

As gold nanoparticles to a large extend are not going to have chemical changes during the process of biokinetics in laboratory animals’ organism (and human body), research of biokinetic properties of these particles is more preferable to solve questions posed.

Conclusion

A technology has been worked out of metal containing nanoparticles biokinetic study in Wistar male rats applying radioactive tracers. Said technology merit to be approved as a standard.

Experiment in adult rats demonstrated that if only ⁶⁵Zn-labeled zinc oxide nanoparticles reaching blood after intragastric administration do not have any substantial chemical transformations then said nanoparticles may be supported to penetrate blood-brain barrier (in amount about 0.06 % of administered dose that is equal to 1 % activity of ⁶⁵Zn contained in animal’s organism at that moment).

The peak content of ⁶⁵Zn tracer from labeled nanoparticles was observed in organs and tissues of animals 24—72 hours after labeled nanoparticles administration.

The highest obtainable amount of ⁶⁵Zn tracer decreased in following order of organs and tissues: liver → kidney → spleen → pancreas → heart → blood → brain.

Present technology is considered to be applicable in production of new kind of nanotechnology material — labeled nanoparticle tracers for scientific and medical purposes.

REFERENCES

1. Soloviev V.Yu. Problem of providing safety of nanotechnology, human health products produced by means of nanotechnology and safety of life environment. // Internat. Forum on Nanotechnologies, 3–5.12.08. Moscow, 2008, **2**, P. 286–288.
2. Hagens W.I., Oomen A.G., de Jong W.H. et.al. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? // Regul. Toxicol. Pharmacol., 2007, **49**, No. 3. P. 217–229.
3. Li S.D., Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. // Mol. Pharm., 2008, **5**, No. 4. P. 496–504.
4. Tang J., Xiong L., Wang S., et.al. Distribution, translocation and accumulation of silver nanoparticles in rats. // J. Nanosci. Nanotechnol., 2009, **9**, No. 8. P. 4924–4932.
5. De Jong W.H., Hagens W.I., Krystek P. et.al. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. // Biomaterials, 2008, **29**, No. 12. P. 1912–1919.
6. Zhu M.-T., Feng W.-Y., Wang Y., et.al. Particokinetics and extrapulmonary translocation of intratracheally instilled ferric oxide nanoparticles in rats and the potential health risk assessment. // Toxicol. Sci., 2009, **107**, No. 2. P. 342–351.
7. Raspopov R.V., Buzulukov Yu.P., Marchenkov N.S. et.al. Research of zinc oxide nanoparticles' bioavailability by radioactive tracer method. // Nutrition questions, 2010, **79**, No. 6, P. 14–18.
8. Richness of the Nano-World. Photo-Report from the Depths of Matter. Ed. by Yu.D. Tretyakov, M.: BINOM, BKL Publishers, 2010, 171 pp.

Поступила: 27.03.2012

Принята к публикации: 20.06.2012

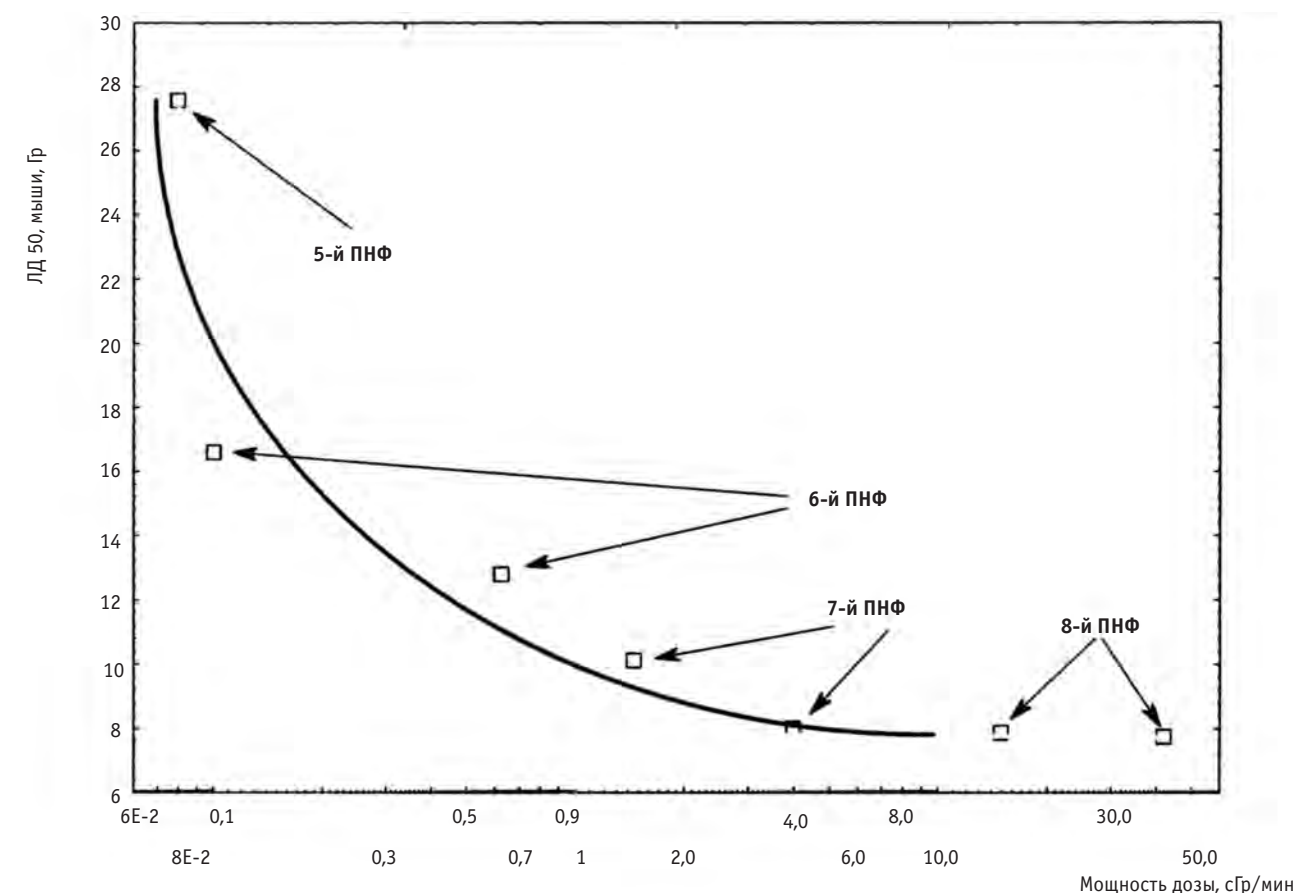


Рис. 3. Зависимость ЛД 50 для мышей от мощности дозы облучения (по данным И.Г. Акоева).
ПНФ – порядок над уровнем фона

основного теста используется выживаемость, насколько это согласуется со сценарием лучевого воздействия при низкой мощности дозы, когда вероятность получения летальной дозы крайне низка? Может ли РДД реально ослабить поражающее действие ионизирующего излучения в малой дозе и при малой мощности дозы на генетический аппарат клетки? Но особенно остро стоит вопрос об индикаторах (маркерах) повышенной радиорезистентности, выявляемых на основе представлений о механизмах радиозащитного действия исследуемых препаратов.

Индикаторы/маркеры повышенной радиорезистентности

Индикаторы (маркеры) медикаментозно повышенной радиорезистентности организма были предложены для проведения второй стадии клинических испытаний классических РП, требующей проверки специфических свойств медикамента [15]. На онкологических моделях, связанных с радиационным воздействием, радиопротектор испытывать опасно ввиду возможности защиты не только здоровых, но и опухолевых клеток. Рекомендовать же РП без клини-

ческих испытаний, основываясь только на экстраполяциях с экспериментальных животных на человека, вообще недопустимо.

В литературе описаны индикаторы повышенной радиорезистентности (ИПР) для разных протекторов, но их информативность в основном остается неясной (табл. 4).

Очень остро встал вопрос об ИПР организма в связи с подготовкой к проведению второй стадии клинических испытаний индометовена. Ведь до этого такая задача для веществ, претендующих на реализацию защиты в условиях пролонгированного облучения с низкой мощностью дозы, не решалась. Анализ предложенных для испытания индометовена в клинике ИПР, как, впрочем, и ряда других ИПР, описанных в литературе, показал, что их информативность (надежность, специфичность) не была подвергнута оценке на информативность так, как это показано в табл. 5. Такое исследование было проведено только для показателя снижения pO_2 , в результате чего была установлена высокая степень его сопряженности с состоянием повышенной радиорезистентности для РП с гипоксическим механизмом действия [15].

Таблица 3

Гемостимулирующая терапия тяжелых лучевых поражений в мировой практике			
Случаи	Доза, Гр	Лечение	Эффект
Чернобыль 1986, 2 чел.	10,2 8,7	ГМ-КСФ $\frac{3}{2}$ 12 суток Начало с 38-х суток	Кратковременное повышение уровня нейтрофилов
Гойяния 1987, 4–5 чел.	?	ГМ-КСФ + ИЛ-3, Начало через 1 мес	Ускорение восстановления уровня нейтрофилов
Израиль 1990, 1 чел.	10	ГМ-КСФ+ИЛ-3 (в течение 20 суток) с первых суток + ТрКМ	Миелостимулирующий эффект
СССР 1991, 1 чел.	12–14 (!)	ГМ-КСФ+ИЛ-3 (в течение 40 суток) Начало с первых суток	Миелостимулирующий эффект. Частичное восстановление уровня нейтрофилов
Япония 1999, 3 чел.	10 10 2,5	Г-КСФ в течение 10–25 суток, с 1–6-х суток (3 чел.), ТПО и ЭПО (в течение 14 суток) с 10-х суток (1 чел.) СКК ПК на 6–9-е сутки (2 чел.)	Выраженный миелостимулирующий эффект

Институте биофизики МЗ РФ [12]. В 2009 г. по решению Проблемной комиссии № 1 в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и ВМА им. С.М. Кирова были даже проведены исследования серии препарата, предназначенной для проведения клинических испытаний. Однако они показали низкую эффективность изготовленной серии индометопена, и по решению секции № 1 Ученого совета ФМБЦ клинические испытания были отложены. К сожалению, разобраться в причинах того, почему в последних экспериментах был получен такой низкий радиозащитный эффект от применения индометопена (есть версия, что была изготовлена нестандартная серия), не представляется возможным. Производство препарата по объективным причинам прекратилось.

Неудача с индометопеном не должна сильно повлиять на поиск РДД. Ведь в литературе описано немало средств, которые способны оказывать защиту при пролонгированном облучении, т.е. потенциально являются радиомодификаторами длительного действия, пригодными для защиты человека. Они были выделены в отдельную, но не очень четко очерченную группу под разными названиями (стимуляторы радиорезистентности, противолучевые препараты пролонгированного действия, вызывающие ускорение пострadiационных репаративных процессов, средства биологической защиты и т.д.) [13, 14].

Анализ опубликованных за последние 40 лет только в журнале «Радиобиология» (теперь «Радиационная биология. Радиоэкология») статей, посвященных исследованию этой группы противолучевых средств, выявил около 100 самых различных соединений, которые невозможно классифицировать по какому-то одному принципу, но можно подразделить на следующие группы:

- 1) природные вещества из растений;
- 2) вещества/экстракты из бактерий;
- 3) вещества из животных тканей;
- 4) гипотензивные препараты;
- 5) цитостатики и зоотоксины;

- 6) антиоксиданты и антигипоксанта;
- 7) адаптогены и иммуномодуляторы.

Такое разнообразие веществ, входящих в группу потенциальных РДД/РМДД, невольно наталкивает на мысль, что в основе их действия лежит стресс. Не тот стресс, который во многих работах молекулярных и клеточных биологов отождествляется со смертельным поражением клетки, а тот, который был исследован на организменном уровне Г. Селье и который ассоциируется с общим адаптационным синдромом, повышающим, в первую очередь, неспецифическую резистентность организма.

Оказалось, однако, что упомянутые потенциальные РДД были исследованы, в основном, не при пролонгированном, а при остром облучении, они не были доведены до клинических испытаний и механизмы их действия практически не изучены. Многие из них представляют БАД’ы, и рассматривать их как реальных претендентов на роль РДД нет оснований.

При анализе данного направления исследований вообще становится ясно, что разработка РДД представляет собой не только важную практическую задачу, но и сложную научную проблему. Дело в том, что при снижении мощности дозы начинает эффективно работать репарационная система клетки и для реализации потенциальных возможностей радиопротектора остается меньше возможностей. На рис. 3 видно, как с уменьшением мощности дозы воздействия ниже некоторого предела начинает резко возрастать ЛД50. Для поиска РДД необходимы углубленные исследования не при какой-то одной низкой мощности дозы (сейчас принято при 1 сГр/мин), а в широком диапазоне доз. Однако абсолютно ясно, что фактически использовавшийся для поиска РДД скрининговый подход себя полностью исчерпал и решить проблему не в состоянии.

Кроме того, анализ исследований по поиску РДД поднимает целый ряд непростых вопросов и, возможно, потребует смены всей идеологии и методической базы таких исследований. Почему в качестве

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

RADIATION SAFETY

М.Ф. Киселев¹, Т.В. Азизова², А.В. Аклеев³, Р.М. Алексахин⁴, В.К. Иванов⁵, А.Н. Котеров⁶, И.И. Крышев⁷, Б.К. Лобач⁸, О.А. Павловский⁹, С.А. Романов², А.В. Сажин⁶, С.М. Шинкарев⁶

О РАБОТЕ 59-Й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ ООН (НКДАР ООН) (Вена, 21–25 мая 2012 г.)

M.Ph. Kiselev¹, T.V. Azizova², A.V. Akleyev³, R.M. Aleksakhin⁴, V.K. Ivanov⁵, A.N. Koterov⁶, I.I. Kryshev⁷, B.K. Lobach⁸, O.A. Pavlovsky⁹, S.A. Romanov², A.V. Sazhin⁶, S.M. Shinkarev⁶

On the 59th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21–25 May 2012)

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
Введение	Introduction
1. Рассмотрение резолюции Генеральной Ассамблеи ООН 66/70 (декабрь 2011 г.)	1. On the UN General Assembly resolution 66/70 (December 2011)
2. Обсуждение научных документов по девяти проектам:	2. Discussion of scientific reports on nine projects:
• Документы R.686 «Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению» и R.687 «Неопределенности в оценках риска возникновения рака, обусловленного радиационным облучением»	• Report R.686 “The Ability to attribute risks and effects to radiation exposure” and report R.687 “Uncertainties in risk estimates for cancer due to exposure to ionizing radiation”
• Документы R.688 «Радиационное облучение при производстве электроэнергии» и R.689 «Методология оценки облучения человека, обусловленного сбросами радиоактивных веществ»	• Report R.688 “Radiation exposures from electricity generation” and report R.689 “Methodology for estimating human exposures due to radioactive discharges”
• Документ R.690 «Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов (третий и уран)»	• Report R.690 “Biological effects of selected internal emitters (tritium, uranium)”
• Документ R.691 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного ядерной аварией после великого восточно-японского землетрясения и цунами 2011 года»	• Report R.691 “Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami”
• Документ R.692 «Эффекты радиационного облучения у детей»	• Report R.692 “Effects of radiation exposure on children”
• Документы R.693 «Эпидемиологические исследования воздействия на население природного и техногенного облучения при низких мощностях доз» и R.694 «Механизмы действия радиационного облучения в малых дозах»	• Report R.693 “Epidemiology of low-dose-rate exposures of the public to natural and artificial environmental sources of radiation” and report R.694 “Mechanisms of radiation actions at low doses”
3. Рассмотрение отчетов секретариата НКДАР ООН	3. Consideration of the Report of the UNSCEAR Secretariat
4. Рекомендации по программе дальнейшей работы	4. Recommendations for future work program
5. Подготовка доклада НКДАР ООН к следующей сессии Генеральной Ассамблеи ООН.	5. Preparation of a report of UNSCEAR to the next session of the UN General Assembly.
Общие выводы	General conclusions
Ключевые слова: 59-й сессия НКДАР ООН, атрибутивность рисков облучению, неопределенности в оценках риска радиационного воздействия, облучения при производстве электроэнергии, радиоактивные сбросы, авария на АЭС «Фукусима-1», эпидемиология малых доз и низких мощностей дозы радиации, механизмы действия облучения в малых дозах	Key words: risk assessment, risk index, methodology, health risk standard, harmonization, decision making principle

Введение

Научный Комитет по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) создан в 1955 году решением ООН для проведения независимых научных оценок уровней, эффектов и радиационных рисков воздействия ионизирующего излучения на население, а также по проведению работы, направленной на расширение знаний в понимании уровней, эффектов и рисков воздействия ионизирующей радиации от всех источников. НКДАР ООН ежегодно предоставляет отчет о своей работе Генеральной Ассамблее ООН [1].

На предыдущих этапах своей работы (до конца 1990-х годов) НКДАР ООН концентрировался на подготовке документов по оценкам уровней, эффектов и рисков воздействия радиационного облучения, связанных с последствиями испытаний ядерного оружия, радиационных аварий, др. техногенных источников излучения. В последнее десятилетие в НКДАР ООН все больше внимания уделяется рассмотрению вопросов воздействия малых доз и низких мощностей доз на население, персонал и окружающую среду. В последние годы эти вопросы вышли на передний план при рассмотрении целесообразности широкого использования ядерной энергии, в том числе продолжения эксплуатации существующих и строительства новых атомных электростанций (АЭС). НКДАР ООН является наиболее авторитетной международной организацией, чьи оценки широко используют в своей работе такие международные организации, как сама ООН, ее дочерние организации МАГАТЭ, ВОЗ, ФАО и т.д., а также другие международные организации – ЕК, МКРЗ и др. Документы НКДАР ООН используются в качестве основы при выработке принципов обеспечения радиационной защиты персонала, населения и охране окружающей среды при воздействии ионизирующего излучения, а также для нормирования такого воздействия [1, 2].

В работе 59-й сессии НКДАР ООН (21–25 мая 2012 г.) принимали участие 103 эксперта из 27 стран (Российская Федерация, Аргентина, Австралия, Белоруссия, Бельгия, Бразилия, Великобритания, Германия, Египет, Индия, Индонезия, Испания, Канада, Китай, Республика Корея, Мексика, Пакистан, Перу, Польша, Словакия, Судан, США, Украина, Финляндия, Франция, Швеция и Япония), а также представители 7 международных организаций:

- Международного агентства по атомной энергии – МАГАТЭ (IAEA),
- Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (WHO),
- Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН – (FAO),

- Организации по подготовке договора о полном запрещении ядерных испытаний – (СТВТО),
- Европейской Комиссии – ЕК (ЕС),
- Международной комиссии по радиологической защите – МКРЗ (ICRP),
- Всемирной метеорологической организации – ВМО (WMO).

Российская делегация включала 12 специалистов: М.Ф. Киселев (руководитель делегации, официальный представитель Российской Федерации в НКДАР ООН, заместитель руководителя ФМБА России), А.В. Аклеев (УНПЦ РМ ФМБА России), С.А. Романов, Т.В. Азизова (ЮУрИБФ ФМБА России), А.В. Сажин, С.М. Шинкарев, А.Н. Котеров (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), Р.М. Алексахин (ВНИИСХРАЭ РАСХН), В.К. Иванов (МРНЦ Минздрава РФ), О.А. Павловский (ИБРАЭ РАН), И.И. Крышев (НПО «Тайфун» Росгидромета), Б.К. Лобач (ГК «Росатом»).

Председателем 59-й сессии НКДАР ООН являлся представитель Германии Вольфганг Вайс (Wolfgang Weiss), заместителем председателя – представитель Австралии Карл-Магнус Ларсон (Carl-Magnus Larsson). Обязанности ученого секретаря НКДАР ООН выполнял Малькольм Крик (Malcolm Crick).

Повестка работы 59-й сессии НКДАР ООН включала следующие основные пункты:

1. Рассмотрение резолюции Генеральной Ассамблеи ООН 66/70 (декабрь 2011 г.)
2. Обсуждение научных документов по девяти проектам:
 - R.686 Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению;
 - R.687 Неопределенности в оценках риска возникновения рака, обусловленного радиационным облучением;
 - R.688 Радиационное облучение при производстве электроэнергии;
 - R.689 Методология оценки облучения человека, обусловленного сбросами радиоактивных веществ;
 - R.690 Биологические эффекты облучения отдельных инкорпорированных радионуклидов (третий и уран);
 - R.691 Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного ядерной аварией после великого восточно-японского 2011 года землетрясения и цунами;
 - R.692 Эффекты радиационного облучения у детей;
 - R.693 Эпидемиологические исследования воздействия на население природного и техногенного облучения при низких мощностях доз;
 - R.694 Механизмы действия радиационного облучения в малых дозах.

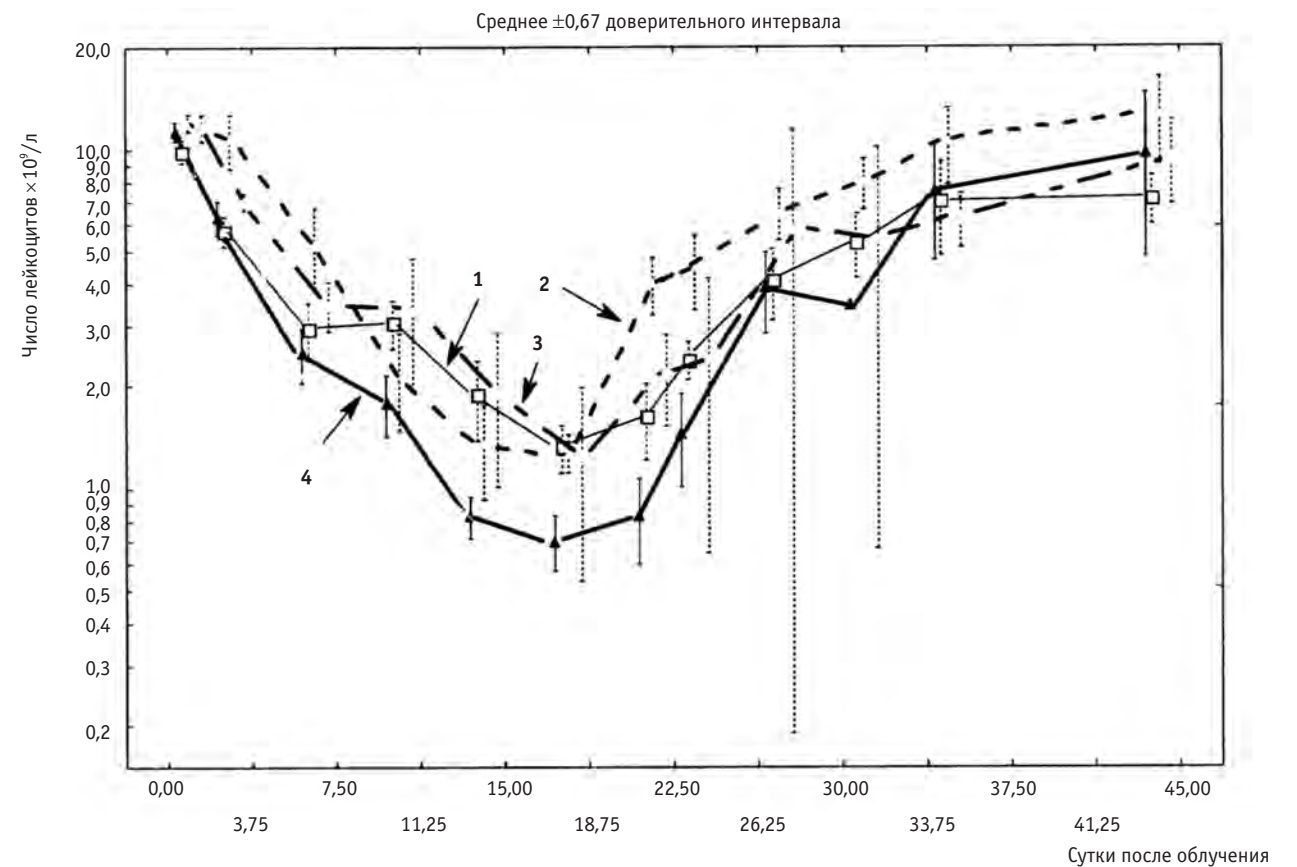


Рис. 2. Кинетика числа лейкоцитов в крови у облученных (3,5 Гр) собак разных экспериментальных групп. Обозначения те же, что на рис. 1

следует отсроченное (на какой срок – предмет экспериментального исследования) применение Г-КСФ.

Такая эстафетная комбинация трех цитокинов может не только стать новой схемой лечения острого лучевого поражения, но и найти применение для борьбы с лейкопениями иного, чем воздействие радиации, генеза, например с лейкопениями, возникающими при жесткой химиотерапии злокачественных новообразований.

Немаловажен здесь и аспект престижа. Дело в том, что во всех случаях тяжелого радиационного поражения отдельных лиц в производственных условиях всегда применялась цитокиновая терапия. И всегда это были цитокины, разработанные в зарубежных странах, главным образом, колониестимулирующие факторы курсового применения, даже в тех случаях, когда радиационный инцидент происходил в России (табл. 3). Полученные в представленных выше опытах на собаках результаты позволяют рассчитывать на то, что со временем в приведенную в табл. 3 совокупность цитокинов может войти и цитокин отечественной разработки беталейкин, и не просто войти, но и отодвинуть Г-КСФ на более поздние

сроки применения, а может быть, и сделать его применение в ряде случаев ненужным.

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют также о том, что со временем в представленных схемах цитокиновой терапии происходили изменения в направлении все более раннего начала применения препаратов, т.е. принцип экстренного/раннего вмешательства в развитие постлучевых процессов, давно разрабатывавшийся отечественными радиобиологами, нашел международное признание.

Поиски радиопротектора длительного действия при низкой мощности дозы облучения. Второе, казалось бы, интенсивно развивавшееся направление исследований – это изыскание радиопротектора/радиомодификатора длительного действия (РДД/РМДД), который может оказывать защитное действие при относительно низкой мощности дозы. Однако здесь следствия кризиса в области изучения противолучевых препаратов проявились особенно демонстративно.

Большие надежды на успешную разработку РДД связывались с веществом антиэстрогенного действия индометифеном (заменил диэтилстильбестрола), исследовавшимся в течение длительного времени в

ривается вопрос о применении в этих ситуациях лечебных средств, т.к., во-первых, непосредственно угрожающее жизни облучение может не возникнуть, а во-вторых, вопрос об избирательной защите организма от отдаленного канцерогенного эффекта слабо проработан в эксперименте). В обоих случаях, как видим, речь идет об отсутствии препаратов, оказывающих защиту при пролонгированном (в течение нескольких часов) лучевом воздействии и не только в больших, но и в малых дозах. Правда, в случае фракционированного медицинского облучения онкологических больных доза облучения за сеанс не так уж мала и мощность ее достаточно велика.

Вообще, с радиопротекторами экстренного действия ситуация особенно тяжелая. За редким исключением (защита амифостином при облучении шеи), они в онкологическую клинику не вошли. Имеет, по-видимому, смысл еще раз вернуться к анализу сложившегося положения. Трудно себе представить, что возможно применение радиопротектора для радиационной защиты человека в какой-то экстремальной и безусловно редкой ситуации без предварительной его всесторонней проверки и по другим показаниям в общемедицинской практике.

Актуальные направления исследований противолучевых средств в отечественной радиобиологии

В настоящее время актуальны два основных направления разработок противолучевых препаратов, диктуемых запросами реальных сценариев лучевого поражения человека. Одно из них связано с повышением эффективности противолучевой терапии при уже состоявшемся и достаточно тяжелом лучевом поражении. Другое — с возможностью реализации защиты при пролонгированном лучевом воздействии с относительно малой мощностью дозы, что предопределяет, главным образом, опасность отдаленного канцерогенного эффекта.

Проблема повышения эффективности лечения острых лучевых поражений. Вклад отечественной радиобиологии в проблему лечения острой лучевой болезни заключается, прежде всего, в доказательстве важности ранней патогенетической терапии. Это выразилось в разработке схем ранней и экстренной терапии с использованием в эксперименте сначала разнообразных высокомолекулярных соединений (индукторов цитокинов), а затем такого цитокина, как интерлейкин-1 бета, лекарственная форма которого получила название беталейкин [6, 9–11]. Перспективы повышения эффективности лечения тяжелых лучевых поражений в обсуждаемом аспекте медикаментозной терапии (клеточная терапия здесь не рассматривается) связа-

ны, на мой взгляд, с разработкой экстренного применения после массивного лучевого воздействия разных цитокинов. Иллюстрацией этого положения может служить рис. 1, на котором представлены полученные в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна данные о раздельном влиянии разных рекомбинантных человеческих цитокинов на выживаемость и кроветворение облученных в смертельной дозе собак.

На рис. 1 видно, что однократное введение собакам через один–два часа после облучения беталейкина или тромбопоэтина (ТПО) дает такой же выраженный эффект по тесту выживаемости, как и многократное (21 сутки) введение нейпомакса (отечественный Г-КСФ). На рис. 2 видно, что у леченных цитокинами собак было отмечено менее глубокое снижение числа лейкоцитов в острый период и более раннее их восстановление до исходного уровня, чем в контрольной группе (только антибиотикотерапия). Важно отметить, что, хотя восстановление числа лейкоцитов в группе с многократным введением Г-КСФ опережает восстановление в группах с однократным введением беталейкина или тромбопоэтина, это опережение не такое уж значительное, а надир (наименьшее число лейкоцитов) в этих группах примерно одинаковый. Особо следует отметить, что однократное подкожное введение ТПО в пределах двух часов после облучения дало выраженный эффект ослабления тромбоцитопении и ускорения восстановления числа тромбоцитов по сравнению не только с контролем, но и с остальными группами леченных собак (правда, эти данные получены на ограниченном материале и нуждаются в дополнительной проверке). На очереди испытание напрашивающейся комбинации использованных цитокинов, когда вначале экстренно и одновременно применяются беталейкин и тромбопоэтин, а затем по показаниям

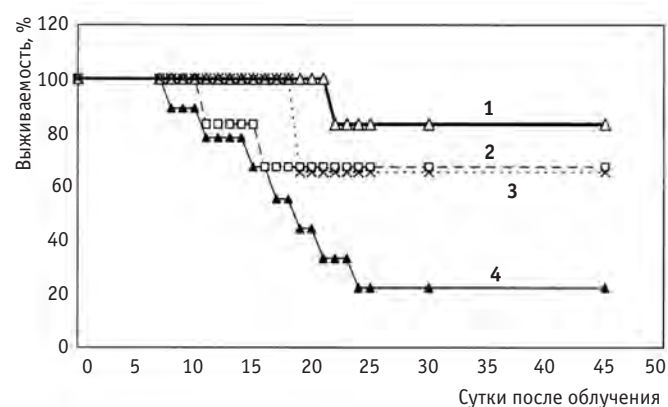


Рис. 1. Динамика гибели облученных (3,5 Гр) собак, леченных разными цитокинами, при поддерживающей терапии антибиотиками в острый период.
1 — беталейкин, 2 — Г-КСФ,
3 — тромбопоэтин, 4 — контроль (только антибиотики)

3. Рассмотрение отчетов секретариата НКДАР ООН:
 - (а) Информация для общественности.
 - (б) Совершенствование сбора, анализа и распространения данных по облучению.
4. Рекомендации по программе дальнейшей работы.
5. Подготовка доклада НКДАР ООН к следующей сессии Генеральной Ассамблеи ООН.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Рассмотрение резолюции Генеральной Ассамблеи ООН 66/70 (декабрь 2011 г.)

Председатель 59-й сессии констатировал, что в своей резолюции Генеральная Ассамблея (ГА) ООН официально пригласила шесть стран (Белоруссию, Испанию, Республику Корея, Пакистан, Украину и Финляндию) стать членами НКДАР ООН, и он приветствовал представителей этих стран. На 59-й сессии Белоруссию представлял Я.Э. Кенигсберг, а Украину — Д.А. Базыка. Председатель отметил, что в резолюции ГА ООН содержалось обращение к Комитету подготовить внеплановый документ по оценке уровней облучения и радиационных рисков, приписываемых этому облучению, обусловленных радиационной аварией на АЭС «Фукусима-1». Председатель проинформировал, что этот документ планируется подготовить к 60-й сессии НКДАР ООН. Кроме того, ГА ООН призвала Комитет продолжить подготовку документов, разработка которых была начата ранее по решению предыдущих сессий. Председатель также подчеркнул, что резолюция ГА ООН призвала завершить подготовку документа R.686 «Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению» к следующей сессии ГА ООН (осень 2012 года).

2. Обсуждение научных документов по девяти проектам

Является важным моментом, что в ряде документов НКДАР разобрался с дефинициями для разных диапазонов доз и вывел свое окончательное заключение (документы R.686 и R.687). При этом прежняя концепция диапазона малых доз до 0,2 Гр, первоначально введенная NCRP USA в 1980 г. и поддерживаемая НКДАР в 1993–2006 гг. [3–6], была отменена, в результате чего установленные окончательные дефиниции теперь совпадают для всех международных и национальных организаций (НКДАР [3–6], МКРЗ [7, 8] и BEIR [9]):

Очень малые дозы — до 10 мГр.
Малые дозы — 10–100 мГр.
Средние дозы — 0,1–1 Гр.
Большие дозы — 1–10 Гр.

Документы R.686 «Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению» и R.687 «Неопределенности в оценках риска возникновения рака, обусловленного радиационным облучением»

Эти два документа имеют тесную связь, поэтому планируется опубликовать их в одном томе. В первом документе R.686 «Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению» излагаются современные научные представления об атрибутивности медицинских и биологических эффектов радиационному воздействию. Документ имеет принципиальное значение, поскольку он представляет собой научное обоснование истинных медицинских последствий от воздействия ионизирующего излучения на человека. Фактически он дает ответ на спекулятивные публикации, прежде всего, в средствах массовой информации ряда так называемых «специалистов» о сотнях тысяч и даже миллионах смертей лиц из населения вследствие облучения населения земного шара из-за аварий на Чернобыльской АЭС (1986 г.) и АЭС «Фукусима-1» (2011 г.).

В документе R.686 отмечается, что приписывание эффекта индивидууму с большой долей вероятности возможно только в том случае, если имеют место тканевые реакции (детерминированные эффекты) и поставлен патологический диагноз, исключающий возможные другие причины. Однако нельзя однозначно приписать индивидууму другие медицинские эффекты стохастического характера, такие как радиационно-индуцированный рак или наследственные заболевания, поскольку облучение — не единственный фактор, приводящий к таким эффектам. До настоящего времени не выявлены «биомаркеры», которые были бы специфичны радиационному облучению, вызывающему указанные медицинские эффекты. Только в тех случаях, когда спонтанный уровень отдельных стохастических эффектов очень низок, а радиационная чувствительность высока (например, как в случае рака щитовидной железы у детей), есть возможность приписать эффект у индивидуума облучению, особенно, если доза облучения большая. Но даже в таких случаях эффект у индивидуума все же не может быть приписан однозначно радиационному облучению, поскольку имеется вероятность, что он вызван другими нерадиационными факторами.

В то же время увеличение числа стохастических эффектов в группе людей может быть приписано действию радиационного облучения, если проведенный радиационно-эпидемиологический анализ показал, что этот рост превышает максимальный спонтанный уровень с учетом неопределенности оценки такого эффекта. Однако при малых дозах облучения населения любое повышение уровня стохастических

эффектов будет настолько мало, что радиационно-эпидемиологический анализ не сможет установить достоверность такого повышения.

Наследственные заболевания или рост числа таких заболеваний в настоящее время не могут быть приписаны радиационному облучению, поскольку естественный разброс этих эффектов, вызванных не-радиационными факторами, значительно превышает любой ожидаемый их рост, обусловленный радиа- ционным воздействием.

В документе R.686 комитет делает важное заявле- ние, что на современном уровне знаний при дозах облучения менее 10 мЗв нельзя приписать с уверен- ностью населению такие эффекты, как рак и наслед- ственные заболевания, а также рост их числа. По- скольку эффекты у населения при таких уровнях облучения не могут быть приписаны радиации, то их не следует использовать при прогностических расче- тах вреда, вызываемого радиационным облучением. Однако для целей социальной ответственности, об- щественной полезности, осторожности предусмот- рительности органы, принимающие решения, могут связывать номинальный прогноз вреда с возможны- ми радиационными ситуациями. НКДАР ООН пред- упреждает, что коэффициенты радиационного риска, полученные для населения, подвергшегося облуче- нию в дозах более 100 мЗв для взрослых индивиду- умов и более 10 мЗв для внутриутробного облучения, не могут быть использованы для оценки медицин- ских эффектов при дозах, меньших тех уровней, для которых получены эти коэффициенты риска.

В документе R.687 «Неопределенности в оценках риска возникновения рака, обусловленного радиа- ционным облучением» Комитет рассматривает со- временный уровень научных знаний по анализу не- определенностей в оценке радиационного риска при воздействии ионизирующего излучения. Комитет от- мечает, что в тех случаях, когда специалисты не оце- нивают должным образом имеющиеся неопределен- ности, они получают существенно различающиеся значения радиационного риска при интерпретации результатов эпидемиологических исследований, рас- сматривающих облучение в малых дозах. Это может привести к недоверию в отношении полученных вы- водов у общественности, у лиц, принимающих реше- ния, и у профессионалов.

В этом документе рассматриваются две основные области, представляющие интерес при анализе не- определенности радиационного риска. К первой области относится оценка риска и его неопределен- ности в отдельном исследовании или в группе иссле- дований, в котором (которых) необходимо учитывать статистический разброс данных, неопределенности, связанные с оценкой доз облучения, выявляемыми

по медицинским эффектам, моделями и метода- ми, используемыми при интерпретации эпидемио- логических данных и т.д. Ко второй области относит- ся оценка радиационного риска для тех прогнозируе- мых случаев, когда коэффициенты риска, получен- ные при исследовании отдельных когорт, облучение которых произошло при одних условиях облучения, переносятся на когорты, облучение которых про- исходит или будет происходить при других условиях облучения.

Как правило, неопределенность в значении рис- ка обусловлена действием многих факторов. Важно различать разные типы ошибок. Традиционно анализ неопределенности фокусируется на ошибках, кото- рые независимы между индивидуумами («независи- мые ошибки»), но имеется также иной тип ошибок («зависимые ошибки»), которые могут быть одними и теми же у группы индивидуумов. Все ошибки также разбивают на две группы в зависимости от путей их образования: «классические измерительные ошиб- ки» обычно возникают, когда имеют дело с ошибка- ми измерений, а «приписываемые ошибки» возни- кают тогда, когда некоторой физической величине приписывают определенное значение.

В документе в качестве примера приведено де- тальное рассмотрение и выведены коэффициенты радиационного риска для трех исследований: (1) со- лидный рак при внешнем облучении с накопленной дозой порядка 100 мГр; (2) рак щитовидной железы при облучении в детском возрасте и (3) рак легких при облучении радоном.

Документы R.688 «Радиационное облучение при производстве электроэнергии» и R.689 «Методология оценки облучения человека, обусловленного сбросами радиоактивных веществ»

В документе R.688 рассматриваются оценки ра- диационного воздействия (в качестве которых ис- пользуются коллективные эффективные дозы) при производстве электрической энергии на основе при- менения ядерной энергии (АЭС), сжигания угля, нефти, газа, использования водной энергетики (ГЭС), солнечной энергетики, энергии ветра, геотер- мальной энергетики, нетрадиционной гидроэnergie- тики (приливно-отливные и нагонные станции) и использования биомассы. Необходимо подчеркнуть, что рассматривается радиационное воздействие на население на всех стадиях ядерно-топливного цикла, от добычи урановой руды до вывода из эксплуатации АЭС и захоронения радиоактивных отходов и отра- ботанного ядерного топлива. В то же время радиа- ционное воздействие на население при других спосо- бах производства электрической энергии характери- зуется существенно меньшей степенью детализации

Таблица 2

Сценарии лучевого поражения человека и их возможное медицинское обеспечение

Сценарии \ Медпомощь	Экстренная защита	Отсроченная (длитель- ная) защита	Экстренная терапия через 1–2 ч	Ранняя терапия через 6–24 ч
Острое аварийное облучение			Беталейкин ?	Дезоксинат?
Чернобыль (пожарные)	Индралин-? Цистамин-?		Беталейкин ?	Дезоксинат ?
Лучевая терапия онкозаболеваний	Амифостин -?		Беталейкин	Дезоксинат ?
Аварийноспасательные работы		Нет (низкая мощность дозы)	Беталейкин ? (высокая мощность дозы)	Дезоксинат ?
Космические полеты	НЕТ	НЕТ		

Примечание:
Знак ? означает недостаточную отработанность в эксперименте или в клинических испытаниях и отсутствие опыта применения в реаль- ных условиях радиационного инцидента

«Чернобыль». Для последнего сценария собран наи- более значительный по объему и разнообразный по характеру воздействия материал. Он весьма неодноро- ден и представлен двумя резко различающимися по объему выборки группами лиц, вовлеченных в инци- дент. Одна, сравнительно немногочисленная группа представлена лицами, подвергшимся массивному воз- действию редкоионизирующего излучения с одновре- менным радиационным и термическим поражением кожных покровов и тяжелейшим стрессом для всех вовлеченных лиц. Эта группа потребовала мобилиза- ции всего арсенала медицинских противолучевых ме- роприятий. Опыт медицинской помощи этим лицам послужил основой для выводов о соотносительной эффективности разных способов лечения лучевых по- ражений [1, 4, 5]. Другая, очень многочисленная груп- па лиц представлена ликвидаторами последствий ава- рии с контролировавшимися, насколько возможно, уровнями радиационного воздействия, не требовав- шими непосредственного медицинского вмеша- тельства, но представляющими безусловный интерес в плане развития отдаленных последствий облучения.

Стационарное лечение пострадавших в различ- ных радиационных авариях позволило прийти к об- основанному выводу о том, что основой лечения яв- ляется так называемая поддерживающая терапия, ба- зирующаяся на общемедицинских и очевидных сред- ствах подавления бактериальной, вирусной и гриб- ковой инфекции, на предупреждении геморрагиче- ских осложнений [1, 6]. Вклад собственно радиобио- логических исследований в формирование поддер- живающей терапии преимущественно косвенный — через разработку патогенеза острой лучевой болезни. Из более специфических средств рекомендовано курсовое использование стимулятора нейтропоза — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора — Г-КСФ. Трансплантация же наиболее доступных аллогенных стволовых кроветворных клеток пред-

ставляется весьма ограниченной из-за опасности им- мунологического конфликта.

Сценарий «Чернобыль» (пожарные) характери- зовался значительным вкладом сочетанных (гамма- и бета-излучение) и комбинированных радиацион- но-термических поражений кожных покровов, борь- ба с которыми представляет весьма значительные трудности. Устоявшегося протокола лечения таких повреждений пока нет, хотя и имеются перспектив- ные экспериментальные разработки [7].

При рассмотрении вопросов радиационного рис- ка в процессе межпланетных и орбитальных полетов возможности медикаментозной противолучевой за- щиты даже не упоминаются [8]. В ситуации ожидае- мого лучевого воздействия (сценарий «космос») на первый план выходит пролонгированное облучение, в отношении которого официально разрешенные противолучевые средства практически отсутствуют. Экспериментальные разработки по борьбе с лучевым поражением в этом случае направлены, главным об- разом, на повышение антиоксидантного потенциала, но перспективы практической реализации таких раз- работок пока неясны.

Из анализа табл. 2, в которой представлена структура возможных сценариев лучевого поражения человека, следует, что фактически более или менее обеспеченным ранней медикаментозной помощью оказывается только аварийное облучение, да и то с ограничениями по использованию средств экстрен- ной/ранней терапии при выраженных радиационных и термических поражениях кожных покровов и с не- ясными оценками эффективности лечения в случае сценария «подлодка» из-за отсутствия адекватной модели в эксперименте. Для сценариев же ожидае- мого (в случае космического полета) и планируемого (медицинского или аварийно-спасательного) облу- чения медикаментозные средства защиты на сего- дняшний день практически отсутствуют (не рассмат-

Таблица 1
Средства, рекомендованные и разрешенные к применению при лучевых поражениях человека

Лучевое воздействие	Острое				Пролонгированное	Внутреннее (радионуклиды)
Применение Средства	За 10—15 мин	Через 0,5—2 ч	Через 6—24 ч	После первых сут	За одни—несколько сут	Сразу после инкорпорации
Радиопротекторы	Индралин Цистамин				?	
Экстренная терапия		Беталейкин				КJ Феррацин и др.
Ранняя терапия			Дезоксинат			
Поддерживающая терапия				Антибиотики. Тромбо-, эритро-масса		
Гемостимулирующая терапия				Цитокины (Г-КСФ)		
Клеточная терапия				Трансплантация CD-34+ Трансплантация стволовых мезенхимальных клеток		

- 1) разработка радиопротекторов/радиомодификаторов длительного действия (РДД/РМДД) при пролонгированном воздействии с низкой мощностью дозы;
- 2) продвижение противолучевых препаратов в общемедицинскую практику (проблема препаратов двойного назначения);
- 3) разработка индикаторов повышенной радиорезистентности человека (проблема проведения второй стадии клинических испытаний РП);
- 4) разработка новых подходов к повышению эффективности противолучевой защиты.

Причины кризиса разработок противолучевых средств, особенно РП, многообразны. Это, во-первых, сложность задачи противодействия полиорганной патологии тяжелого лучевого поражения (изначальное массовое повреждение генетических структур, глубокое поражение всей защитной иммуногемопоэтической системы), но также и исчерпанность возможностей скринингового подхода к изысканию новых противолучевых препаратов. Это, во-вторых, ухудшение экспериментальной базы исследований, касающееся всей инфраструктуры (облучательные установки, виварии и экспериментальные животные, приборное оснащение, уменьшение числа исследовательских лабораторий, замедление обновления кадрового состава). Последствия всего этого проявились в виде очень ограниченной и явно устаревшей методической базы исследований, которая формировалась, прежде всего, под скрининг РП и характеризуется абсолютно доминирующим использованием теста выживаемости. Наконец, в третьих, это снижение уровня собственных и слабая восприимчивость к зарубежным фундаментальным разработкам патогенеза лучевых поражений на молекулярно-генетическом уровне и отсутствие новых подходов к изысканию противолучевых средств.

Ситуация оказывается еще более драматичной при сопоставлении номинально разработанных противолучевых средств с запросами радиационной медицины для реальных радиационных инцидентов. Анализ произошедших и реально возможных ситуаций радиационных воздействий, представляющих опасность для здоровья и жизни людей, позволяет выделить несколько конкретных сценариев таких воздействий. Они представлены в табл. 2 вместе с предложенными способами предрадиационной защиты или пострадиационного лечения.

Каждый из представленных сценариев лучевого поражения может быть охарактеризован по ряду параметров, в число которых должны входить: вид радиационного и возможного иного поражающего воздействия, интенсивность и длительность воздействия, возможность эвакуации, характеристика вовлеченного контингента. Складывающийся таким образом профиль поражения будет диктовать соответствующий подбор средств защиты/лечения. Такой подход должен дополнить и в чем-то конкретизировать руководство по организации лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях [3]. Анализ табл. 2 показывает, что даже в случае сценариев, номинально обеспеченных медикаментозной помощью, существует немало вопросов, требующих проведения дальнейших исследований. В то же время, имеются и такие сценарии, которые вообще не обеспечены медикаментозной помощью на начальных этапах развития радиационного поражения. Налицо, таким образом, необходимость расширения и конкретизации поиска противолучевых средств применительно к конкретным сценариям лучевого поражения.

По направлению «Острое аварийное облучение» можно предварительно выделить три сценария, условно обозначенных как «производство», «подлодка» и

производственных цепочек и недостаточной репрезентативностью используемых данных. Следует констатировать, что этот документ нуждается в существенной доработке. Кроме того, предполагается, что в документе R.688 для оценки коллективных доз от радиоактивных выбросов и сбросов на различных стадиях ядерно-топливного цикла будет использована новая методология, которая параллельно разрабатывается в документе R.689.

В документе R.689 «Методология оценки облучения человека, обусловленного сбросами радиоактивных веществ» излагается обновленная (по сравнению с использованной в предыдущих докладах Комитета) методология оценки радиационного воздействия на население радиоактивных выбросов ядерных установок в атмосферу и сбросов в водную среду в штатных условиях эксплуатации. В документе отмечается, что разработка новой методологии позволит дать более реалистичную сравнительную оценку уровней облучения на разных этапах ядерно-топливного цикла, а также рассчитать временные тренды. Для этого планируется помимо оценки коллективных доз рассчитывать распределение индивидуальных доз, а, также оценить неопределенности выполненных расчетов.

Документ R.690 «Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов (тритий и уран)»

В документе R.690 излагается подробный обзор современных знаний о метаболизме в организме, дозиметрических моделях, используемых для оценки доз внутреннего облучения, и последствий воздействия на здоровье персонала и населения от поступления в организм трития (1-я часть документа) и радиоактивных изотопов урана (2-я часть документа). Работа над первой частью документа продолжается уже второй год (вышла вторая редакция), а вторая часть документа представлена в первой редакции.

В документе отмечается, что с дозиметрической позиции представляют интерес три химических формы трития: (а) тритиевая вода (НТО), (б) органически связанный тритий (ОСТ) и (в) тритиевый газ. Поскольку поглощенные дозы в организме, обусловленные низко-энергетическим бета-излучением трития, невозможно измерить непосредственно, то проводятся измерения содержания трития в биопробах (например, в моче), или проводятся дозиметрические расчеты на основании миграции трития в окружающей среде с очень большими неопределенностями в последнем случае. МКРЗ рекомендует использовать две основные биокинетические модели для оценки доз от соединений, содержащих тритий: (а) модель поступления в организм тритиевой воды или других тритиевых соединений, которые частично пе-

реходят в тритиевую воду после поступления в организм и (б) модель поступления в организм ОСТ. Последние исследования показывают, что эффективная доза, обусловленная поступлением в организм ОСТ, может быть в некоторых случаях в два раза большей, чем расчетная оценка по модели МКРЗ. Лабораторные исследования с животными показали, что излучение трития, как и других радиоактивных источников, может приводить к детерминированным и стохастическим эффектам. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) трития зависит от рассматриваемого эффекта, выбора референсного излучения, дозы и мощности дозы. Так, при сопоставлении с рентгеновским излучением диапазон ОБЭ составляет 0,7—2,6, а в случае сопоставления с гамма-излучением — 1,5—5. Комитет рассмотрел эпидемиологические исследования персонала, подвергшегося воздействию трития, их потомков и лиц из населения, проживающих вблизи предприятий атомной промышленности. Однако до настоящего времени ни в одном эпидемиологическом исследовании не выявлено увеличения числа случаев рака или генетических дефектов. Комитет отмечает, что имеется ограниченное число лиц из персонала, подвергшихся облучению тритием, в отдельных странах — Канаде, Великобритании, США и Франции. Как правило, уровни облучения низкие. Комитет подчеркивает, что проведение международного эпидемиологического исследования, в которое были бы включены когорты лиц из отдельных стран, возможно, позволило бы получить необходимую статистическую мощность.

Во второй части документа R.690 приводится краткий обзор источников и уровней содержания природных изотопов урана (²³⁴U, ²³⁵U, ²³⁸U) в окружающей среде, подробный обзор литературы по биологическим эффектам инкорпорированных изотопов урана, включая биокинетику урана, химические и радиационные эффекты урана, а также эпидемиологические исследования персонала атомной промышленности и населения, подвергшегося воздействию урана. Отмечается, что в общем случае химическая токсичность урана преобладает над его радиационной токсичностью. Дан сравнительный анализ этих факторов при разных уровнях обогащения урана.

В дальнейшем в документе R.690 планируется рассмотреть воздействие радиоактивных изотопов цезия, стронция и др. Выбор Комитетом радионуклидов для рассмотрения воздействия на организм человека при их внутреннем поступлении диктуется вниманием к этим проблемам в научной и общественной среде.

Документ R.691 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного ядерной аварией после великого восточно-японского землетрясения и цунами 2011 года»

В мае 2011 г. на предыдущей 58-й сессии НКДАР ООН принято единогласное решение о подготовке внепланового документа по оценке уровней облучения населения и ликвидаторов после аварии на АЭС «Фукусима-1», а также наблюдаемых в настоящее время и возможных в будущем медицинских последствиях радиационного воздействия на людей и окружающую среду. Это вызвано, прежде всего, глобальным характером радиационной аварии и высоким уровнем интереса к возможным последствиям этой аварии, проявленным со стороны как политиков, так и широкой общественности во многих странах мира.

В подготовленном документе и первом варианте научного приложения кратко подведены текущие итоги обобщения доступных научных и официальных данных по оценкам последствий аварии на АЭС «Фукусима-1», которые сводятся к следующему:

- Подтверждена правдоподобность первых оценок количества выброшенных из реакторов радионуклидов, официально представленных японской стороной: около 10^{19} Бк — благородные газы (криптон и ксенон), 10^{17} Бк — ^{131}I и 10^{16} Бк — ^{134}Cs и ^{137}Cs . При этом неопределенность таких оценок составляет порядок.
- По состоянию на 31 января 2012 г. насчитывается 20115 ликвидаторов, из них 17 % — работники ТЭПКО и 83 % — контрактники. Все имеющиеся в публикациях дозовые оценки ликвидаторов представлены в виде эффективных доз. Около 66 % ликвидаторов получили дозы менее 10 мЗв. С дозами свыше 100 мЗв — 167 человек, а с дозами свыше 250 мЗв — 6 человек. При этом основной вклад в дозу у наиболее облученного контингента обусловлен внутренним облучением ^{131}I , ^{134}Cs и ^{137}Cs . Особо отмечено, что нет данных об обследовании содержания радиоактивного йода в ЩЖ у ликвидаторов.
- Отмечается, что с 20 мая 2011 г. установлен системный контроль доз облучения и состояния здоровья у ликвидаторов. По состоянию на 10 марта 2012 г. ни одному из шести ликвидаторов, умерших после 11 марта 2011 г., нельзя однозначно приписать причину смерти радиационному воздействию. По ряду случаев смертей, возможно, потребуются дополнительное изучение для исключения случаев побочных эффектов радиационного воздействия.
- Несмотря на то, что к настоящему времени документировано несколько случаев облучения кожи, в имеющихся публикациях не приведено ни одно-

го случая клинически наблюдаемых эффектов радиационного облучения у ликвидаторов.

- Имеется информация об измерении содержания ^{131}I в ЩЖ у 1080 детей в возрасте до 15 лет из деревни Иитате, городов Кавамата и Иваки. Ни у одного из детей оцененная поглощенная доза в ЩЖ не превысила 100 мЗв. Максимальная доза облучения ЩЖ у этих детей оценивается как 35 мГр. Комитет подчеркивает, что у японской стороны запрошена более подробная информация по измерениям ЩЖ у этих детей.
- В июне 2011 г. правительство префектуры Фукусима (с численностью около 2 млн жителей) инициировало обследование жителей деревни Иитате, города Намие и района Ямакия города Кавамата. Далее это будет распространено на жителей других частей префектуры. В конечном счете будут оценены дозы внешнего и внутреннего облучения всех жителей префектуры Фукусима.

При обсуждении проекта документа отмечена важность оценки радиоэкологических последствий аварии на АЭС Фукусима для морской биоты на основе данных радиационного мониторинга и динамических радиоэкологических моделей. В силу существенной неравновесности процессов аварийного загрязнения использование динамических моделей является более адекватным по сравнению с равновесными моделями, способными значительно завысить дозовые нагрузки на биоту. Кроме этого, следует обратить особое внимание на изучение возможных динамических эффектов в накоплении радиоизотопов цезия биотой. Как показывает Чернобыльский опыт, такие динамические эффекты, как повышенное накопление радиоцезия хищными видами рыб, нелинейные возрастные особенности в накоплении этого радионуклида различными возрастными группами организмов, наблюдались в течение нескольких лет после аварийного загрязнения.

Документ R.692 «Эффекты радиационного облучения у детей»

Исключительное внимание общественности приковано к оценке последствий радиационного воздействия на детей. Это воздействие охватывает широкий спектр возможных источников облучения, включая радиоактивное загрязнение мест проживания в результате испытаний ядерного оружия, радиационных аварий и медицинское облучение (например, при использовании компьютерных томографов и т.д.). К настоящему времени издано огромное количество научных публикаций по различным аспектам этой проблемы, но до сих пор нет авторитетного научного обзора, в котором были бы рассмотрены все аспекты радиационного облучения детей и сопут-

1. Средства патогенетической (беталейкин, дезоксинат), поддерживающей (антибиотики, переливание тромбо-эритроцитной массы), стимулирующей (ГКСФ, ТПО, ЭПО) и замещающей (трансплантация стволовых гемопоэтических и мезенхимальных клеток) терапии экстренного, раннего и длительного применения.
2. Радиопротекторы (ограничения по продолжительности действия, по мощности дозы облучения), индralин, цистамин, амифостин.
3. Стимуляторы радиорезистентности (ограничения по тяжести поражения не более ЛД80), препараты с эстрогенной/антиэстрогенной активностью, рибоксин, антиоксиданты, адаптогены, витаминно-аминокислотные комплексы.
4. Средства симптоматической терапии (антиэметики, антидиарейные), латран.
5. Средства, ускоряющие выведение радионуклидов, йодид калия, ферроцин, пентацин и другие.

Степень разработанности в эксперименте, доведения до практической радиационной медицины и востребованности в реальных радиационных инцидентах препаратов указанных групп, конечно, разная, что и будет показано ниже. Наиболее продвинуты в практику препараты первой группы, потенциально востребованы, но практически не реализованы или слабо разработаны препараты второй и третьей групп.

Наиболее серьезные прорывы на пути изучения и реализации медикаментозной помощи при радиационных поражениях организма были связаны сначала с открытием противолучевого действия у высокомолекулярных соединений разной природы (хитозан, глюкан), а затем с открытием цитокинов (эндогенных иммуномодуляторов).

Противолучевые средства и сценарии лучевого поражения

В табл. 1 представлены основные противолучевые средства, получившие наиболее тщательную проверку в клинической практике или в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных. Специфически противолучевыми средствами здесь являются, строго говоря, радиопротекторы, которые могут влиять на самые ранние этапы развития лучевого поражения, или средства, препятствующие связыванию и оседанию в тканях организма инкорпорированных радионуклидов.

Другие представленные средства, особенно рекомендованные для лечения лучевого поражения, не столь специфичны и могут, в принципе, применяться и при других видах патологии, например средства поддерживающей и курсовой цитокиновой терапии, а также клеточной терапии. Эти виды терапии при-

меняются на стадии лечения в стационаре. Они наиболее разработаны и были испытаны на практике в процессе лечения пациентов, пострадавших в ряде радиационных аварий. В результате обобщения мирового опыта был разработан консенсусный протокол лечения лучевых больных. Особенно ценный вклад в разработку этого протокола внесли отечественные врачи, лечившие пострадавших при чернобыльской аварии [1–2].

Значительно хуже обстоит дело с разработкой медикаментозных средств для воздействия на самые ранние этапы патогенеза лучевого поражения. Это связано с рядом обстоятельств, среди которых недостаточная еще изученность процессов регуляции генетических процессов и восстановления поврежденных генетических структур, слабая освоенность радиобиологами геномных и постгеномных технологий, наконец, особая сложность фармакологического воздействия на начальные радиационно-химические процессы, разворачивающиеся в геноме, прежде всего, в стволовых кроветворных клетках. Но именно на этих направлениях исследований, остающихся прерогативой радиобиологов, следует ожидать реального продвижения в эффективности борьбы с лучевыми поражениями. Поэтому далее речь пойдет о медикаментозных средствах, могущих оказать положительное влияние на самые ранние этапы развития лучевого поражения, т.е. о радиопротекторах и препаратах экстренной/ранней терапии.

В табл. 1 приведен перечень противолучевых средств, официально разрешенных к применению у людей. Из них предназначены для ослабления начальных этапов радиационного поражения:

- 1) радиопротекторы (РП) экстренного применения, индralин (препарат Б-190) и цистамин при интенсивных кратковременных радиационных воздействиях;
- 2) средства экстренной и ранней патогенетической терапии, беталейкин и дезоксинат.

В целом, складывается вполне благоприятная картина.

Однако большинство препаратов, пришедших из радиобиологических исследований, были разработаны много лет назад (самый последний, беталейкин, был рекомендован для использования в качестве средства экстренной противолучевой терапии в 2003 г.). Кроме того, эти препараты практически не опробованы в реальных ситуациях лучевых воздействий и совершенно недостаточно исследованы в клинических испытаниях, которые могли бы оценить их реальную противолучевую эффективность в переносимой человеком дозе. Но дело не только в том, что не появляются новые препараты. Нет прогресса в разрешении таких принципиальных проблем, как:

Л.М. Рождественский**СРЕДСТВА ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ ЗАЩИТЫ И ТЕРАПИИ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ****L.M. Rozhdestvensky****Radiation Countermeasures (Protection and Therapy):
Modern Statement, Problems and Prospectives**

РЕФЕРАТ

В настоящее время в отечественных радиобиологических исследованиях актуальны два направления разработки противолучевых препаратов, диктуемых запросами реальных сценариев лучевого поражения человека: повышение эффективности противолучевой терапии при тяжелом лучевом поражении и поиск радиопротекторов длительного действия, способных оказывать радиозащитное действие при пролонгированных лучевых воздействиях с низкой мощностью дозы.

По первому направлению существует обоснованная возможность усиления мирового консенсусного протокола лечения тяжелых лучевых поражений аварийного характера путем включения в него отечественного препарата беталейкина. Однократное введение этого цитокина в пределах 2 ч после облучения собак в смертельной дозе не уступает по эффективности трехнедельному курсовому лечению препаратом Г-КСФ.

В то же время наблюдается кризис в решении таких задач, как разработка радиопротекторов для условий пролонгированного воздействия низкомощностного излучения, выявление индикаторов на медикаментозно повышенную радиорезистентность (проблема второй стадии клинических испытаний для радиопротекторов), внедрение радиопротекторов в широкую медицинскую практику. Отечественная радиобиология уступает зарубежной в разработке новых подходов и препаратов для борьбы с лучевыми поражениями, в частности в освоении новых рекомбинантных цитокионов и их комбинаций.

Перспективы преодоления кризиса в исследованиях противолучевых средств связаны с расширением исследования процессов, происходящих на молекулярно-генетическом уровне как при облучении, так и при введении потенциальных радиопротекторов, с изменением методологии исследования противолучевых препаратов путем использования тестов на клеточном и молекулярно-генетическом уровне наравне (для некоторых ситуаций даже преимущественно) с тестом выживаемости.

Ключевые слова: радиопротекторы, средства противолучевой терапии, радиопротекторы длительного действия, сценарии лучевого поражения, индикаторы повышенной радиорезистентности

ABSTRACT

In Russia radiobiological investigations there are 2 actual directions of studying pharmacological radiation countermeasures according to real radiation accident scenarios. The first one is effectiveness increasing the severe radiation injury therapy. Another one is searching a radioprotector of prolonged action that would capable to protect against the prolonged radiation exposure of low radiation rate.

On the first direction there is a real possibility to increase effectiveness of the world consensus treatment protocol regarding severe human radiation injuries by means of the home preparation betaleukine usage as a means of the urgent therapy. In experiments on dogs it has been shown that a single s/c betaleukine injection in limits 2 h after lethal radiation exposure is as effective as the G-CSF 3 week course.

At the same time there is a crisis concerning progress in solving such problems as an elaboration of a radioprotector against prolonged low dose rate exposure, a revealing an indicator/ marker of the pharmacologically increased radioresistance (dissolving the problem of the clinical trial 2nd phase realization regarding radioprotectors), the radioprotectors broad usage in a praxis of radiochemotherapy.

Western countries excel now Russia in elaborating new approaches and new preparations in radiation countermeasures, especially in mastering recombinant cytokines and their combinations.

Prospectives in overcoming crisis regarding radiation countermeasures investigations lie in the expansion of genomics and proteomics studies, in knowing intracellular signaling pathways regarding as ionizing radiation as radiation countermeasures action. It is necessary also to modify the radiation countermeasures studying in a way of cell and genomic tests use besides the survival test.

Key words: radiation countermeasures, radioprotectors, antiradiation therapy means, prolonged action radioprotectors, radiation injury scenarios, elevated radioresistance indicators

ствующие этому воздействию медицинские эффекты и радиационные риски. Подготовка нынешнего документа заполнит этот пробел.

В текущей редакции документа R.692 отмечается, что заявление «дети более чувствительны к ионизирующему излучению, чем взрослые» не вполне корректно с научной точки зрения. Для ряда сценариев облучения, действительно, дети подвержены большему риску, для других — не выявлено достоверной разницы, а в отдельных случаях дети оказываются менее чувствительными, чем взрослые. Причины таких различий для ряда эффектов понятны, например, развитие и физиологический статус центральной нервной системы, в то время как для многих других случаев различия в реакциях на облучение детей и взрослых до сих пор остаются неизвестными. Ожидается, что больше научной информации будет получено при дальнейшем обследовании лиц, переживших атомную бомбардировку, а также тех, у кого был выявлен рак в детском возрасте. В настоящее время проводятся эпидемиологические исследования последствий медицинского облучения в детском возрасте в результате проведения компьютерной томографии, первые результаты которых ожидаются примерно через десять лет.

Документы R.693 «Эпидемиологические исследования воздействия на население природного и техногенного облучения при низких мощностях доз» и R.694 «Механизмы действия радиационного облучения в малых дозах»

В документе R.693 рассматриваются вопросы оценки потенциального риска раковых и нераковых заболеваний, а также наследственных заболеваний у населения при облучении в малых дозах при низких и средних мощностях доз. Это облучение обусловлено либо радиационной аварией, либо повышенным естественным радиационным фоном. В рассмотрение вовлечены четыре когорты населения, в том числе наиболее полно исследованная и обеспеченная дозиметрическими оценками когорты населения, проживавшего вдоль реки Течи, подвергшегося облучению вследствие сброса в водную систему радионуклидов с ПО «Маяк», когорты населения в Тайване, подвергавшегося облучению ⁶⁰Со, оказавшегося в составе арматуры, использованной при строительстве жилых зданий, а также две когорты населения, проживающего в местах повышенного естественного радиационного фона (в Индии и Китае). Поскольку высокий уровень озабоченности облучением больших контингентов населения в малых дозах наблюдается в мире в связи с аварией на АЭС «Фукусима-1», то подготовка документа R.693 является своевременной.

Продолжением анализа исследований, связанных с воздействием низких доз ионизирующего излучения на людей, является подготовка документа R.694, в котором рассматриваются механизмы действия излучения, приводящие к различным биологическим эффектам. Отмечается, что применение в последние годы новых методов и накопление новых знаний в области радиобиологии позволило более глубоко вникнуть в механизмы радиационного воздействия. В документе отмечается, что к настоящему времени накоплено значительно больше данных (по сравнению с предыдущим обзором НКДАР ООН по этой теме в 2006 г.) в области биологических последствий облучения в малых дозах и в области немишенных эффектов, таких как эффект свидетеля, нестабильность генома, передаваемая по наследству. Несмотря на то, что механистическое понимание немишенных эффектов улучшается, большинство исследований носят преимущественно характер констатаций. Отчеты по этим исследованиям содержат противоречивые результаты и пока нет необходимых надежных данных, которые можно было использовать для достоверной оценки риска. Также не выявлено причинной связи немишенных эффектов с радиационно-обусловленными заболеваниями.

3. Рассмотрение отчетов секретариата НКДАР ООН

В соответствии со своими решениями, принятыми на предыдущих сессиях, Комитет подтвердил неизменность сформулированных четырех задач, решаемых в период 2010–2013 гг. по линии «Информация для общественности»:

- подготовка современных, объективных, предметных материалов, готовых к использованию в формате, удобном для потребителя;
- повышение информативности, углубление понимания новых результатов и их применение путем использования средств массовой информации;
- подготовка к оперативным ответам на текущие вопросы общественности, касающиеся радиации, особенно на вопросы, задаваемые в средствах массовой информации и волнующие общественность;
- предоставление более детальной информации о Комитете и основных результатах его работы, касающейся оценки уровней и эффектов облучения, в частности для лиц, принимающих решения, их советников, преподавателей, студентов, журналистов.

Комитет обозначил следующие три основных способа выполнения поставленных задач:

Введение

Первые сообщения о возможности частичной защиты организма от смертельного воздействия ионизирующего излучения путем введения *in vivo* некоторых химических соединений за короткий срок до начала острого облучения появились в конце 40-х годов прошлого столетия. Этот феномен получил наименование химической защиты, позднее трансформировавшейся в фармакохимическую защиту и, нако-

нец, в фармакологическую, или медикаментозную защиту. Последнее знаменовало утверждение современной точки зрения на феномен защиты организма посредством введения любых химических соединений как на фармакологический эффект. Ниже представлены основные группы средств с наиболее известными их представителями, предназначенные для использования при лучевых поражениях человека и представляющие разные направления исследований.

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow. E-mail: lemrod@mail.ru

- совершенствование сайта НКДАР ООН в Интернете;
- дальнейшее развитие возможностей своевременного изготовления печатной продукции;
- улучшение работы со средствами массовой информации.

В своем кратком отчете секретариат НКДАР ООН проинформировал Комитет о проделанной работе за прошедший год по линии «Информация для общественности».

Секретариат также представил Комитету отчет о работе, которую он проводил за прошедший с 58-й сессии период времени по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по облучению. Секретариат сослался на то, что в стратегическом плане НКДАР ООН, принятом на период 2009–2013 гг., приоритетом была выделена информация о медицинском облучении. Секретариат подчеркнул, что в целом сохраняется традиционная с 1982 г. система сбора информации по пяти направлениям:

- обобщенная информация, включая и число врачей по различным группам в стране;
- информация о диагностическом и терапевтическом оборудовании;
- диагностические радиологические обследования;
- ядерная медицина;
- лучевая терапия.

При обсуждении вопросов по механизму сбора информации, запрашиваемой секретариатом, представители стран-членов НКДАР ООН отмечали, что более результативным путем получения такой информации является установление контактов с рядом международных организаций, которые уже собирают сходную информацию, а также обращение к официальным правительственным органам, которые уполномочены решать вопросы по сбору и передаче такой информации из страны в адрес НКДАР ООН. Секретариат подтвердил, что такие пути обобщения уже собранной другими международными организациями медицинской информации прорабатываются и будут использованы. Кроме того, секретариат планирует обратиться к представителям стран-членов НКДАР ООН для назначения в каждой стране контактного лица, с которым секретариат будет взаимодействовать с целью сбора требуемой медицинской информации.

4. Рекомендации по программе дальнейшей работы

Подводя итоги состоявшемуся обсуждению, Комитет констатировал, что документы R.686 «Возможность приписать риски и эффекты радиационному облучению» и R.687 «Неопределенности в оценках

риска возникновения рака, обусловленного радиационным облучением» будут ревизованы во время встречи консультантов в середине июля 2012 г., затем распространены среди представителей стран-членов НКДАР ООН для окончательного одобрения с последующей публикацией осенью 2012 года. Документы R.691 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного ядерной аварией после великого восточно-японского землетрясения и цунами 2011 г.» и R.692 «Эффекты радиационного облучения у детей» планируется завершить в будущем году. Остальные документы, самое раннее, будут опубликованы только в 2014 г. Документ R.694 «Механизмы действия радиационного облучения в малых дозах» в виде «белой статьи» будет доступен для общественности в будущем году к следующей сессии НКДАР ООН (май 2013 г.).

5. Подготовка доклада НКДАР ООН к следующей сессии Генеральной Ассамблеи ООН

В ходе проведения 59-й сессии НКДАР ООН обсуждался проект доклада Комитета, который планируется представить на следующей сессии ГА ООН (осень 2012 г.). Ввиду большого количества поступивших замечаний и предложений к проекту его подготовка не была завершена к заключительному заседанию. После общей дискуссии принято решение завершить подготовку доклада после окончания 59-й сессии до конца июня 2012 г. и распространить этот доклад среди представителей стран-участниц НКДАР ООН для его окончательного завершения и одобрения всеми участниками.

На заключительном заседании были проведены выборы руководителей НКДАР ООН на следующие две сессии (60-ю и 61-ю). Председателем НКДАР ООН избран Карл-Магнус Ларсон (Carl-Magnus Larsson), представитель Австралии, заместителем председателя — Эмиль Беди (Emil Bedi), представитель Словакии, репортером — Ёшихару Ёнекура (Yoshiharu Yonekura), представитель Японии. Председатель объявил, что следующая 60-я сессия НКДАР ООН состоится в Вене с 27 по 31 мая 2013 г.

Общие выводы

1. НКДАР ООН на 59-й сессии провел обсуждение девяти документов по наиболее актуальным научным проблемам, касающимся оценки состояния современных знаний об уровнях, эффектах и рисках воздействия ионизирующей радиации на человека и окружающую среду, в том числе по механизмам воздействия и биологическим последствиям облучения в малых дозах при низких мощностях доз.

в посев, то экспоненциальный рост их числа в пробе проявился в течение недели при инкубации на единой тиогликолевой среде, универсальной для аэробных и анаэробных микроорганизмов [13].

Если при установлении дозы облучения выполнялись установленные требования [5], включая видовой анализ микрофлоры в тесте на стерильность, то для прямой микробиологической приемки серийных партий появляется возможность использовать срок инкубации семь дней и одну тиогликолевую питательную среду. Хотя и в этом случае заключение о тесте на стерильность изделия будут получать с запасом, учитывающим уровень стерильности конкретной лаборатории.

При прямой микробиологической приемке тест на стерильность всегда является частью производства стерильного изделия, для чего измеряют вероятность обнаружения роста микроорганизмов в отрицательном контроле теста на стерильность [13]. Если режимы облучения были утверждены в соответствии с [5], то стерильность собственно серийно выпускаемых изделий не ухудшает стерильность условий проведения тестов в самой микробиологической лаборатории. Для измерения действительной стерильности изделий необходимо, чтобы вероятность обнаружения роста микроорганизмов на изделии была на порядок выше, чем вероятность обнаружения роста микроорганизмов в отрицательном контроле стерильности конкретной лаборатории.

Выводы

1. При прямой микробиологической приемке и измерении предстерилизационной контаминации, и стерилизация, и тест на стерильность являются частью производства стерильных изделий.
2. Реально на стерилизацию поступают изделия с предстерилизационной контаминацией 10^4 – 10^5 КОЕ. Именно для изделий с высокой предстерилизационной контаминацией устанавливается доза облучения, и из числа этих изделий отбираются пробы для теста на стерильность. Качество стерилизации изделий, радиационно стерилизуемых в ФМБЦ, выше, чем норматив стерилизации изделий в лечебно-профилактических учреждениях.
3. Вероятность присутствия способных к делению микроорганизмов на изделиях медицинского назначения, прошедших в 2007–2009 гг. облучение и тесты на стерильность в ФМБЦ, составляет менее 1×10^{-6} .
4. Если при установлении дозы облучения использовать тесты на стерильность, включающие видовой анализ микрофлоры, то для прямой микробиологической приемки облученных серийных изделий целесообразно использовать инкубацию в течение семи дней на одной питательной среде, при усло-

вии, что она является универсальной для культивирования аэробных и анаэробных бактерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ 25375-82 Методы, средства и режимы стерилизации и дезинфекции изделий медицинского назначения. Термины и определения.
2. ГОСТ Р ЕН 556-1-2009 Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации.
3. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения. МЗ России, МУ № 287-113 от 30.12.98.
4. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году. Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010, 456 с.
5. О порядке проведения контроля стерильности радиационно стерилизованных медицинских изделий на предприятиях Минмедпрома. Приказ МЗ СССР № 964/410 от 17.09.79.
6. Контроль стерильности перевязочных материалов. РД 64-051-87.
7. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации. — М.: Энергоиздат, 2000, 183 с.
8. ГОСТ Р ИСО 11737-1 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции.
9. ГОСТ Р ИСО 11737-2-2003 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации.
10. Методика определения инициальной контаминации продукции, стерилизуемой радиационным способом. МУК № 2535-82.
11. Калашников В.В., Павлов Е.П., Самойленко И.И. и соавт. Качество радиационной стерилизации изделий медицинского назначения // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 6.
12. ГОСТ Р ИСО 11137-1-2009 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий.
13. ГФ РФ. Изд. XII, ч. 1. — М., 2007, ОФС 42-42-0066-07 «Стерильность», С. 150–159.
14. Леви М.И., Сучков Ю.Г., Бессонов В.Я. и соавт. Значение биологических индикаторов для оценки эффективности стерилизации. // Дезинфекционное дело, 1998, № 4, С. 25–39.

Поступила: 09.12.2011

Принята к публикации: 16.04.2012

ливалась доза облучения.

В табл. 2 приведены результаты тестов на стерильность отдельных видов изделий в соответствии с [6], по которым заключение принималось по наличию роста микроорганизмов на 14-ые сутки инкубации на двух средах без анализа видового состава микрофлоры, давшей рост. Для каждого вида изделий приведено: количество выполненных тестов на стерильность, число нестерильных проб, качество стерилизации изделий и стерильность изделий. За отчетный период было проведено 12375 тестов на стерильность, и только в 68 тестах отмечен рост микроорганизмов. Доля нестерильных проб в общем объеме тестов на стерильность составила 0,56 %, что меньше доли проб, не отвечающих установленным гигиеническим требованиям по стерилизации в лечебно-профилактическом учреждении. По результатам теста на стерильность в соответствии с [6] вероятность нахождения нестерильного микроорганизма на изделии одного вида после радиационной стерилизации менее 1×10^{-4} .

На рис. 2 приведены данные по визуальному началу роста популяции микроорганизмов в течение периода инкубации. Посевы просматривались по рабочим дням и по окончании инкубации. О наличии роста микроорганизмов в питательных средах судили по помутнению среды, образованию пленки, осадка, хлопьев. В начальный период роста микроорганизмов можно было различить, что именно начинает расти — грибы или бактерии. Старт роста микроорганизмов носит волнообразный характер [14]. Однако прорасти могут как микроорганизмы, перенесенные с изделия, так и микроорганизмы вторичной контаминации в лаборатории. При наличии данных, подтверждающих стерилизацию изделия в утвержденном режиме, рост грибов свидетельствует о вторичной контаминации проб микроорганизмами лаборатории [5]. Следовательно, при проверке состояния стерильности самой лаборатории необходимо проводить инкубацию в течение 14 суток, а при проверке стерильности облученных изделий можно проводить инкубацию в течение 7 суток.

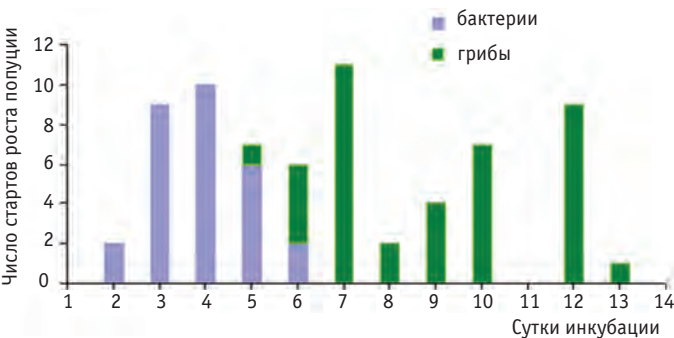


Рис. 2. Визуально регистрируемое начало роста популяции микроорганизмов

Таблица 3

Стерильность изделий медицинского назначения, прошедших в 2007–2009 годах облучение и тесты на стерильность в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Год	2007	2008	2009	Итого
Число проверенных партий	361	329	240	930
Число отобранных изделий	4456	4306	3613	12375
Среднее число изделий в выборке	12	13	15	13
Число нестерильных изделий после семи дней инкубации в двух средах	18	19	7	44
Качество стерилизации, %	0,40	0,44	0,19	0,36
Стерильность изделия	$9,1 \times 10^{-7}$	1×10^{-6}	$5,4 \times 10^{-7}$	$2,9 \times 10^{-7}$

В табл. 3 приведены данные о качестве проверки стерильности изделий по результатам инкубации на 7-ой день в двух средах в соответствии с [3]. В отчетный период видна тенденция к увеличению с 12 до 15 среднего числа проб в выборке изделий. Процент проб, не отвечающих гигиеническим требованиям, не превышал 0,44 %, что существенно меньше, чем норматив 0,62 % при стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях. Однозначно можно сказать, что качество стерилизации изделий медицинского назначения, стерилизуемых радиационным способом в ФМБЦ, выше, чем изделий, стерилизуемых в лечебно-профилактических учреждениях. Вероятность нахождения нестерильного микроорганизма на изделиях, прошедших облучение и тесты на стерильность (в соответствии с [3]) в ФМБЦ за 2007–2009 гг. составила менее 1×10^{-6} .

Поскольку рост грибов при наличии данных, подтверждающих стерилизацию изделия в утвержденном режиме, свидетельствует о вторичной контаминации изделий, то микробиологическую приемку серийных партий облученных изделий в соответствии с [5], можно проводить на одной среде, предпочтительной для бактерий [9].

Как видно из рис. 2, начало роста всех видов бактерий зафиксировано в течение шести дней. Рост грамотрицательной микрофлоры, микобактерий, грамположительных неспорообразующих видов микроорганизмов свидетельствует о вторичной контаминации изделий при наличии достоверных данных о стерилизации изделия [5]. О нестерильности собственно изделия можно говорить, если подтверждается рост резистентной к стерилизации контаминации, представленной, в основном, сапрофитными спорообразующими грамположительными бактериями. Резистентные дейнококки в контаминации изделий обнаруживаются редко. Если спорообразующие виды бактерий и были перенесены с изделия

2. НКДАР ООН особое внимание уделил рассмотрению хода подготовки внепланового документа по оценке уровней облучения населения, ликвидаторов и биоты в результате аварии на АЭС «Фукусима-1». Специально созданная группа, состоящая из 72 экспертов (5 представителей от России) из 18 стран планирует завершить подготовку этого документа к следующей, 60-й сессии НКДАР ООН.
3. Документы, рассматриваемые и принимаемые НКДАР ООН, являются научной основой для принятия решений на правительственном уровне, а также определения приоритетов в области радиационной защиты населения, персонала и охраны окружающей среды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations. UNSCEAR-2008. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Fifty-sixth session (10–18 July 2008). General Assembly Official Records Sixty-third Session. Supplement No. 46. United Nations. — New York, 2008. 38 p.
2. Киселев М.Ф., Котенко К.В., Акеев А.В. и соавт. О работе 56-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации ООН (Вена, 10–18 июля 2008 г.) // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, 54, № 1, С. 61–75.
3. United Nations. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation. United Nations. — New York, 1993, P. 619–727.

4. United Nations. UNSCEAR 1986. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B. Dose — relationships for radiation-induced cancer. United Nations. — New York, 1986, P. 165–262.
5. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses. — New York, 2000, P. 73–175.
6. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. — New York, 2009, P. 1–79.
7. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam — New-York: Elsevier, 2006, 147 pp.
8. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam — New York: Elsevier, 2007, 329 pp.
9. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, — National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>).

Поступила: 20.06.2012
Принята к публикации: 10.07.2012

Harmonized Approach to the Health Safety Regulation in Different Areas of Human Activity

Key words: risk assessment, risk index, methodology, health risk standard, harmonization, decision making principle

Одна из причин «долгостроя» системы радиационной безопасности — наличие сложных, трудно решаемых проблем в количественном описании стохастических эффектов воздействия ионизирующего излучения на здоровье человека при малых дозах и малых уровнях воздействия (на уровне норм безопасности). Это связано, главным образом, с неспецифичностью этих эффектов, продолжительными ла-

¹ National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia.
E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru
² Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.
³ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

Наименование изделия	Предстерилиза- ционная контаминация, КОЕ	Кол-во отобран- ных изделий	Кол-во нестериль- ных изделий на 14- ый день инкуба- ции в двух средах	Качество стерили- зации	Стерильность из- делия
Бинты марлевые	$(1-100) \times 10^3$	3000	16	0,53 %	2×10^{-6}
Салфетки марлевые медицинские	100-1000	2520	7	0,28 %	1×10^{-6}
Вата медицинская хирургическая	$(1-100) \times 10^3$	1160	12	1,00 %	9×10^{-6}
Повязки раневые атрауматические	10-1000	200	7	3,50 %	2×10^{-4}
Покрывтия раневые на основе гелей	$(5-20) \times 10^3$	2780	9	0,32 %	1×10^{-6}
Покрывтия раневое со слоем лекарств	1-6	100	1	1,00 %	1×10^{-4}
Пластырь гелевый согревающий	1-5	110	3	2,70 %	3×10^{-4}
Зонды полимерные	5-10	120	3	2,50 %	2×10^{-4}
Простыня впитывающая	2000	310	3	0,97 %	3×10^{-5}
Скальпели с полимерной ручкой	1-4	440	3	0,68 %	2×10^{-5}
Зеркало гинекологическое полимерное	10-20	600	0		
Перчатки латексные	20-470; $(19-25) \times 10^3$	На контроль не поступили			
Контрацептивы внутриматочные	10-20	480	2	0,63 %	1×10^{-5}
Чаша эндопротеза	1-3	185	1	0,54 %	3×10^{-5}
Головка эндопротеза	1-3	370	1	0,26 %	7×10^{-6}
	ИТОГО:	12375	68	0,56 %	5×10^{-7}

При стерилизации серийной продукции облучение происходит сериями, в которую включается продукция с предстерилизационной контаминацией меньше, чем у представителя серии продукции – так называемого главного изделия [12]. Главными изделиями были комплекты и наборы с большим числом изделий, изделия с большими габаритами и весом, предстерилизационная контаминация которых была 10^4 – 10^5 КОЕ. Именно для главных изделий установ-

Материал и методы

В ФМБЦ определение предстерилизационной контаминации изделий проводилось установленным методом, рекомендованным для государственного контроля [10]. Измерение предстерилизационной контаминации проводилось на целом изделии, а если это невозможно, то на его части [8]. С каждого отдельного изделия или с его части путем погружения или отмывания микроорганизмы переносились в физиологический раствор. Пробы рассеивались на чашки Петри с полноценной твердой питательной средой и инкубировались в течение 48 часов при температуре 30–33 °С. Зная количество физиологического раствора, использованного для смыва, и объем засеянной смывной жидкости, определяли предстерилизационную контаминацию одного изделия.

После облучения тест на стерильность изделия проводился установленным методом, рекомендованным для государственного контроля [5]. Представителем испытательной лаборатории отбор проб из финишной упаковки изделий, прошедшей облучение, производился в утвержденном количестве из утвержденных мест, в которых изделия получают при облучении наименьшее стерилизующее воздействие. Данными, подтверждающими выполнение облучения серийных изделий, являлись [12]: утверждение мест финишной упаковки с наименьшим воздействием стерилизующего агента; наличие и изменение цвета индикатора облучения на финишной упаковке, из которой проводится отбор проб; утвержденные объективные доказательства стабильности режима облучения серии финишных упаковок; измеренная доза облучения серии финишных упаковок.

Тест на стерильность проводился в условиях, исключающих повторную контаминацию изделия. Посев проводился в жидкую питательную среду с использованием двух способов: непосредственного погружения образца или посева смывной жидкости с образца. Посевы инкубировались в жидкой тиогликолевой среде при температуре 30–35 °С и в жидкой среде Сабуро при температуре 20–25 °С в течение 14 суток. При проросте посевов руководствовались следующими положениями. Рост грамотрицательной микрофлоры, грибов, микобактерий, грамположи-

тельных неспорообразующих микроорганизмов свидетельствовал о вторичной контаминации испытуемых образцов при наличии данных дозиметрии об облучении продукции в установленной дозе. В этом случае делось заключение о стерильности пробы. При проросте стрептококков и спорообразующих видов бактерий делалось заключение о нестерильности облученного изделия.

Тест на стерильность проводился для изделий, подвергшихся облучению.

Обычно обозначают:

	В выборке	В партии стерилизации
Общее количество изделий	n	N
Количество нестерильных изделий	x	N×СИ
Доля нестерильных изделий	KC=x/n	СИ

Здесь КС — качество стерилизации, определенное как доля проб, не отвечающих гигиеническим нормативам [4]. СИ — вероятность нахождения на изделии способных к делению микроорганизмов, перенесших стерилизующее радиационное воздействие [2]. В предположении, что случайное число нестерильных изделий в выборке отвечает уравнению Пуассона в [11] получили:

$$СИ = -\frac{1}{n} \ln \left(\frac{n-x}{n} \right) \quad (1)$$

Уравнение (1) используется для оценки стерильности изделий медицинского назначения, выпускаемых на основании прямой микробиологической приемки.

Результаты и обсуждение

Как правило, для измерения предстерилизационной контаминации изделий использовалась определенная часть изделия, удобная для проведения испытаний. Так, из одного бинта [6] брались два кусочка, отрезанные с каждой торцевой части от нескольких слоев, и два среза с двух кусочков бинта длиной 20–30 см, вытянутых из внутренней части бинта. Из показаний посевов кусочков известной площади находилась их удельная контаминация и контаминация всего бинта в целом.

На рис. 1 приведено распределение вероятности различной удельной контаминации бинтов. Диапа-

зонами периодами большинства раковых и наследственных заболеваний (десятки лет) и, как следствие, с их малой статистической мощностью в эпидемиологических исследованиях. Аналогичное положение дел с установлением норм безопасности и при обращении с вредными химическими веществами.

Совершенствование системы безопасности в разных областях деятельности человека сохраняет свою высокую актуальность. Это обусловлено как тем, что уже было сформулировано выше, так и тем, что:

1. Вплоть до настоящего времени при установлении норм безопасности (НБ) и других уровней принятия решений по обеспечению безопасности для разных источников вредного воздействия используются разные подходы и разные рискованные или «дозовые» показатели. Их трудно, если вообще возможно, сопоставить друг с другом. По этой причине трудно или практически невозможно сравнить НБ и другие уровни принятия решений по безопасности в разных областях деятельности человека. В такой ситуации трудно рассчитывать на их оптимальность.
2. Для новейших областей деятельности человека (например, нанотехнологии и использование наночастиц/наноматериалов (НЧ/НМ)) решение проблем обеспечения безопасности находится в начальной стадии.

Одна из основных рекомендаций национальных и международных организаций по защите окружающей среды и безопасности населения — это настоятельная рекомендация гармонизировать регулирующие документы в этой области их ответственности. Отсутствие этой гармонизации, которая имеет место вплоть до конца 2011 г., служит серьезным препятствием развитию международного сотрудничества и торговли.

В недавно вышедших отечественных регулирующих документах [4, 5] была поставлена задача — осуществить гармонизацию гигиенических нормативов на основе методологии оценки риска.

В материалах международной конференции «Нанотех-Европа-2009», (состоявшейся 28–30 сентября 2009 г., в г. Берлин, Германия) констатируется значительное расхождение между США и ЕС в функциях органов контроля и документах по регулированию безопасности относительно воздействия химических веществ и НЧ/НМ. Это расхождение относится и к другим странам, в том числе и к России [6].

Эта гармонизация, в основном, сводится к принятию рекомендаций авторитетных международных (МКРЗ, МАГАТЭ, ВОЗ), региональных (ЕС) или национальных организаций (типа ЕРА США).

Ниже предлагается два направления гармонизации.

На первом этапе необходимо подготовить научные основы гармонизации гигиенических нормативов между разными областями деятельности человека, преодолев существующие расхождения. После этого можно переходить к международной гармонизации, т.е. гармонизации НБ и других гигиенических нормативов между разными странами.

В этом двухуровневом подходе первая гармонизация может служить научным базисом для межгосударственной гармонизации.

Гармонизация гигиенических нормативов может быть обеспечена на основе стандартизованных подходов к методам измерения, проведения токсикологических исследований, оценок риска воздействия ионизирующего излучения, вредных химических веществ, НЧ/НМ и других источников вредного воздействия на здоровье человека и единых принципов принятия решений по безопасности.

Материал и методы

Типы ситуаций и категории воздействия источников риска. При развитии системы принятия решений по контролю безопасности на базе оценки риска целесообразно выделить три типа ситуаций воздействия:

- ситуации планируемого воздействия, когда осуществляется намеренное введение и эксплуатация источника воздействия или намечается использование на производстве или в быту новых опасных материалов;
- ситуации аварийного воздействия, которое может возникнуть из ситуации планируемого воздействия вследствие аварии, злонамеренных действий или в результате другой неожиданной ситуации, например, природного явления (землетрясение, извержение вулкана, крупный лесной (торфяной) пожар и т.п.);
- ситуации существующего воздействия, включающие уже имеющиеся источники воздействия, относительно которых принимается решение взять под контроль (выхлопы автомобилей, выбросы угольных или газовых электростанций, в которых присутствуют вредные вещества и т.п.).

Необходимо различать три категории воздействия источников риска:

- профессиональное воздействие,
- воздействие на население,
- побочное воздействие при различных медицинских процедурах (диагностических, терапевтических, при доставке лекарств и др.).

Развиваемая система принятия решений по контролю безопасности относится к первым двум категориям.

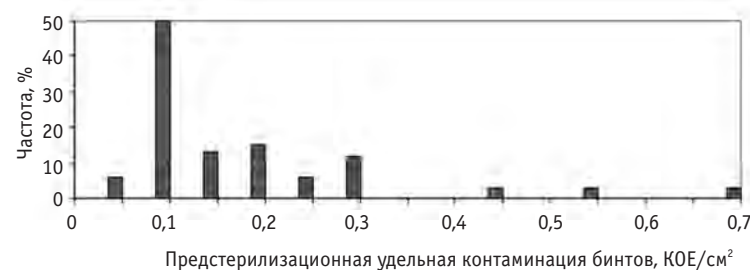


Рис. 1. Распределение вероятности различной удельной контаминации бинтов

Основные принципы принятия решений по безопасности. Эти принципы достаточно полно и обоснованно описаны в различных документах, см., например, [1–3].

1. Принцип обоснования. Любое решение, изменяющее воздействие вредного фактора, должно приносить больше пользы, чем вреда.

2. Принцип оптимизации защиты. Индивидуальные риски воздействия вредного фактора, общее число лиц, подвергающихся этому воздействию, должны удерживаться на таком низком уровне, насколько это разумно достижимо с учетом социально-экономических факторов.

3. Принцип использования предела риска. Суммарный риск воздействия на человека регулируемых вредных факторов не должен превышать установленный предел риска (норму безопасности).

Последний принцип ориентирован на индивидуума и применяется в ситуации планируемого воздействия, в том числе и нескольких источников потенциальной опасности.

Основной принцип установления норм безопасности и основные положения. Основной принцип установления НБ в отношении любых регулируемых источников вредного воздействия формулируется следующим образом: *Недопущение детерминированных эффектов и ограничение стохастических эффектов на достаточно низком, приемлемом уровне (приемлемый уровень риска).*

НБ, устанавливаемые для недопущения детерминированных эффектов, разрабатываются на основе результатов токсикологических исследований. В этих исследованиях определяется порог воздействия вредных веществ (порог детерминированных эффектов) и значение НБ выбирается ниже этого порога.

В соответствии с «Концепцией токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов» (утверждена Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 года № 79) гармонизация установления НБ для детерминированных эффектов достигается разработкой и использованием стандартизованных методик проведения токсикологических исследований и методик измерения.

НБ, устанавливаемые на основе оценки риска, относятся к ограничению стохастических эффектов. При этом рассматривается так называемый недобровольный риск, т.е., риск от источника воздействия, к которому защищаемые люди относятся как «третьи лица», не получающие от него какой-либо выгоды или пользы. Что касается персонала опасных производств, то профессиональный риск также не относится к добровольному риску. Для персонала пределы риска устанавливаются на более высоком уровне, и, как правило, в той или иной форме осуществляется компенсация за более высокий риск.

ших гигиеническим нормативам после стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях России, изменялся в диапазоне от 0,60 до 0,62 %.

С 1979 года в стране имеет законную силу технология промышленной радиационной стерилизации медицинской продукции, в которой используется прямая микробиологическая отбраковка партий изделий при наличии нестерильного изделия в выборке [5]. Особенностью этой технологии остается принятие решения о нестерильности изделия с учетом видового состава проросших микроорганизмов на 14-ый день инкубации.

За прошедшие десятилетия производство стерильных изделий медицинского назначения освоили более 150 отечественных предприятий, которые в серийном производстве используют различные методы стерилизации своей продукции. Сегодня, по нашим оценкам, термическая обработка применяется для стерилизации 10 %, ионизирующим излучением — для 40 %, газовой средой (в основном оксидом этилена) — для 50 % объема выпускаемых отечественных изделий. Использованию новых методов промышленной стерилизации придали законную силу методические указания [6], которые для одного и того же изделия предусматривают различный норматив отбраковки, зависящий от вида используемой стерилизации.

Сегодня доступность различных видов стерилизации для отечественных изготовителей дает им возможность обращаться за услугами по стерилизации к различным операторам стерилизации. Изготовители сегодня принципиально заинтересованы в переходе от технологии отбраковки к технологии, обеспечивающей установленные требования к стерильности изделий [2], что связано с внедрением стандартизации микробиологического контроля качества изделий на всех этапах производства.

Известно, что кинетика роста необлученной и облученной популяции существенно отличается [7]. Если у необлученных микроорганизмов лаг-фаза и фаза экспоненциального роста популяции происходит в течение суток с начала инкубации, то у облученных микроорганизмов лаг-фаза затягивается на несколько суток, при этом экспоненциальная фаза роста численности популяции существенно не изменяется и происходит за сутки. В связи с этим для определения числа необлученных микроорганизмов на изделии используется метод определения популяции микроорганизмов на изделии [8]; для определения нестерильности изделия используется тест на стерильность облученного изделия [9].

Оценка величины и видового состава популяции микроорганизмов на изделии проводится при контроле санитарно-гигиенических условий на производстве [8, 10], а также при выборе сред и условий инку-

бации естественной контаминации конкретного изделия в тесте на стерильность [9]. В [11] показано, что распределение по радиорезистентности естественной контаминации микроорганизмов на изделии не зависит от природы и источников сырья, компонентов изделия, конструкции и размера изделия, производства изделия, используемого оборудования, производственной среды, местонахождения производства. Все указанные факторы влияют только на величину предстерилизационной контаминации изделий. При серийном производстве поступающие на стерилизацию изделия не должны содержать белковых, жировых и механических загрязнений, патогенных и условно патогенных микроорганизмов [3]. Случайная контаминация изделий, поступающих на стерилизацию, должна быть минимизирована [12]. При стерилизации продукция группируется по сериям, основной критерий группировки связан с предстерилизационной контаминацией изделий [11].

Тесты на стерильность отдельных изделий при приемке партии стерильных изделий проводятся в соответствии с требованиями технических условий на изделия, а также при валидации и государственном контроле процесса стерилизации — в соответствии с [3, 5, 6, 9, 13]. Представителем испытательной лаборатории отбор проб из финишной упаковки изделий, прошедшей облучение, производится или случайным образом [6], или из тех утвержденных мест, в которых изделия получают при облучении наименьшее стерилизующее воздействие [5]. Посевы инкубируют в жидкой тиогликолевой среде при температуре 30–35 °С и в жидкой среде Сабуро при температуре 20–25 °С. Методическими указаниями [3, 5, 6, 9, 13] установлен различный срок инкубации изделий: 7 дней — для тепловой стерилизации в лечебно-профилактическом учреждении [3]; 8 дней — для промышленной стерилизации теплом [6]; 14 дней — для стерилизации растворами химических средств и газовым методом [3], а также для радиационной стерилизации [5, 6]. Принятие решения о нестерильности пробы проводится без учета [2, 6] и с учетом [5] видового состава микрофлоры, давшей рост при инкубации.

В 2007–2009 годах микробиологическая лаборатория ФМБЦ проводила, в том числе, микробиологические исследования предстерилизационной контаминации серийно выпускаемых изделий и тесты на стерильность выборок изделий при прямой микробиологической приемке серийных изделий, стерилизуемых радиационным способом. Ниже приведены результаты более 12 тыс. тестов на стерильность изделий медицинского назначения, приведена оценка качества радиационной стерилизации, приведено его сравнение с нормативом качества стерилизации в лечебно-профилактическом учреждении.

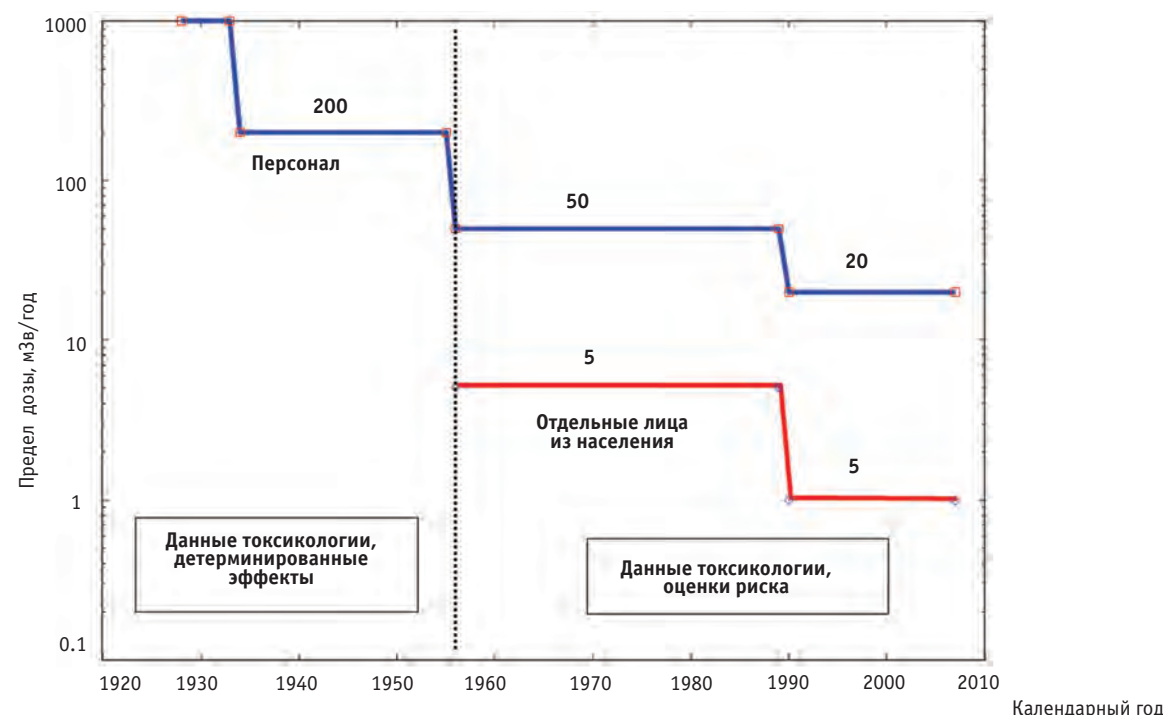


Рис. 1. Изменение со временем норм радиационной безопасности (дозовых пределов) и подходов к их установлению [1]

В.В. Калашников, Л.А. Наумова, Е.В. Рабинкова, О.В. Шишкова
СТЕРИЛЬНОСТЬ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ,
ПРОШЕДШИХ ОБЛУЧЕНИЕ И В ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА
В 2007–2009 ГГ.

V.V. Kalashnikov, L.A. Naumova, E.V. Rabinkova, O.V. Shishkova
Sterility of Medical Devices after Irradiation and Sterility Test
in A.I. Burnazyan FMBC in 2007–2009 years

РЕФЕРАТ

Цель: Определение стерильности изделий медицинского назначения, прошедших облучение и тесты на стерильность в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Материал и методы: Измерение предстерилизационной контаминации и тест на стерильность выборки изделий серийной партии проводятся в ФМБЦ методами, установленными для государственного надзора за производством радиационно-стерилизованной продукции, с учетом видового состава микрофлоры, давшей рост при инкубации, и при наличии доказательств выполнения стерилизации серийной партии в утвержденных режимах.

Результаты: При прямой микробиологической приемке и измерении предстерилизационной контаминации, и стерилизации, и тест на стерильность являются составными частями производства стерильных изделий. Реально на стерилизацию поступают изделия с предстерилизационной контаминацией 10^4 – 10^5 КОЕ. Именно для этих главных изделий устанавливается доза облучения продукции в серии. Вероятность присутствия способных к делению микроорганизмов на изделиях медицинского назначения, прошедших в 2007–2009 гг. облучение и тесты на стерильность в ФМБЦ, менее 1×10^{-6} .

Заключение: Качество стерилизации облученных в ФМБЦ изделий выше, чем установленный норматив качества стерилизации изделий в лечебно-профилактических учреждениях. Если режимы стерилизации утверждены, то для прямой микробиологической приемки серийных изделий появляется возможность инкубации проб в течение семи дней на одной питательной среде, при условии, что она является универсальной для культивирования аэробных и анаэробных бактерий.

Ключевые слова: стерилизация, изделия медицинского назначения, качество стерилизации, тест на стерильность, предстерилизационная контаминация

ABSTRACT

Purpose: To determine the sterility of medical devices that have passed irradiation and sterility test in Burnazyan FMBC.

Material and methods: Measurement presterilization contamination and sterility test sample production batch of products are held in FMBC methods established for the state supervision over the production of radiation-sterilized products, taking into account the species composition of micro flora, which gave rise during incubation, and if there is evidence that sterilization in approved production batch mode.

Results: The direct measurement of acceptance microbiological contamination presterilization, sterilization and sterility test were parts of the production of sterile products. Actually received the product to be sterilized with contamination presterilization 10^4 – 10^5 CFU. It is for these major items is set dose products in the series. The probability of presence of microorganisms capable of division in medical products, which passed in 2007–2009 years of exposure and tests for sterility in FMBC, less than 1×10^{-6} .

Conclusion: The quality of sterilization products irradiated in FMBC beyond the quality of sterilization of products in health care settings. If the mode of sterilization approved, for direct microbiological acceptance of goods of an opportunity to customize the incubation period – seven days and a single medium, provided that it is universal for the cultivation of aerobic and anaerobic bacteria.

Key words: sterilization, medical products, quality of sterilization, test for sterility, presterilization contamination

Введение

В отечественной практике производства стерильных изделий нестерильное изделие определяется как изделие медицинского назначения, содержащее способные к размножению микроорганизмы [1]. Стерильность изделия определяется вероятностью нахождения на изделии способного к делению микроорганизма, перенесшего стерилизующее воздействие [2]. Стерилизация изделий медицинского назначения состоит в уничтожении способных к размноже-

нию микроорганизмов, инаktivацией вирусов и простейших, неспособных образовывать колонии.

При стерилизации изделий в лечебно-профилактическом учреждении [3] о стерильности отдельного изделия судят по отсутствию роста микроорганизмов всех видов, в том числе спорных форм микроорганизмов, в двух питательных средах на седьмые сутки инкубации при наличии объективных свидетельств соблюдения условий и режимов стерилизации. Согласно [4], в 2007–2009 гг. процент проб, не отвечаю-

Добровольный риск типа риска использования автотранспорта не рассматривается. Не рассматриваются также возможные риски использования лекарств с их доставкой к органам (клеткам) тела человека с наноматериалами, рассчитанными на получение лечебного или восстановительного эффекта.

Отметим, что внедрение результатов оценки радиационного риска в нормирование радиационной безопасности привело к ужесточению норм радиационной безопасности в десятки–сотни раз (рис. 1).

Для принятия решений по безопасности человека на основе анализа риска необходимо установить соответствующую систему уровней риска – уровней принятия решений. В эту систему, кроме основных и производных НБ, входят разного рода контрольные уровни, уровни пренебрежимого риска (уровни «de minimus»), уровни вмешательства после аварии и др.

Согласно сложившейся практике в различных областях деятельности человека НБ устанавливаются на основе средних по возрасту и полу показателей риска. Принятие разных НБ для разных групп населения привело бы к значительному усложнению всей системы обеспечения безопасности.

Для достижения гармонизации необходим единый подход к установлению НБ. Основные его концептуальные положения:

1. Необходимо развить общую методику оценки риска, которая может служить базой для разработки и обоснования частных методик (для ионизирующего излучения, вредных химических веществ, нанотехнологии и других конкретных источников вреда).
2. Необходимо установить единые, универсальные НБ.
3. Для установления универсальных НБ необходимо выбрать наиболее подходящий для этой цели показатель риска.

4. На основе универсальных НБ разрабатываются конкретные основные НБ для отдельных источников риска (отраслевые НБ) в тех показателях риска или воздействия, которые нашли применение на практике (как правило, для каждого источника воздействия используется свой набор показателей) или будут выбраны для практического применения в будущем, как для НЧ/НМ.
5. В соответствии со сложившейся практикой обеспечения безопасности в различных областях деятельности человека устанавливаются НБ, усредненные по полу и возрасту. Необходимо выбрать подходящий метод усреднения НБ по возрасту и полу.
6. На опасных предприятиях для возможных критических групп людей (например, беременные женщины) вводятся дополнительные регламенты по режиму работы этих людей.

Структура установления норм безопасности на единой основе оценки риска. В едином подходе к установлению НБ в разных сферах деятельности человека на основе оценки риска их структура выглядит так, как показано на рис. 2.

Центральное место в этой структуре занимает основные универсальные НБ для персонала опасных производств и для населения. Они едины для всех регулируемых источников опасности, включая случаи их совместного воздействия.

На их основе разрабатываются отраслевые основные НБ для отдельного изолированного источника вреда. Они выражаются в тех показателях (специфических показателях риска или показателях «дозы» воздействия в разных ее определениях), которые к настоящему времени широко применяются на практике или будут выбраны для практического применения в будущем, как для НЧ/НМ или при пересмотре

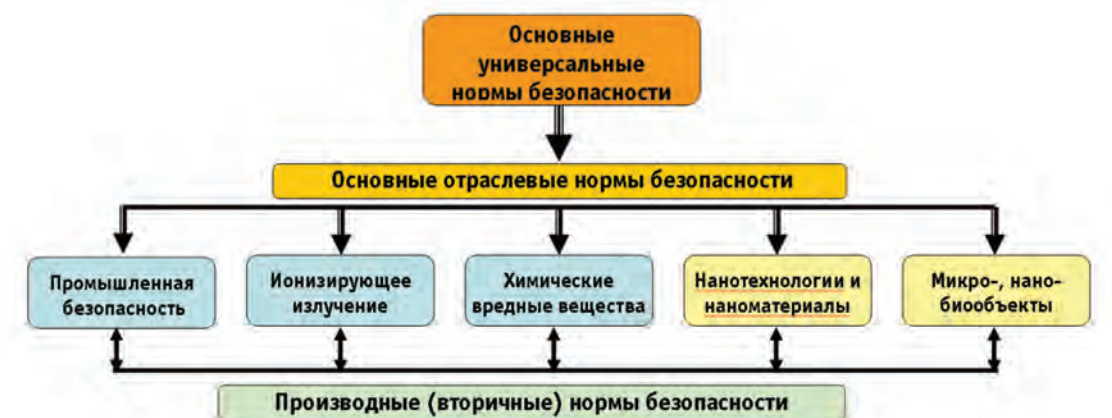


Рис. 2. Структура установления НБ на единой основе оценки риска в разных сферах человеческой деятельности

действующих показателей для других источников вреда. Например, для производственной безопасности — это показатель риска в виде вероятности смерти (тяжелого увечья) в год в результате аварии или производственного травматизма.

На следующем уровне следуют производные НБ, предназначенные для осуществления контроля уровня воздействия или загрязнения объектов окружающей среды и потребительских товаров (атмосфера, вода, почва, производственные помещения, продукты питания и т.п.) санитарно-гигиеническими органами на местах или производственными отделами контроля уровней загрязнения вредными веществами окружающей среды и производственных помещений. Последние НБ выражаются в показателях, удобных для измерения и контроля доступными средствами. Как правило, это максимально разовые и среднесуточные концентрации контролируемого вредного вещества.

Результаты и обсуждение

Выбор показателя риска. Современные нормы безопасности в разных сферах деятельности человека разработаны на основе разных подходов, с использованием разных показателей вредного воздействия или риска, из-за чего они трудно сопоставимы между собой. Например, нормы радиационной безопасности (НРБ) построены с использованием специфичных для оценки воздействия ионизирующей радиации показателей (эффективная доза и ее глобально усредненные показатели риска). Эти показатели специфичны для радиационного риска, а НРБ не могут быть напрямую сопоставлены с нормами безопасности в других областях [1].

Нормы химической безопасности, как правило, до сих пор устанавливаются в терминах предельно допустимой концентрации в воздухе и воде на основе токсикологического подхода и представления о пороговой зависимости «доза—эффект» (ЗДЭ).

Некоторыми национальными организациями для защиты населения или персонала опасных производств нормы безопасности (пределы риска) установлены в терминах индивидуальной интенсивности риска смерти (годовой вероятности смерти) r . Очевидно, что такие нормы и такой показатель риска не могут быть напрямую использованы для источников риска с отсроченными проявлениями вреда здоровью. Таковыми являются, например, ионизирующая радиация, химические загрязнители с канцерогенными и (или) мутагенными эффектами и т.п. Для радиационного, а также и химического канцерогенеза характерно наличие относительно большого латентного периода (интервала времени между воздействием и возможным появлением рака): для большинства

радиогенных раковых заболеваний («солидные» раки) минимальное его значение составляет 5–10 лет, среднее — 30–50 лет. По этой причине среднее значение потерянных лет жизни на один случай радиогенного летального рака $L_{cp}^{A.P.}$ значительно меньше, чем средняя потеря лет жизни в случае немедленной смерти $L_{cp}^{H.C.}$ в результате аварии или несчастного случая. Аналогичная картина для химического канцерогенеза.

Согласно оценкам Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) [1] среднемировое значение величины $L_{cp}^{A.P.}$ равно:

$$L_{cp}^{A.P.} = 15 \text{ лет}, \quad L_{cp}^{H.C.} = 35 \text{ лет},$$

а значение величины $L_{cp}^{H.C.}$ для населения России:

$$L_{cp}^{H.C.} = 35 - 40 \text{ лет}.$$

Потерянные годы жизни $L^{H.C.}$ для населения какой-либо конкретной страны легко можно получить расчетным путем, используя имеющиеся средства оценки риска.

Таким образом, случаи смерти, вызванной разными источниками риска, могут иметь разный ущерб, выраженный в годах потерянной жизни, т.е. они, вообще говоря, не эквивалентны. По этой причине установление НБ для разных источников вреда в терминах риска смерти или их сравнение в показателях вероятности смерти или числе случаев смерти, как это иногда делается, нельзя признать обоснованным. Такое сравнение риска использовали в научных работах 70–80-х годов в соответствии с уровнем развития методологии анализа риска в те годы.

Сравнение риска по показателю смертности или риска смерти можно встретить и в современных работах, но это не всегда обоснованно или его можно рассматривать как грубое приближение. Особенно мало подходит показатель риска в терминах вероятности риска смерти в год для оценки риска от проживания вблизи АЭС или другого источника ионизирующей радиации. Текущий годовой риск определяется всеми предыдущими радиоактивными выбросами и растет со временем, текущие годовые выбросы и годовые дозы формируют риск в течение последующих десятиков лет или даже нескольких поколений.

Для установления единых универсальных НБ и других уровней принятия решений по безопасности на общей основе оценки риска наиболее подходящим показателем риска является *специальный показатель риска* $\mathcal{R}$. Концептуально он определяется как произведение интенсивности «дозы» d хронического (протяженного) воздействия (в ее общем определении), или другими словами, среднегодовой мощности «дозы» воздействия рассматриваемого источника вреда на ущерб g_D (потерянные годы здоровой жизни) от единицы дозы D .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тюрин И.Е.* Компьютерная томография органов грудной клетки. — СПб.: Элби-СПб, 2003, 326 с.
2. *Divgi C.R.* Molecular imaging of pulmonary cancer and inflammation // Proc. Amer. Thorac. Soc., 2009, **15**, No. 6(5), P. 464–468.
3. *Karathanos E., Datseris I., Vrontzou E. et al.* Contribution of (99m)Tc-depreotide (Neospect) scintigraphy in lung cancer staging. // J. BUON., 2010, **15**, No. 1, P. 147–152.
4. *Kayani I., Conry B.G., Groves A.M. et al.* A comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. // J. Nucl. Med., 2009, **50**, No. 12, P. 1927–1932.
5. *Nguyen N.C., Tran I., Hueser C.N. et al.* F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. // Clin. Nucl. Med., 2009, **34**, No. 12, P. 886–890.
6. *Schoffelen R., Sharkey R.M., Goldenberg D.M. et al.* Pretargeted immuno-positron emission tomography imaging of carcinoembryonic antigen-expressing tumors with a bispecific antibody and a ^{68}Ga - and ^{18}F -labeled hapten peptide in mice with human tumor xenografts. // Mol. Cancer Ther., 2010, **9**, No. 4, P. 1019–1027.
7. *Федорова О.С., Кузнецова О.Ф., Шатик С.В. и соавт.* Применение 2-[^{18}F]фтор-L-тирозина для дифференцированной диагностики опухолей и очагов воспаления // Материалы научной конференции «Новые технологии в ядерной медицине», Санкт-Петербург, 2006, С. 40.
8. *Lee T.S., Ahn S.H., Moon B.S.* Comparison of ^{18}F -FDG, ^{18}F -FET and ^{18}F -FLT for differentiation between tumor and inflammation in rats. // Nucl. Med. Biol., 2009, **36**, No. 6, P. 681–686.
9. *Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al.* ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. // Nucl. Med. Commun., 2010, **31**, No. 1, P. 39–45.

10. *van Waarde A., Elsinga P.H.* Proliferation markers for the differential diagnosis of tumor and inflammation. // Curr. Pharm. Des., 2008, **31**, No. 14, P. 3326–3339.
11. *Li R., Wu S.C., Wang S.C. et al.* Synthesis and evaluation of 1-5-(2-[^{18}F]fluoroethoxy)tryptophan as a new PET tracer. // Appl. Radiat. Isot., 2010, **68**, No. 2, P. 303–308.
12. *Higashi K.* Comparison of [^{18}F]FDG PET and ^{201}Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. // J. Nucl. Med., 2001, **42**, P. 1489–1496.
13. *Завадовская В.Д., Куражов А.П., Кулина О.Ю. и соавт.* Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. // Мед. рад. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 3, С. 68–76.
14. *Куражов А.П., Иванова Т.В., Завадовская В.Д. и соавт.* Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в диагностике неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. // Бюлл. сибирской медицины, 2005, **4**, № 3, С. 86–93.
15. *Тютин Л.А., Савченко О.Н., Иванова А.А. и соавт.* Возможности использования современных туморотропных радиофармпрепаратов для молекулярной визуализации рака легкого (по данным ЦНИРРИ) // Материалы научной конференции «Новые технологии в ядерной медицине», Санкт-Петербург, 2006, С. 37.
16. *Waxman A., Eller D., Ashook G. et al.* Comparison of gallium-67-citrate and thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma. // J. Nucl. Med., 1996, **37**, No. 1, P. 46–50.
17. *Yu Y.H., Hsu W.H., Hsu N.Y. et al.* Comparison of two-phase ^{201}Tl SPECT with chest CT to differentiate thoracic malignancies from benign lesions. // Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2008, **52**, No. 1, P. 66–73.

Поступила: 06.12.2011

Принята к публикации: 20.06.2012

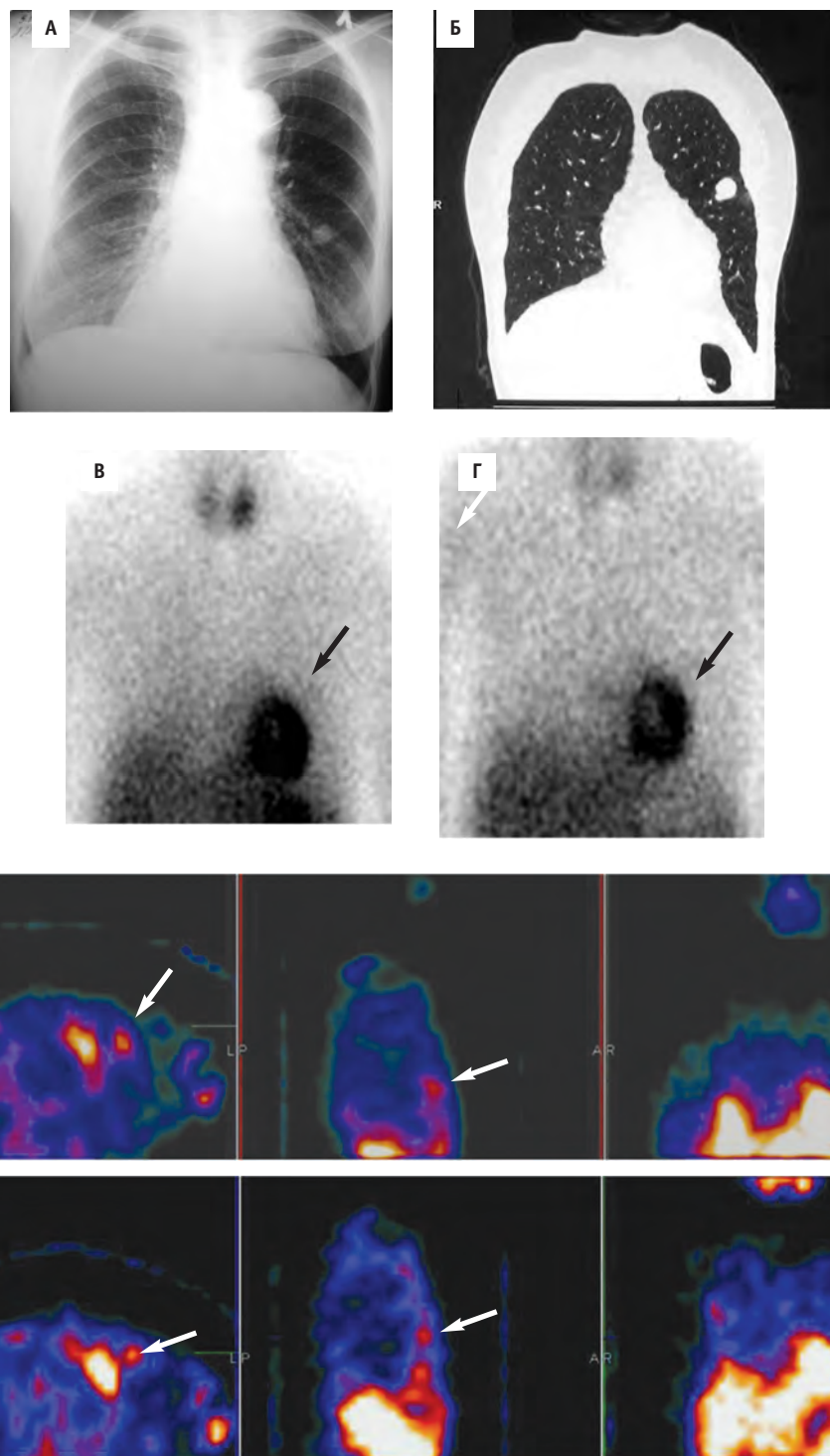


Рис. 4. Больная Ч., 51 год. Гематогенный солитарный метастаз в S3 верхней доле левого легкого злокачественной гемангиоперицитомы мягких тканей левого плеча. На рентгенограмме в прямой проекции (а) и КТ-реконструкции (б) в S3 левого легкого — периферическое объемное образование 19 мм в диаметре. На планарных сцинтиграммах в передней прямой проекции в раннюю (в) и отсроченную (г) фазы исследования очаг патологической гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида виден сомнительно. Однако на томосцинтиграммах в раннюю (д) и отсроченную (е) фазы исследования очаг повышенной аккумуляции маркера визуализировался отчетливо. Повышение интенсивности накопления индикатора в данном образовании со временем свидетельствует о его злокачественной природе ($ER = 1,18$, $DR = 1,27$, $RI > -0,199(ER) + 1,169$). Временное уменьшение размеров новообразования на фоне полихимиотерапии

$$\mathcal{R}(e) = d(e) \cdot g_D(e), \quad (1)$$

где $g_D(e)$ — ущерб от единицы «дозы»; он рассчитывается для единичной дозы, полученной в возрасте e [7–9]. Более подробное пояснение к формуле (1) дано в Приложении.

Размерности величин d и g_D : соответственно [[доза]/год] и [год/[доза]], где размерность [доза] «дозы» воздействия определяется ниже для каждого конкретного источника воздействия.

Здесь используется обобщенное понятие «дозы» как меры воздействия рассматриваемого источника риска. Для каждого регулируемого источника риска используется свое конкретное определение «дозы» воздействия.

Показатель риска $\mathcal{R}$ имеет размерность [год/год] (потерянный год здоровой жизни, отнесенный к году пребывания под действием источника риска). В среднестатистическом смысле $\mathcal{R}$ — условная доля этого года, которая теряется в результате действия рассматриваемого источника риска в течение всего года, т.е. $\mathcal{R}$ можно назвать *относительным ущербом*. Реально же теряются годы здоровой жизни после этого воздействия. С учетом этого величину $\mathcal{R}$ можно условно считать безразмерной величиной (доля года).

В математическом теоретико-вероятностном определении величина $\mathcal{R}$ — это математическое ожидание ущерба, выраженного в потерянных годах здоровой жизни, от годового воздействия источника риска.

Показатель риска $\mathcal{R}(e)$ является наиболее удобным показателем для сравнения и нормирования рисков. Он описывает полный ущерб в потерянных годах именно здоровой жизни от годового пребывания под действием источника риска. Никакой другой показатель не обладает этим свойством.

Кроме возраста e , он может зависеть от пола и других факторов. При установлении НБ и других уровней принятия решений значение показателя риска $\mathcal{R}(e)$ усредняется по полу и возрасту.

Ряд эффектов воздействия вредных факторов могут быть отсроченными: они могут иметь значительный латентный период: годы — десятки лет, как это имеет место для злокачественных и наследственных заболеваний в результате воздействия ионизирующего излучения и некоторых вредных химических веществ. Подобные эффекты могут ожидать и от некоторых НЧ/НМ.

Следует только всегда отчетливо понимать, что категория ущерба в потерянных годах жизни относится только к большой по численности однородной группе людей и принципиально неприменима к конкретному индивидууму (никакой конкретный человек не «теряет» годы своей жизни, и с этой категорией можно оперировать лишь статистически).

Основные универсальные нормы безопасности.

Предлагается установить следующие значения $\mathcal{R}_n$ в качестве основных универсальных НБ для ограничения хронического воздействия регулируемых вредных факторов с использованием этого показателя риска $\mathcal{R}$:

$$\mathcal{R}_n = \begin{cases} 0,0004 & \text{для населения,} \\ 0,006 & \text{для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (2)$$

Эти значения выбраны авторами таким образом, чтобы соответствовать современным нормам радиационной безопасности в нормальном режиме работы предприятий или использования источников ионизирующего излучения. Опыт показывает, что эти нормы обеспечивают достаточно высокий уровень защиты здоровья человека в нормальном режиме работы с источниками ионизирующего излучения. Кроме того, использование оценки риска для установления и обоснования НБ наиболее глубоко проработаны именно в области радиационной безопасности.

Универсальный уровень пренебрежимо малого риска (уровень “de minimus”) $\mathcal{R}_{d.m.}$ предлагается установить равным:

$$\mathcal{R}_{d.m.} = 10^{-5}. \quad (3)$$

Основные отраслевые нормы безопасности. Переход от основных универсальных НБ к основным НБ для конкретных источников вреда (отраслевым НБ) осуществляется по следующей простой формуле:

$$d_n = \mathcal{R}_n / g_D, \quad (4)$$

где d_n — общее обозначение основных отраслевых НБ, выраженных в соответствующих «дозовых» единицах и определяемых через $\mathcal{R}_n$, т.е. через основные универсальные НБ. Ниже величины g_D и d_n конкретизированы для рассмотренных регулируемых источников вреда.

Здесь и далее термин «отраслевые» относится к отдельному фактору, в том числе для химических вредных веществ к конкретному веществу, для которого вырабатываются свои нормативы.

При установлении НБ и других уровней принятия решений по защитным мерам обычно используют усредненные по возрасту и полу значения величин в определениях (1)–(4). Так это сделано, например, с коэффициентами радиационного риска при установлении норм радиационной безопасности, норм промышленной безопасности и безопасности при воздействии вредных химических веществ.

Основные нормы радиационной безопасности. Для ионизирующего излучения в качестве меры воздействия на здоровье человека используется доза этого

воздействия D_p (поглощенная, эквивалентная или эффективная — в зависимости от области применения). Для этого источника риска $\mathcal{R}$ вычисляется как:

$$\mathcal{R} = d_p \times g_p. \quad (5)$$

В выражении (5) в соответствии с современной практикой нормирования радиационной безопасности следует использовать эффективную дозу и ее коэффициенты [1]:

$$d_p \equiv d_e, g_p \equiv g_e, \quad (6)$$

где d_e — мощность эффективной дозы (эффективная доза в год), g_e — хорошо известный усредненный коэффициент риска для ионизирующего излучения, несколько измененный в последних рекомендациях МКРЗ [1]:

$$g_e = \begin{cases} 0,8 \text{ год/Зв для населения,} \\ 0,6 \text{ год/Зв для профессионального облучения.} \end{cases} \quad (7)$$

В этом коэффициенте уже учтены все эффекты воздействия ионизирующего излучения: смертельный и несмертельный рак, наследственные заболевания.

Используя выражения (6) и (7), а также тот факт, что нормы в показателях эффективной дозы несколько жестче ограничивают радиационный риск, чем риск, выраженный в коэффициентах риска эффективной дозы (с запасом, равным примерно 2) [1], получаем основные действующие в настоящее время нормы радиационной безопасности в виде предела эффективной дозы $d_{e,n}$:

$$d_{e,n} \approx \begin{cases} 1 \text{ мЗв/год для населения} \\ 20 \text{ мЗв/год для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (8)$$

Этот результат и следовало ожидать: значения основных универсальных НБ выбирались таким образом, чтобы они соответствовали современным нормам радиационной безопасности.

Промышленные основные нормы безопасности (ограничение риска при авариях и производственного травматизма). Для источника риска немедленного действия — аварии на предприятиях, могущих быть опасными для населения и персонала, в качестве мощности «дозы» воздействия принято использовать величину r — интенсивность риска (вероятность смерти (тяжелого увечья) в год). Для такого источника риска выражение для риска $\mathcal{R}$ имеет вид

$$\mathcal{R} = r \times g_r, \quad (9)$$

где $g_d \equiv g_r$ — потерянные годы здоровой жизни в результате аварии. Среднее по возрасту значение g_r^{cp} равно 40 и 30 годам соответственно для населения и персонала производств. Из общего определения отраслевой НБ (4) получаем:

$$d_n \equiv r_n = \begin{cases} 1,0 \times 10^{-5} / \text{год для отдельных лиц из населения,} \\ 2,0 \times 10^{-4} / \text{год для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (10)$$

Отраслевые нормы безопасности для вредных химических веществ. Как правило, ЗДЭ для химических загрязнителей атмосферы нормируется на так называемую экспозицию ε_x — временной интеграл (сумму) концентрации этого вещества C_x в атмосфере:

$$\varepsilon_x = \int C_x dt.$$

Ее размерность [год × мкг/м³]. Годовая экспозиция (или интенсивность экспозиции) e_x вычисляется через экспозицию ε_x за некоторое время Δt по формуле $e_x = \varepsilon_x / \Delta t$ и имеет размерность [год × мкг/м³]/год], т.е. ее размерность совпадает с размерностью среднегодовой концентрации вредного вещества в воздухе атмосферы. При таком выборе меры воздействия для химического загрязнения выражение для показателя $\mathcal{R}$ записывается следующим образом:

$$\mathcal{R} = e_x \times g_x, \quad (11)$$

В настоящее время основные НБ для отдельных вредных химических веществ установлены, главным образом, на основе результатов токсикологических исследований. Работы по использованию анализа риска для совершенствования норм химической безопасности находятся в стадии развития и проводятся в рамках направления по гармонизации этих норм [4, 5]. В литературе можно найти важные примеры рассчитанных значений ущерба L (потерянные годы жизни) для химических загрязнителей атмосферы. Здесь для демонстрации использования величины $\mathcal{R}$ в нормировании риска воздействия химических веществ рассмотрены только мелкодисперсные аэрозоли $PM_{2,5}$ (диаметр частиц меньше или равен 2,5 мкм), выбрасываемых энергетическими предприятиями или другими источниками загрязнения атмосферы. Основываясь на данных из работ [10, 11], можно получить, что для $PM_{2,5}$ среднее значение коэффициента $g_d \equiv g_x$ равно

$$g_x = \begin{cases} 0,0005 \text{ года / (год} \times \text{мкг/м}^3 \text{) для населения (PM}_{2,5}\text{),} \\ 0,0004 \text{ года / (год} \times \text{мкг/м}^3 \text{) для профессиональных работников (PM}_{2,5}\text{).} \end{cases} \quad (12)$$

Согласно общему определению отраслевой НБ (4) и исходя из среднего значения (12), получаем НБ в терминах среднегодовой концентрации этого загрязнителя атмосферы:

$$d_n \equiv c_n(PM_{2,5}) \approx \begin{cases} 1,0 \text{ мкг/м}^3 \text{ для населения,} \\ 15 \text{ мкг/м}^3 \text{ для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (13)$$

ляющем выявить недоступные для планарной сцинтиграфии неопластические образования малых размеров (рис. 4). В нашей работе при выполнении ОФЭКТ удалось получить удовлетворительную визуализацию опухолей во всех случаях (3/3, 100 %).

В то же время, ОФЭКТ позволяет получить надежную визуализацию внутрилегочных опухолевых очагов не во всех случаях [12]. По нашему мнению, помимо малых размеров опухолевого очага, это может быть обусловлено дыхательными экскурсами купола диафрагмы при наддиафрагмальном расположении опухолевых очагов и, вследствие этого, снижением качества сцинтиграфического изображения из-за динамической нерезкости. Как ни парадоксально, но эта банальная причина снижения эффективности ОФЭКТ в литературе практически не обсуждается.

Другой важной проблемой, попытку решения которой мы осуществили в нашей работе, явилась невысокая специфичность сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом. В первую очередь, она обусловлена неспецифическим механизмом депонирования РФП в патологических очагах, включая очаги воспаления. Попытки улучшения специфичности сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом уже неоднократно предпринимались в зарубежных исследованиях. Первоначально полагали, что аккумуляция ^{201}Tl -хлорида возрастает со временем в активно метаболизирующих опухолях, а в неопухолевых поражениях, напротив, снижается вследствие «вымывания» РФП. Такой эффект накопления ^{199}Tl -хлорида ярко наблюдался при злокачественной тимоме (рис. 2), которая, в соответствии с данными литературы, лучше визуализируется в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней ввиду особенностей метаболизма [16]. С другой стороны, в некоторых случаях (3/17, 17,6 %) наблюдалось «вымывание» $^{199}\text{Tl}^+$ и из опухолей, что приводило к снижению индекса ретенции ($DR < ER$, $RI < 1$) и невозможности дифференцирования их с воспалением. В более позднем зарубежном исследовании, изучавшем многочисленную выборку пациентов ($n = 161$), для различения злокачественных и доброкачественных поражений легких использовалась уже меньшая величина индекса ретенции ($RI = 0,85$). При этом чувствительность, специфичность и точность сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом составили 71,9, 83,1 и 76,4 % соответственно [17].

Несмотря на потенциальную успешность дифференцирования опухолевых и воспалительных процессов по данному критерию в нашей выборке больных, использование постоянного по величине индекса ретенции вне связи с ER ($RI = \text{const}$, $RI \nrightarrow ER$) может приводить к ложноположительным результатам диагностики опухолей при слабоинтенсивных

накоплениях РФП в раннюю фазу исследования и ложноотрицательным результатам — при высокоинтенсивных (рис. 1). В нашем исследовании для исключения воспаления изучались особенности фармакокинетики ^{199}Tl -хлорида из опухолевых и воспалительных очагов. Мы обратили внимание на статистически значимые обратные корреляционные связи RI и ER у пациентов и с неопластическими, и воспалительными процессами. Они хорошо объяснимы механизмом доставки и выведения $^{199}\text{Tl}^+$ из патологических очагов, включающим усиление кровотока. Однако вследствие депонирования ионов $^{199}\text{Tl}^+$ внутри жизнеспособных опухолевых клеток выведение РФП из новообразований при прочих равных условиях всегда медленнее, чем из очагов воспаления. Поэтому величины свободных членов в уравнениях регрессии при опухолевых и воспалительных процессах существенно отличались (1,389 и 1,059 соответственно). Эта особенность позволила дифференцировать новообразования и фокусы воспаления по величине $RI_{\text{крит}} = -0,199(ER) + 1,169$ (рис. 1). Таким образом, учет «вымывания» изучаемого РФП в зависимости от степени его накопления в раннюю фазу исследования, как и в более раннем нашем исследовании, касающемся дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата, продемонстрировал возможность надежного исключения воспалительных процессов органов грудной клетки [13].

В итоге, используя вычисленный количественный дифференциальный критерий, удалось повысить специфичность сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом до 100 %, увеличив тем самым точность методики. Однако полученные нами данные основаны на небольшой выборке пациентов и нуждаются в дальнейшей коррекции по мере увеличения числа наблюдений. В то же время, необходимо отметить, что приведенные результаты в целом согласуются с данными зарубежных исследования [12, 16, 17] и результатами дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом [13].

Заключение

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в выделении опухолевых процессов легких и средостения не уступает по диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом и может быть успешно использована для выявления опухолей размерами более 2 см. Специфичность сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом может быть повышена путем учета различий фармакокинетики РФП в опухолевых и воспалительных очагах, что позволяет проводить их дифференциальную диагностику.

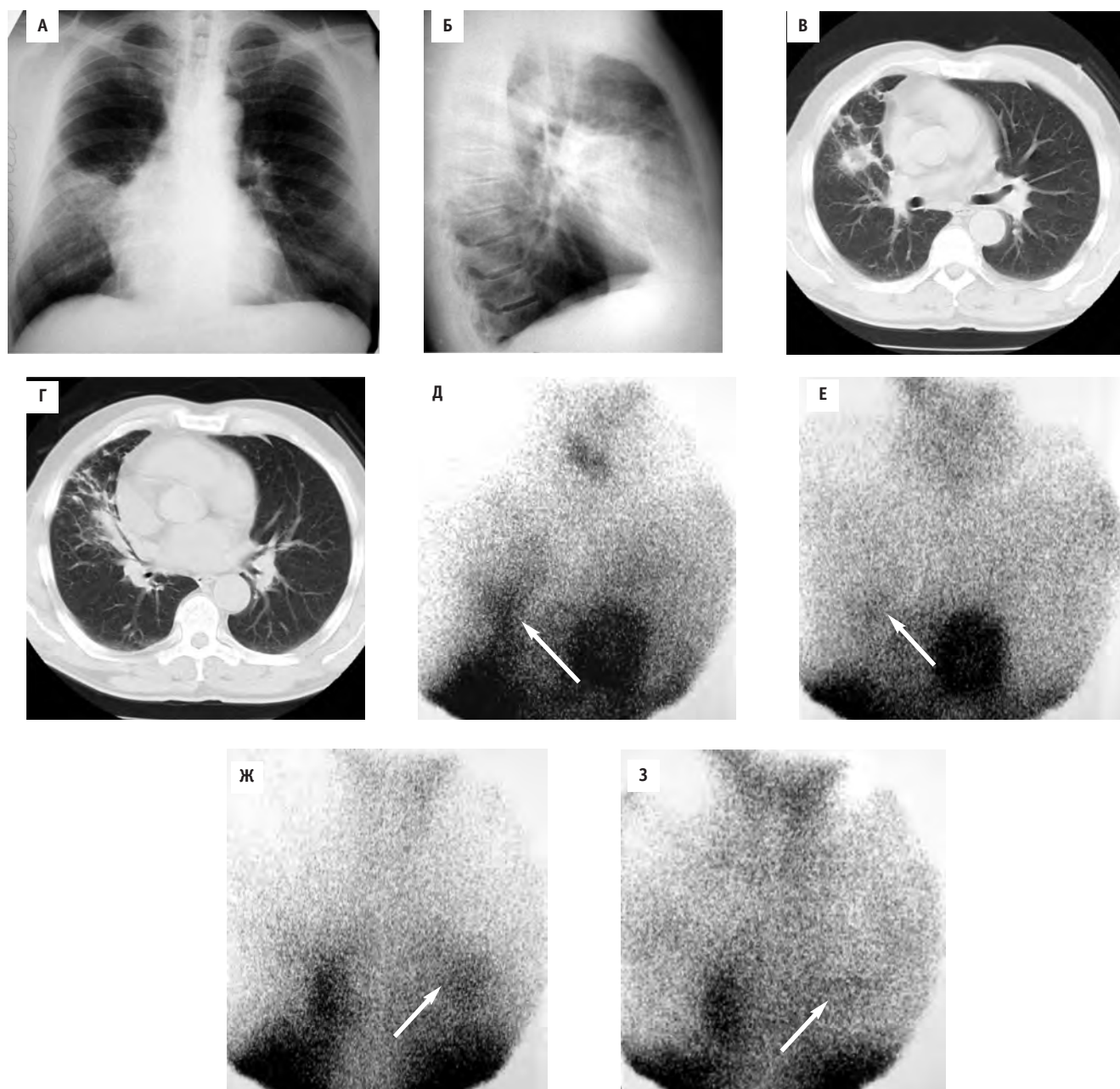


Рис. 3. Больной Д., 65 лет. Хронический абсцесс средней доли правого легкого. На рентгенограммах в прямой (а) и боковой (б) проекциях — среднеинтенсивное затемнение средней доли правого легкого с признаками смещения срединной тени вправо. По данным КТ (в, г) в уменьшенной за счет фиброзных изменений средней доле правого легкого определяется округлое мягкотканной плотности образование с наличием низкоплотной структуры в центре. Лимфоузлы средостения не увеличены. На скintiграммах в прямой передней (д, е) и задней (ж, з) проекциях в раннюю (д, ж) и отсроченную (е, з) фазы исследования в области средней доли правого легкого определяется участок гиперфиксации РФП, интенсивность которой в динамике снижается, нечеткость контуров возрастает. ($ER = 1,83$, $DR = 1,50$, $RI < -0,199(ER) + 1,169$). Положительная динамика в виде прогрессирующего уменьшения объема воспалительного субстрата, опухолевый процесс отвергнут

Отраслевые уровни пренебрежимого риска. Исходя из универсального определения этого уровня формулой (3), нетрудно получить отраслевые уровни пренебрежимого риска. Действуем по той же схеме, что и при получении отраслевых НБ, т.е. рассчитываем их по формуле

$$d_{d.m.} = \mathcal{R}_{d.m.} / g_D.$$

В результате получаем:

$$d_{d.m.} \equiv \begin{cases} d_{E,d.m.} \approx 10 \text{ мкЗв/год (ионизирующее излучение)}, \\ r_{d.m.} = 3 \times 10^{-7} / \text{год (аварии)}, \\ c_{d.m.}(\text{PM}_{2.5}) = 0,02 \text{ мкг/м}^3 \text{ (загрязнение атмосферы)}. \end{cases} \quad (14)$$

Эти отраслевые уровни пренебрежимого риска находятся на одинаковом уровне риска в терминах показателя риска $\mathcal{R}$.

Комплексное регулирование безопасности. На практике возможны ситуации, когда персонал предприятия или некоторые группы населения подвергаются воздействию двух или более регулируемых источников вреда. Например, это может быть ионизирующее излучение и некоторые вредные химические вещества, в том числе в наноразмерном состоянии. В таких ситуациях, особенно когда каждое воздействие удовлетворяет отраслевым НБ, а суммарное их воздействие может быть достаточно высоким, необходимо вводить дополнительные ограничения на воздействие этих источников.

Принятие решений по обеспечению безопасности в условиях действия двух или более регулируемых вредных факторов может быть реализовано на тех же основных принципах принятия решений по безопасности, сформулированных выше, включая единый подход к установлению НБ.

Наличие специального показателя риска $\mathcal{R}$, определенного выше, см. формулу (1), позволяет рассчитать суммарное значение годового риска $\mathcal{R}_\Sigma$ по всем действующим регулируемым источникам вреда:

$$\mathcal{R}_\Sigma = \sum_i \mathcal{R}_i, \quad (15)$$

где $\mathcal{R}_i$ — усредненное значение специального показателя риска от i -го источника вредного воздействия. Третий принцип принятия решений по безопасности реализуется требованием выполнения простого соотношения:

$$\mathcal{R}_\Sigma = \sum_i \mathcal{R}_i \leq \mathcal{R}_n. \quad (16)$$

Реализация второго принципа осуществляется комплексной оптимизацией воздействия всех рассматриваемых источников вредного воздействия при выполнении условия (16). Критерием оптимальности служит минимум обобщенного ущерба, пред-

ставляющего собой сумму затрат на снижение риска и остаточного ущерба здоровью, выраженного в экономических показателях. Суммирование осуществляется по всем рассматриваемым регулируемым источникам вредного воздействия.

Для практической реализации как второго, так и третьего принципа необходимо иметь методики оценки риска для каждого рассматриваемого источника вредного воздействия, позволяющие рассчитывать необходимые показатели риска в зависимости их от возраста и пола, а затем получать усредненные значения. Кроме того, необходимо иметь методику расчета ущерба в экономических показателях от потери здоровья (жизни) в результате действия вредных факторов. Такой методики, утвержденной компетентными федеральными органами, в настоящее время нет. Есть только научные публикации на эту тему, см., например, [12–14].

Важно также отметить проблему усреднения показателей риска по возрасту. Необходимо осторожно подходить к усреднению по возрасту с использованием возрастного распределения России или какого-либо ее региона. Это распределение в высшей степени неравномерно и нестатично во времени из-за социально-политических потрясений в последние столетия, см. рис. 3. В медицинской демографии давно уже эту проблему решили путем усреднения по стандартному населению с использованием, как правило, европейского стандарта возрастного распределения [15] (рис. 3). Возможна разработка российского варианта стандартного возрастного распределения. В конечном счете, необходимо принять решение относительно выбора одного из двух вариантов: европейский или российский стандарт. В последнем случае будет необходимо разработать российский стандарт возрастного распределения.

Заключение

Предлагается единый подход к установлению НБ и других уровней принятия решений по безопасности с использованием анализа риска в разных сферах деятельности человека. На основе этого подхода предложены общие универсальные НБ для профессиональных работников и населения. Исходя из этих универсальных НБ, предложены основные НБ и другие уровни принятия решений по безопасности человека для воздействия ряда современных регулируемых источников вредного воздействия.

Для новой области, каковой является нанотехнологии и использование наноматериалов, полезно использовать накопленный опыт оценки риска и управления безопасностью в традиционных областях деятельности человека.

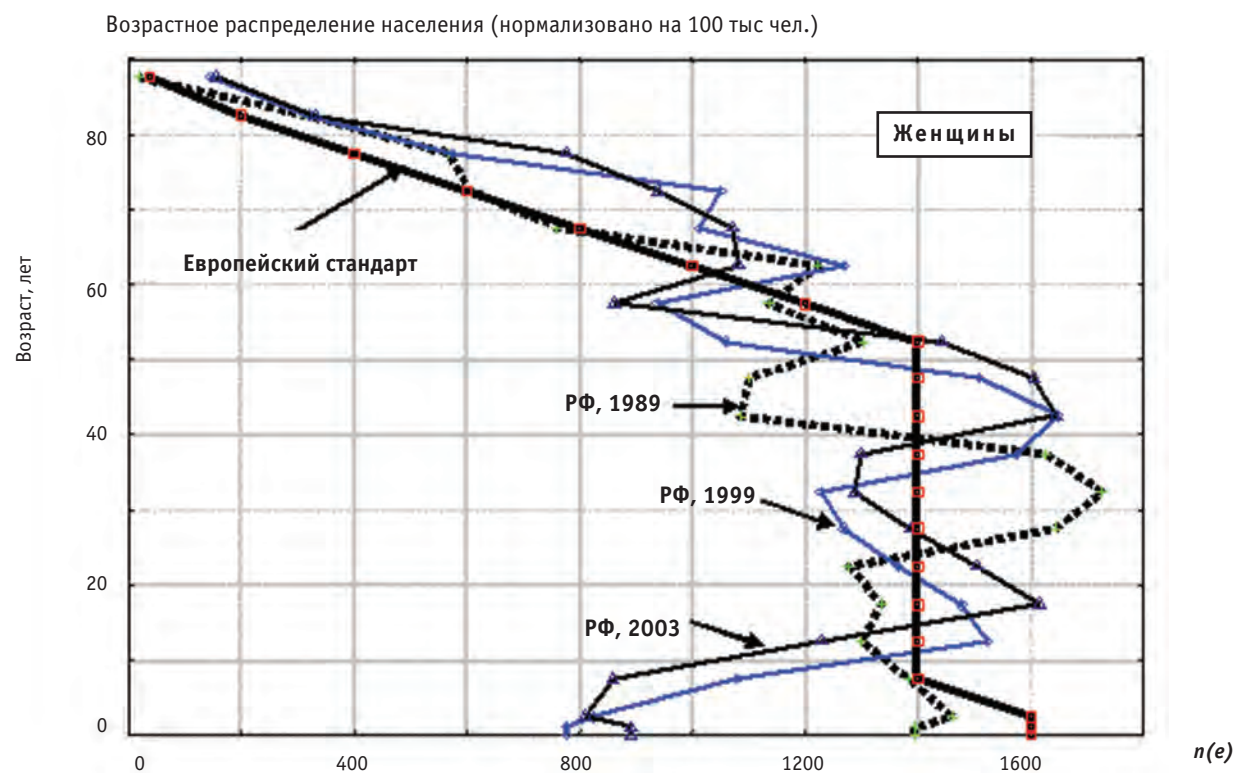
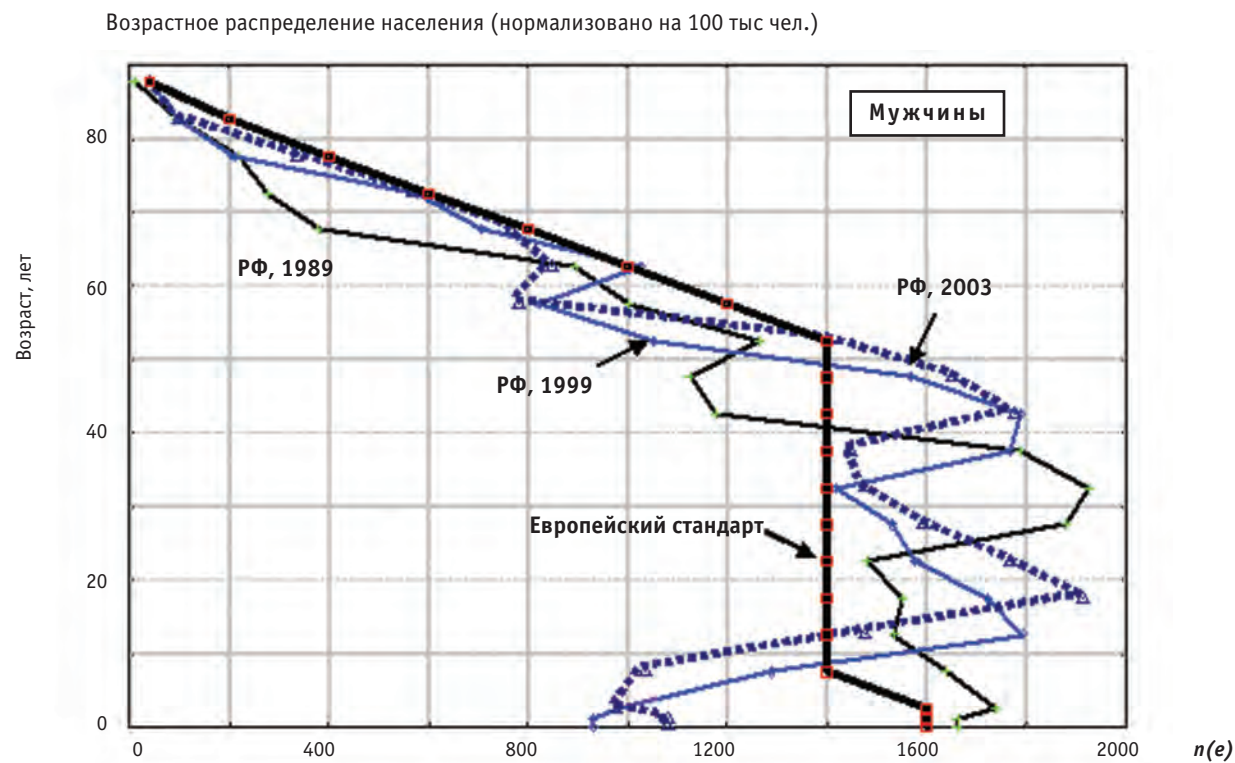


Рис. 3. Распределение $n(e)$ мужского и женского населения РФ по возрасту в разные года (данные Росстата) и для сравнения Европейский стандарт ВОЗ [15]

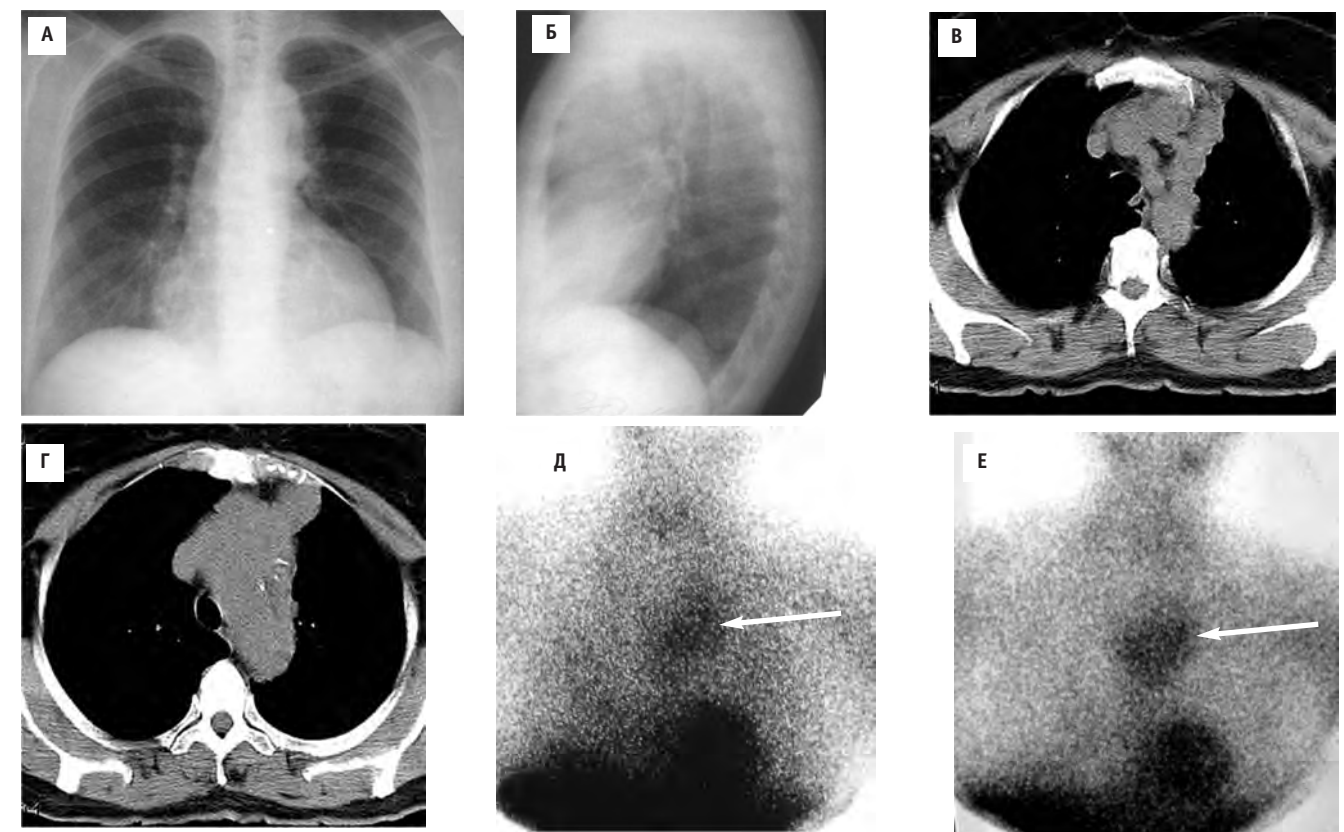


Рис. 2. Больная 3., 70 лет. Злокачественная веретеноклеточная тимома (клинически — прогрессирующая миастения). На рентгенограммах в прямой (а) и боковой (б) проекции — объемное образование на уровне верхнего этажа переднего средостения. По данным КТ (в, г) в данной области определяется мягкотканное бугристое образование, множественные увеличенные лимфоузлы. На планарных скintiграммах с ^{199}Tl -хлоридом в передней прямой проекции в раннюю (д) и отсроченную (е) фазы исследования, на уровне верхнего этажа переднего средостения определяется очаг патологической гиперфиксации РФП, интенсивность которой в динамике повышается, четкость контуров возрастает ($ER = 1,60$, $DR = 1,77$, $RI > -0,199(ER) + 1,169$). Субтотальная резекция опухоли, гистологическое подтверждение опухолевой природы выявленных изменений

Таким образом, опухолевые процессы предложено диагностировать, если $RI > -0,199(ER) + 1,169$, а воспалительные — если $RI < -0,199(ER) + 1,169$ (рис. 2 и 3).

В итоге показатели диагностической эффективности скintiграфии с ^{199}Tl -хлоридом возросли, а чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 77,3, 100, 100, 68,8 и 84,8 % соответственно.

Таким образом, была предпринята попытка оценить информативность скintiграфии с ^{199}Tl -хлоридом в выявлении опухолевых процессов в легких и средостении. Однако показатели диагностической эффективности метода, основанные на факте гиперфиксации РФП в зоне интереса, оказались недостаточными для проведения надежной индикации неоплазм. При этом показатели чувствительности совпадения диагнозов оказались идентичными получен-

ным в недавнем отечественном исследовании Тютина Л.А. и соавт. [15], изучавших диагностические возможности скintiграфии с ^{201}Tl -хлоридом в визуализации рака легкого (77,3 % в нашем исследовании и 75 % в приведенной работе). Мы полагаем, что ложноотрицательные результаты визуализации опухолевых процессов ($n = 5$) обусловлены либо гистологическими особенностями новообразований (2/5), либо малыми (менее 2 см) размерами опухолевого очага (2/5), особенно при проведении планарной скintiграфии без томографического исследования. Так, по данным зарубежной литературы известно, что бронхо-альвеолярный рак легкого накапливает $^{201}\text{Tl}^+$ только в 50 % случаев [12]. Те же авторы сообщают, что новообразования размерами менее 2 см при проведении скintiграфии с ^{201}Tl -хлоридом могут не визуализироваться [12]. Значительно более результативным подходом является проведение радионуклидного исследования в томографическом варианте, позво-

формами воспалительных процессов, по поводу которых выполнялось радионуклидное исследование, явились пневмония ($n = 3$) и хронический абсцесс легкого ($n = 1$). В остальных 3 случаях воспалительный процесс был отвергнут.

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом проводилась на гамма-камере Searle LFOV (29 человек, 30 локализаций) в планарном режиме полипозиционно и на двухдетекторной гамма-камере E.cam-180 Siemens в планарном и томографическом режимах (3 человека, 3 локализации), с коллиматором на 300 кэВ, набором импульсов до 0,5–1 млн. Сцинтиграфия выполнялась в раннюю и отсроченную фазы исследования — через 20 и 180 минут соответственно после внутривенного введения ^{199}Tl -хлорида активностью 185 МБк взрослым и 1,85 МБк/кг массы тела детям до 18 лет. Оценка результатов проводилась качественно и количественно. Качественно (визуально) определялся участок гиперфиксации РФП в зоне интереса. Количественная оценка включала вычисление ER (early ratio) и DR (delayed ratio), являющихся отношениями «зона поражения/интактная контралатеральная или прилежащая область» в раннюю и отсроченную фазы исследования соответственно, и индекса ретенции RI ($RI = DR/ER$).

Результаты сцинтиграфии сопоставлялись с данными клинического статуса и результатами лечения ($n = 33$), рентгенографии ($n = 33$) и КТ ($n = 30$), в том числе в динамике ($n = 18$).

Результаты и обсуждение

Опухолевые процессы органов грудной клетки визуализировались как очаги патологической гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в 17 из 22 случаев (77,3 %). В то же время, в области воспаления повышенная ак-

кумуляция РФП наблюдалась во всех случаях (4/4, 100 %). У пациентов без неопластических ($n = 4$) и воспалительных ($n = 3$) процессов патологическое накопление ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса отсутствовало (7/7, 100 %). Ожидаемая гиперфиксация ^{199}Tl -хлорида отсутствовала при периферическом раке легкого ($n = 2$), метастазе хондросаркомы ($n = 1$), невриноме ($n = 1$), бронхиоло-альвеолярном раке ($n = 1$).

В итоге, основываясь только на факте гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса, получено 17 истинноположительных, 7 истинноотрицательных, 4 ложноположительных и 5 ложноотрицательных результатов индикации опухолей легких и средостения, а чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 77,3, 63,6, 81,0, 58,3 и 72,7 % соответственно. Таким образом, показатели диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом (особенно специфичность) оказались явно недостаточными для надежной индикации опухолевых процессов. Поэтому для повышения точности метода, в первую очередь, за счет специфичности, проводился анализ фармакокинетических особенностей накопления РФП в опухолях и очагах воспаления.

При изучении взаимосвязи RI и ER у пациентов с неопластическими и воспалительными процессами установлены статистически значимые обратные корреляционные связи ($r = -0,55$, $p < 0,05$, уравнение регрессии $RI = -0,216(ER) + 1,389$ и $r = -0,95$, $p < 0,05$, уравнение регрессии $RI = -0,182(ER) + 1,059$ соответственно). Это позволило провести и статистически обосновать дифференциальную границу новообразований и воспалительных процессов, имеющую вид $RI_{\text{крит}} = -0,199(ER) + 1,169$ (рис. 1).

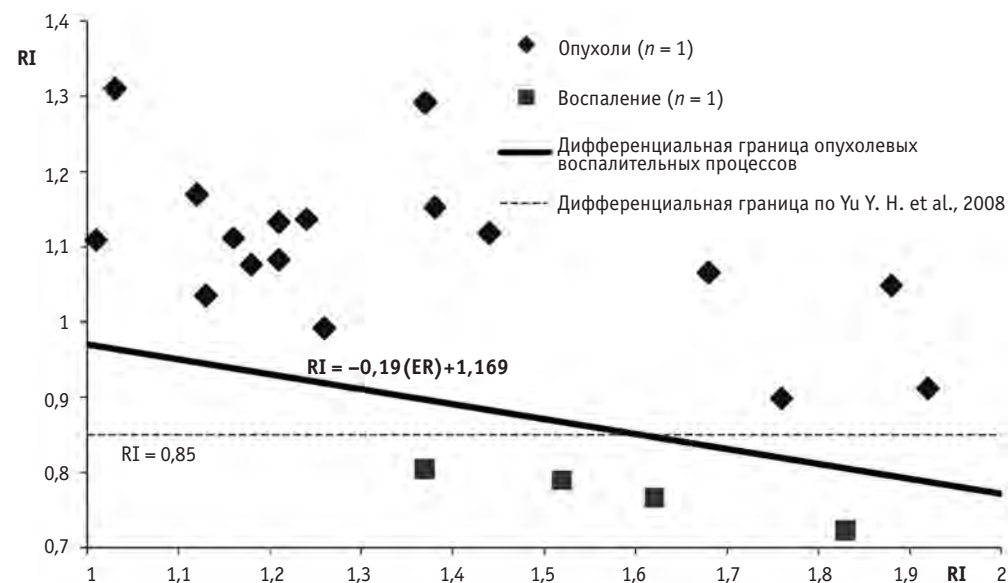


Рис. 1. Дифференциальная граница опухолевых ($n = 17$) и воспалительных ($n = 4$) процессов легких и средостения

В последнее время в России и за рубежом одна из основных задач совершенствования безопасности человека сводится к гармонизации регулирования безопасности между разными странами на основе оценки и анализа риска. Гармонизация регулирования принятия решений по безопасности должна быть осуществлена на основе единого подхода в рамках современной методологии оценки риска. Важнейшим шагом в этом едином подходе является разработка предложений по универсальным НБ и другим уровням принятия решений по безопасности. Разработанный подход может служить основанием для разработки предложений по международной гармонизации нормативно-регулирующих и методических документов в области обеспечения безопасности нанотехнологий и других отраслей промышленной и хозяйственной деятельности человека.

Часть результатов, представленных в настоящей статье, получена при выполнении работы в рамках Федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации в 2008–2011 гг.» (государственный контракт № 01.648.12.3022 от 11.11.2008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) от 2007 года. Публикация 103 МКРЗ. Пер с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. — М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009, 344 с.
2. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. МАГАТЭ, 2011, 308 с.
3. Нормы радиационной безопасности (НРБ — 99/2009), СанПиН 2.6.1.2523 — 09, 72 с.
4. Решение коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 5 февраля 2010 года «О внедрении методологии оценки риска для здоровья населения и задачи по её совершенствованию».
5. Роспотребнадзор. О создании межведомственной рабочей группы по гармонизации гигиенических

нормативов, приказ № 86 от 10.03.2010.

6. Breggin L., Falkner R., Jaspers N. et al. Securing the Promise of Nanotechnologies Towards Transatlantic Regulatory Cooperation. Report on the International Conference “Nanotech Europe 2009”, 28–30 September 2009, Berlin, Germany, 101 pp.
7. Demin V.F. Common approach to comparison and standardisation of health risk from different sources of harm. // Int. J. Low Radiation, 2006, 2, No. 3/4, P. 172–178.
8. Демин В.Ф., Иванов С.И., Новиков С.М. Общая методика оценки риска воздействия на здоровье населения разных источников опасности. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, 54, № 1, С. 5–15.
9. Демин В.Ф., Захарченко И.Е. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье человека: методы оценки и практическое применение. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2012, 52, № 1, С. 77–89.
10. Nanomaterials — Toxicity, Health and Environmental Issues. Ed. by C.S.S.R. Kumar, Wiley-VCH, 2006, 333 pp.
11. Pope C.A. III, Burnett R.T., Thun M. J. et. al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. // JAMA, 2002, 287, i9, P. 1132(10).
12. Абалкина И.Л., Демин В.Ф., Иванов С.И. и соавт. Экономические параметры оценки риска для расчета ущерба, обусловленного воздействием на здоровье населения разных факторов вреда. // Проблемы анализа риска, 2005, 2, № 2, С. 132–138.
13. Легасов В.А., Демин В.Ф., Шевелев Я.В. Безопасность как экономический фактор. Цена риска. // Проблемы анализа риска, 2005, 2, № 2, С. 185–189.
14. Легасов В.А., Демин В.Ф., Шевелев Я.В. Дисконтирование и компромисс между поколениями. // Проблемы анализа риска, 2005, 2, № 2, С. 141–146.
15. Европейский стандарт населения. <http://www.who.int/>.

Поступила: 19.04.2012

Принята к публикации: 20.06.2012

Приложение

Пусть имеет место разовое воздействие с дозой D в возрасте e или протяженное (хроническое) воздействие, начиная с возраста e , некоторого i -го источника вреда с мощностью «дозы» $d(a)$, a — текущий возраст. Ущерб в потерянных годах жизни $G_i(e)$ вычисляется согласно [8, 9] как:

G_i(e) = \int_e^\infty r_i(e,a,D)L(a)da \tag{П1}

для разового воздействия с дозой D или:

G_i(e) = \int_e^\infty r_i(e,a,\{d\})L(a)da \tag{П2}

для хронического воздействия. Здесь $r_i(e,a,D)$ и $r_i(e,a,\{d\})$ — интенсивность риска смерти от разового и хронического действия i -го источника вреда соответственно:

r_i(e,a,D) = H(e,a,D) \times \mu_i(e,a,D), \tag{П3}

r_i(e,a,\{d\}) = H(e,a,\{d\}) \times \mu_i(e,a,\{d\}), \tag{П4}

где $\mu_i(e,a,D)$ ($\mu_i(e,a,\{d\})$) — повозрастной коэффициент смертности как функция текущего возраста a и разового (протяженного, обозначаемого как $\{d\}$) воздействия i -го источника вреда), $H(e,a,D)$, $H(e,a,\{d\})$ — соответствующие функции выживания (дожития) от возраста e до возраста a с учетом действия рассматриваемого источника вреда;

$L(a)$ — ожидаемая продолжительность жизни человека, достигшего возраста a , в отсутствие фактора риска i :

L(a) = \int_a^\infty H(a,a')da'. \tag{П5}

Пусть для функции $\mu_i(e,a,D)$ при разовом воздействии в возрасте e с дозой D используется модель аддитивного риска [8, 9]:

\mu_i(e,a,D) = \beta_i(e,a) \times D. \tag{П6}

Тогда функция $\mu_i(e,a,\{d\})$ вычисляется следующим образом:

\mu_i(e,a,\{d\}) = \int_e^a \beta_i(e',a)d(e')\partial e'. \tag{П7}

Выделим в интеграле по e' (формула (П7)) некоторый текущий возраст e_m и короткий (годовой) интервал интегрирования $[e_m, e_m + \Delta e]$, $\Delta e = 1$ год. Тогда

добавка $\Delta \mu_i(e_m,a,\{d\})$ к функции $\mu_i(e,a,\{d\})$ от действия источника вреда в выделенном интервале будет равна:

\Delta \mu_i(e,a,\{d\}) = \int_{e1}^{e2} \beta_i(e',a)d(e')\partial e' \cong \beta_i(e_m,a)D(e_m), \tag{П8}

где $e1 \equiv e_m$, $e2 \equiv e_m + \Delta e$,

D(e_m) = \int_{e1}^{e2} d(e')\partial e' = d_{cp}(e_m) \times \Delta e. \tag{П9}

Добавка $\Delta G_i(e_m)$ к ущербу $G_i(e)$ от действия источника в интервале $[e_m, e_m + \Delta e]$ равна:

\Delta G_i(e_m) = d_{i,cp}(e_m) \times g_{i,D}(e_m) \times \Delta e, \tag{П10}

где $g_{i,D}(e_m)$ — ущерб в потерянных годах жизни от единичной дозы, полученной в возрасте e_m :

g_{i,D}(e_m) = \int_{e1}^\infty H(e_m,a,\{d\}) \times \beta_i(e_m,a) \times L(a)da,

e1 \equiv e_m. \tag{П11}

Отметим, что в этой формуле стоит полная функция выживаемости (дожития) $H(e_m,a,\{d\})$. В ней, вообще говоря, учитываются дозы облучения и за пределами указанного годового интервала. Рассматривая, в основном, относительно малые источники риска, действующие ниже или в районе норм безопасности, можно эту функцию заменить на «фоновую» функцию выживаемости $H(e_m,a)$, в которой не учитывается рассматриваемый источник хронического воздействия. Это незначительно изменит результат. В любом случае такая замена приводит к консервативной оценке риска от рассматриваемого его источника. Далее получаем выражение для величины $\mathcal{H}(e)$, выписанное в основном тексте:

\mathcal{H}(e) \equiv \mathcal{H}_i(e) = \Delta G_i(e_m) / \Delta e = d_{i,cp}(e_m) \times g_{i,D}(e_m). \tag{П12}

В отличие от этого выражения, в формуле (1) опущены индексы i , cp и m .

Если для функции $\mu_i(e,a,\{d\})$ используется мультипликативная зависимость от спонтанной (фоновой) смертности, то величина $g_{i,D}(e_m)$ рассчитывается с учетом этой мультипликативной зависимости [8, 9].

Поступила: 19.04.2012.

Принята к публикации: 20.06.2012.

методики, особенно при выявлении патологических изменений малых размеров, не позволяет провести достоверную дифференциальную диагностику их с рядом патологических процессов и состояний [1].

Использование радионуклидных методов позволяет решить ряд диагностических задач, недоступных КТ. С появлением ОФЭКТ- и ПЭТ-технологий стала возможной эффективная рецепторная и метаболическая визуализация новообразований легких и средостения [2–4]. В то же время, недостаточно высокое пространственное разрешение радионуклидных методик, даже в ОФЭКТ и ПЭТ-вариантах, не всегда позволяет найти выявленному патологическому locusу точное анатомическое соответствие. В настоящее время эта проблема решается с помощью методик мультимодальной визуализации, в первую очередь, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ [2, 4, 5]. Однако впоследствии выяснилось, что гиперфиксация ¹⁸F-ФДГ, наиболее часто используемого РФП для ПЭТ, носит неспецифический характер, не позволяя дифференцировать опухолевые процессы от воспалительных [5, 6]. Это привело к созданию новых эффективных, но более дорогих и менее распространенных РФП для индикации опухолевых процессов, таких как 2-[¹⁸F]фтор-L-тирозин [7], о-(2-[¹⁸F]фторэтил)-l-тирозин [8], ¹⁸F-холин [9], ¹¹C-холин, ¹¹C-метионин, [10], 3'-[¹⁸F]фтор-3'-дезокситимидин [2, 8], 5-(2-[¹⁸F]фторэтокси)триптофан [11].

С другой стороны, использование высокоэффективных специфических РФП для рецепторной ОФЭКТ-диагностики опухолевых процессов легких и средостения [3] также недоступно для широкого контингента больных онкологического профиля в России. В связи с этим представляется оправданным дальнейший поиск более простых альтернативных радионуклидных методик диагностики опухолевых процессов легких и средостения.

Известно, что ¹⁹⁹Tl-хлорид, более доступный аналог зарубежного ²⁰¹Tl-хлорида, успешно используемого для индикации новообразований легких и средостения [12], способен активно накапливаться в области опухолевых процессов, что подтверждено результатами наших предыдущих исследований [13, 14]. В связи с этим актуальна оценка перспектив использования ¹⁹⁹Tl-хлорида для индикации опухолевых процессов легких и средостения.

Цель исследования — оценка эффективности сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в диагностике опухолевых процессов в легких и средостении.

Материалы и методы

Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом выполнялась у 32 пациентов — 15 мужчин и 17 женщин в возрасте от 4 до 79 лет, в среднем 41,7±25,8 лет, имеющих 33 лока-

лизации патологических процессов. Из них 25 человек (12 мужчин, 13 женщин в возрасте от 4 до 79 лет, в среднем 39,6±24,9 лет; 26 локализаций) исследовались по поводу имеющегося или предполагаемого опухолевого процесса органов грудной клетки. Остальным 7 пациентам (3 мужчинам, 4 женщинам в возрасте от 5 до 66 лет, в среднем 50,9±21,5 лет; 7 локализаций) с целью корректного установления специфичности сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом исследование выполнялось по поводу неспецифических воспалительных процессов органов грудной клетки или обоснованного подозрения на их наличие, поскольку известно, что данный РФП способен также накапливаться в очагах воспаления [13, 14].

По данным комплексного клинико-лабораторного и лучевого исследования, а также проспективного наблюдения за больными, наличие патологических процессов подтверждено в 26/33 (78,8 %) случаях и было представлено злокачественными новообразованиями (22/33, 66,7 %) и неспецифическими воспалительными заболеваниями (4/33, 12,1 %). В 16/22 (72,7 %) случаях опухолевые процессы верифицированы морфологически, в остальных 6/22 (27,3 %) случаях они диагностированы по несомненным данным клинико-лучевых методов и представляли собой гематогенные метастазы верифицированных первичных опухолей.

Клинико-морфологические формы опухолевых процессов, послужившими основаниями для сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом, представлены в табл. 1.

В остальных 4 наблюдениях опухолевые процессы впоследствии были отвергнуты. Клиническими

Таблица 1

Клинико-морфологические формы опухолевых процессов (n = 22)

Гистологический тип опухоли	Первичная опухоль	Рецидив или продолженный рост	Метастазы
Рак легкого периферический	4	—	1
Рак легкого центральный	3	—	—
Рак легкого бронхиоло-альвеолярный	1	—	—
Лимфогранулематоз, смешанно-клеточный вариант	3	—	—
Лимфогранулематоз, вариант нодулярного склероза	3	—	—
В-крупноклеточная лимфома	1	—	—
Тимома злокачественная	1	—	—
Остеосаркома	—	1	1
Хондросаркома	—	—	1
Гемангиоперицитом злокачественная	—	—	1
Невринома	1	—	—
ВСЕГО	17	1	4

В.Д. Завадовская, А.П. Куражов, О.Ю. Килина, И.Э. Гербек, З.А. Маевская, М.А. Зоркальцев

СЦИНТИГРАФИЯ С ¹⁹⁹Tl-ХЛОРИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ И СРЕДОСТЕНИИ

V.D. Zavadovskaya, A.P. Kourazhov, O.Yu. Kilina, I.E. Gerbek, Z.A. Mayevskaya, M.A. Zorkaltsev

¹⁹⁹Tl-Chloride-Scintigraphy in Diagnostics of Neoplastic Processes in Lungs and Mediastinum

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в диагностике опухолевых процессов легких и средостения.

Материал и методы: Пациентам с опухолевыми или воспалительными процессами легких и средостения процессами проведена сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в раннюю и отсроченную фазы (15 мужчин, 17 женщин, 33 локализации).

Результаты: Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность неспецифической индикации опухолевых процессов в легких и средостении составили 77,3, 63,6, 81,0, 58,3 и 72,7 % соответственно. Причинами ложно-отрицательных результатов явились размеры опухоли менее 2 см или некоторые гистологические типы новообразований повысилась при использовании количественного критерия наличия неоплазм $RI > -0,199(ER) + 1,169$. В итоге чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность диагностики новообразований легких и средостения составили 77,3, 100, 100, 68,8 и 84,8 % соответственно.

Выводы: Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в индикации опухолевых процессов легких и средостения может быть успешно использована для выявления опухолей размерами более 2 см. Специфичность сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом может быть повышена путем учета различий фармакокинетики этого маркера в опухолевых и воспалительных очагах.

Ключевые слова: сцинтиграфия, ¹⁹⁹Tl-хлорид, опухолевые процессы, индекс ретенции, радионуклидная диагностика, диагностическая эффективность

ABSTRACT

Purpose: Assessment of ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy efficiency in diagnostics of lungs and mediastinum neoplastic processes.

Material and methods: Patients with lungs and mediastinum tumors or inflammations were undergone ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy in early and delayed phases (15 males and 17 females, 33 localizations).

Results: Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy in the nonspecific indications of the tumor processes were 77.3, 63.6, 81.0, 58.3 and 72.7 %, respectively. Causes of the false negative results were tumors less 2 cm or some histological types of them. Specificity of this method in diagnostics of tumors was increased by the quantitative criteria of $RI > -0.199(ER) + 1.169$. In total, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy of the tumor diagnostics in lung and mediastinum were 77.3, 100, 100, 68.8 and 84.8 %, respectively.

Conclusion: ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy may be used successfully for indication of lung and mediastinum tumors of more than 2 cm size. The specificity of ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy was increased by considering the different pharmacokinetics of this marker in the tumor and inflammatory focuses.

Key words: ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy, neoplastic processes, retention index, radionuclide diagnostics, diagnostic efficiency

Введение

Своевременная и достоверная индикация опухолевых заболеваний легких и средостения в современной онкологии является одной из наиболее важных проблем ввиду высокой распространенности данной патологии и решающего значения ранней диагностики для достижения наилучших результатов лечения.

Основополагающим методом в диагностике опухолевых заболеваний легких и средостения благодаря широкой доступности и простоте является рентгенография. В то же время, недостаточно высокая разрешающая способность по контрастности, влияние наложения визуализируемых структур при формировании получаемого изображения не позволяют исполь-

зовать рентгенографию как метод ранней и эффективной диагностики новообразований грудной клетки, приближая его значение к скрининговому.

Внедрение КТ в клиническую практику в 80-х годах предыдущего столетия существенно расширило возможности лучевой диагностики в выявлении опухолевых процессов легких и средостения. Первоначально считались, что данный метод позволяет не только надежно диагностировать наличие неопластического процесса, но и определять его стадию. Однако результаты более поздних исследований нативной КТ не столь оптимистичны [1], что явилось предпосылкой к созданию технологии мультисрезовой КТ с внутривенным болюсным контрастированием. Но даже корректное использование данной

Сибирский медицинский университет, Томск.
E-mail WDJav@mail.RU; radiology@ssmu.ru

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.
E-mail WDJav@mail.RU; radiology@ssmu.ru

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

RADIATION MEDICINE

**И.А. Галстян, Н.М. Надежина
МЕСТНЫЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ
МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ**

**I.A. Galstyan, N.M. Nadejina
Local Radiation Injuries as Complications of Medical Radiation Exposure**

РЕФЕРАТ

Цель: Ознакомление с ситуациями диагностического и терапевтического медицинского облучения, при которых возможно развитие острых лучевых поражений. Описание клинических наблюдений адресовано врачам общей практики, к которым могут обратиться больные в связи с развивающимся местными лучевыми поражениями (МЛП).

Материал и методы: Анализ архивных материалов 214 больных с МЛП, находившихся под динамическим наблюдением в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, позволил выявить 15 больных, пострадавших в результате медицинского облучения.

Результаты: Приведены описания клинических наблюдений 13 из 15 больных, подвергавшихся диагностическому и терапевтическому облучению по поводу различных онкологических и неонкологических заболеваний и у которых развились МЛП II–IV тяжести.

Выводы: 1. Проведение лучевых диагностических и терапевтических процедур в редких случаях может осложняться развитием МЛП.

2. Причинами развития лучевых поражений могут быть: техническая поломка оборудования, нарушение персоналом техники безопасности при проведении процедур, индивидуальные особенности больного, изменяющие запланированные пространственно-временные характеристики воздействия, тяжелая соматическая отягощенность больного, приводящая к ухудшению трофики в облучаемых тканях.

3. Введение в кардиологическую практику интервенционным диагностических и лечебных процедур, выполняемых под рентгеновским контролем, приблизительно в 3 % случаев приводит к развитию острых МЛП. При повторных вмешательствах возможно развитие признаков хронического радиодерматита.

Ключевые слова: местные лучевые поражения, осложнения медицинского облучения, лучевая терапия, рентгенодиагностика

ABSTRACT

Purpose: To familiarize medical doctors with situations of diagnostic and therapeutic medical radiation exposure where the development of acute radiation injuries in patients is possible. The clinical cases are addressed to medical doctors to whom patients with complaints in connection with developing local radiation injuries (LRI) can apply.

Material and methods: The analysis of archival materials of 214 patients with the LRI which were under dynamic supervision of clinic of Burnazyan FMBC has allowed to reveal 15 patients injured with medical radiation.

Results: Descriptions of case histories for 13 out of 15 patients exposed to medical radiation concerning various neoplasms and non-oncological diseases and at which LRI of the II–IV degree were developed.

Conclusions: 1. Carrying out radiation diagnostic and therapeutic procedures occasionally can become complicated by LRI development.

2. The reasons of development of radiation injuries can be: technical malfunction of the equipment, safety measures violation by personnel carrying out procedures, the specific features of the patient changing routine characteristics of exposure; the severe somatic status of the patient is the reason of more severe trophopathy of irradiated tissues.

3. In cardiological practice of the diagnostic and medical procedures which are carried out under an X-ray control, approximately 3 % of cases led to development of acute LRI. Repeated interventions possibly develop of signs of chronic radiation dermatitis.

Key words: local radiation injuries, complications of medical radiation exposure, radiation therapy, X-rays -examination

Введение

Проведение лучевой терапии и рентгенодиагностики иногда может осложняться развитием острых лучевых поражений. Их причиной могут быть неоптимальное дозиметрическое планирование, технические поломки оборудования, а также несоблюдение или нарушение персоналом правил техники безопасности для пациента при проведении подобных процедур. В ряде случаев причиной развития осложнений могут быть индивидуальные особенности больного, требующие дополнительной коррекции временных и пространственных характеристик воз-

действия. К таким особенностям относятся повышенная масса тела больного, уменьшающая расстояние между рентгеновской трубкой и поверхностью тела, сужение нескольких коронарных артерий, требующее дополнительного сверхнормативного времени для установки стентов, и др. [1, 2].

В последнее время в связи с более частым применением в кардиохирургической практике процедур, выполняемых под рентгеновским контролем, а также при повторном проведении подобных вмешательств у одного пациента, частота лучевых поражений может увеличиваться.

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

Burnazyan Federal Medical Biophysic Center of Federal Medical Biology Agency of Russia, Moscow, Russia. E-mail: igoalstyan@rambler.ru

В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна среди сведений о 214 больных, у которых были выявлены местные лучевые поражения (МЛП) различной степени тяжести, имеются описания отдельных инцидентов при проведении лучевой терапии и других лечебных процедур, проводимых при постоянном рентгеновском контроле, с развитием МЛП. Изучение этого опыта необходимо для специалистов с целью исключения подобных ситуаций в будущем.

Материал и методы

Одной из причин развития осложнений может быть техническая поломка оборудования [3].

Клиническое наблюдение № 1. Больная К., 1953 г. рождения, медсестра, проходила лечение по поводу рака левой молочной железы $T_1N_0M_0$.

24.01.96 г. была выполнена секторальная резекция левой молочной железы. С 15.02.96 был начат курс послеоперационной лучевой терапии на ускорителе ЛУЭ-15М фотонами 15 МВ с двух полей 1 раз в день. Доза облучения 2 Гр на фракцию, по 1 Гр с каждого поля. Ускоритель эксплуатировался с 1987 г. в фотонном режиме. До 19.02.96 у больной после облучения отмечалась быстро проходящая эритема и преходящий низкий субфебрилитет. С 19.02.96 по 22.02.96 эритема и субфебрилитет стали постоянными при удовлетворительном самочувствии пациентки. Суммарная доза воздействия к 23.02.96 составила 10 Гр.

23.02.96 во время очередного сеанса произошло аварийное переоблучение. Больная почувствовала жжение, появились яркая гиперемия области облучения, ощущение распирания в левой половине грудной клетки и левой молочной железе, температура повысилась до 37,5. 24.02.96 появились интенсивные головные боли, резкая слабость, тошнота.

По техническим характеристикам ускорителя

ЛУЭ-15М максимально достижимая доза не может превысить 9 Гр в минуту. Однако клиническая картина развившегося острого МЛП (ощущение боли и жжения во время процедуры, отсутствие латентного периода) позволяет говорить о том, что доза воздействия составила 110–120 Гр. Предположительно такая доза могла быть получена в случае прохождения параллельного пучка моноэнергетических (15 МэВ) электронов вне фильтров-мишеней (И.А. Гусев). На основании расчета с учетом различий поглощения электронов костной и мышечной тканями организма сердце пациентки подверглось крайне неравномерному облучению по касательной с двух полей, и суммарная доза воздействия на неэкранированные участки сердца достигла 50–70 Гр.

27.02.96 больная была госпитализирована в стационар, на 5-е сутки переведена в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. На 11-е сутки было отмечено нарастание отека молочной железы. На 14-е сутки — появление эрозивных поверхностей в подмышечной области слева, в области рукоятки грудины. К 20-м суткам значительно увеличившееся количество жидкости в левой плевральной полости стало сдавливать левое легкое. На 25-е сутки отмечено формирование зоны первичного некроза в верхне-медиальной области левой молочной железы. На 35 сутки наблюдалось формирование трех зон в очаге поражения: в центре — сухой первичный некроз черно-бурой окраски, латеральнее — острая лучевая язва, покрытая массивным слоем фибрина, по периферии — признаки эпителизации (рис. 1).

Больная была консультирована в НЦХ РАМН, где впоследствии проведены многочисленные пластические операции с применением микрохирургической техники после некрэктомии мягких тканей, пораженных фрагментов грудины и ребер (рис. 2).



Рис. 1. Формирование некроза в левой половине грудной клетки



Рис. 2. Внешний вид больной после многоэтапных пластических операций

всего, как результат повышения проницаемости структур альвеолярно-капиллярной мембраны, инициированной как действием провоспалительных агентов, так и остаточными явлениями частичного ее повреждения вследствие перерастяжения альвеол во время приступа.

Заключение

Таким образом, к скинтиграфическим признакам нарушения легочной микроциркуляции и вентиляции у больных бронхиальной астмой относятся:

- увеличение U/L-градиента перфузии,
- снижение U/L-градиента вентиляции,
- двустороннее повышение альвелярно-капиллярной проницаемости к 30-й мин исследования.

Выявленные изменения показателей вентиляционно-перфузионной пульмоноскинтиграфии могут быть использованы в качестве дополнительных критериев в диагностике указанного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Респираторная медицина. Т. 1. Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008, 224 с.
3. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. // Consilium medicum, 2010, Экстравыпуск, С. 11–16.

4. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 336 с.
5. Капишников А.В., Королюк И.П. Клиническое значение оценки проницаемости легочного эпителия методом аэрозольной ингаляционной скинтиграфии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1999, 44, №2, С. 67–73.
6. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. — Томск: STT, 2004, С. 138–157.
7. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. и соавт. Скитиграфическая характеристика нарушений легочной вентиляции и перфузии у пациентов внебольничными пневмониями. // Сибирский мед. ж., 2008, № 1, № 2, С. 11–15.
8. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. и соавт. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком. // Пульмонология, 2011, №4, С. 60–64.
9. Способ дифференциальной диагностики острых инфекционных заболеваний легких и тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии: пат. 2310385 Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В. и соавт. Заявл. 30.12.05 ; опубл. 20.11.07, Бюл. № 32.

Поступила: 12.04.2012
Принята к публикации: 20.06.2012

Полученные данные подвергали статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. Количественные показатели представляли в виде $X \pm m$. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни (или W-критерия Вилкоксона в случае зависимых совокупностей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавали величиной 0,05.

Результаты и обсуждение

Накопление РФП в правом и левом легком у лиц контрольной группы было неодинаковым как при вентиляционном, так и при перфузионном исследовании, распределяясь между правым и левым легким как $52,7 \pm 3,1 \%$ и $47,3 \pm 2,3 \%$, соответственно. Вентиляционно-перфузионное соотношение для каждого легкого не превышало $1,0 (0,98 \pm 0,03)$, что соответствовало норме. Интенсивность включения РФП при этом увеличивалась от верхних легочных отделов к нижним, вследствие чего апикально-базальный градиент как вентиляции, так и перфузии не превышал 1,0 и составил в среднем $0,66 \pm 0,04$ и $0,68 \pm 0,03$ соответственно.

Проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны была равномерной в обоих легких и на 10-й мин исследования составила $10,60 \pm 2,90 \%$, а на 30-й мин — $21,30 \pm 4,30 \%$.

Как следует из табл. 1, у больных БА имела место гиповентиляция верхних отелов легких при одновременном усилении перфузии в указанных зонах, что

Таблица 1

Вентиляционно-перфузионное отношение и апикально-базальные градиенты перфузии и вентиляции у пациентов бронхиальной астмой (X ± m)

Показатели для правого (ПЛ) и левого легких (ЛЛ)		Пациенты БА (n = 20)	Контрольная группа (n = 10)*	p
V/Q	ПЛ	0,99 ± 0,06	0,98 ± 0,03	0,72
	ЛЛ	1,10 ± 0,12	0,98 ± 0,03	0,62
U/L-Q	ПЛ	0,82 ± 0,16	0,68 ± 0,03	0,02
	ЛЛ	1,10 ± 0,26	0,68 ± 0,03	0,004
U/L-V	ПЛ	0,57 ± 0,12	0,66 ± 0,04	0,03
	ЛЛ	0,48 ± 0,33	0,66 ± 0,04	0,04

Примечание: * здесь и в таблице 2 — для контрольной группы значения показателей представлены по обоим легким в целом; p — достигнутый уровень значимости различий

подтверждало и статистически значимое снижение U/L-градиента вентиляции в сочетании с повышением градиента перфузии. При этом вентиляционно-перфузионное соотношение как в правом, так и в левом легком достоверно не отличалось от аналогичных значений лиц контрольной группы (табл. 1), что свидетельствовало о согласованности основных легочных функций — вентиляции и перфузии — у больных БА в стадии ремиссии.

Подобная функциональная согласованность у данной категории пациентов обусловлена, по-видимому, компенсаторной вазодилатацией верхнедолевых сосудов малого круга кровообращения в ответ на снижение вентиляции в данных отделах, а также компенсаторной гипервентиляцией нижних отделов легких.

Результаты определения АКП у больных БА представлены в табл. 2, из которой следует, что альвеолярный клиренс ^{99m}Tc-пентатеха в обоих легких на 10-й мин исследования не отличался от такового у лиц контрольной группы. Состояние АКП у пациентов БА на 30-й мин исследования оказалось достоверно повышенным по сравнению с контрольными значениями.

Как известно, ключевым звеном в патогенезе БА является повышенная реактивность бронхиального дерева, обусловленная действием медиаторов воспаления и нарушением вегетативной регуляции тонуса гладких мышц, что приводит к периодически возникающей обратимой обструкции бронхов. Это приводит к повышению сопротивления дыхательных путей, перерастяжению легких, очаговой гиповентиляции и, как следствие, развитию гипоксемии. В свете сказанного ускорение альвеолярно-капиллярного клиренса радиоаэрозоля можно расценивать, скорее

Таблица 2

Альвеолярно-капиллярная проницаемость у пациентов бронхиальной астмой (X ± m)

Показатели для правого (ПЛ) и левого легких (ЛЛ)		Пациенты БА (n = 20)	Контрольная группа (n = 10)	p
АКП, % (10 мин)	ПЛ	10,19 ± 3,70	10,60 ± 2,90	0,32
	ЛЛ	9,68 ± 1,19	10,60 ± 2,90	0,09
АКП, % (30 мин)	ПЛ	27,21 ± 4,22	21,30 ± 4,30	0,001
	ЛЛ	27,87 ± 3,61	21,30 ± 4,30	0,002

Через 2,5 года после облучения у больной диагностирована стенокардия, заподозрено развитие констриктивного перикардита без признаков тампонады сердца. При компьютерной томографии выявлены признаки пневмосклероза, пневмофиброза передне-медиальных отделов левого легкого, фиброза клетчатки средостения.

Через 4 года после облучения по данным сцинтиграфии миокарда обнаружены признаки снижения кровоснабжения миокарда в бассейне левой передней нисходящей артерии, ишемии и дистрофии миокарда межжелудочковой перегородки при сохранной сократительной функции миокарда.

Проводилась плановая коронаролитическая, гипотензивная терапия. Через 5 лет после облучения по данным эхокардиографии было обнаружено формирование стеноза аортального клапана.

В настоящее время состояние больной остается удовлетворительным. Она является инвалидом второй группы. Отмечаются явления пневмофиброза, констриктивного перикардита. Последнее оперативное вмешательство — по поводу поздней лучевой язвы в левой подмышечной области. Больная остается под динамическим наблюдением в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Развитие МЛП у больных возможно также и при проведении лучевой терапии вследствие нарушения персоналом техники безопасности.

Клиническое наблюдение № 2. В 2001 г. в Нижегородской областной больнице при проведении терапии лучами Букки на рентгенотерапевтическом аппарате РУМ-7 при отсутствии защитного алюминиевого фильтра переоблучению подверглись 9 женщин с посттравматическими и послеоперационными рубцами на лице, верхних веках и других частях тела. Доза на одно поле за один сеанс составляла 98–110 рад. Число сеансов на одно поле — 4, пауза между сеансами — 3 дня. За один сеанс облучалось от 1 до 5 полей. Терапию лучами Букки (мягкое рентгеновское излучение с длиной волны 0,1–0,25 нм) используют в косметологии с целью уменьшения клинических проявлений



Рис. 3. МЛП 2–3 степени области подбородка



Рис. 4. МЛП 2–3 степени области век



Рис. 5. МЛП 2–3 степени области лица

посттравматических и послеоперационных рубцов. При отсутствии защитного фильтра у женщин развились МЛП 2–3 степени тяжести (рис. 3–5). У нескольких из них потребовались повторные пластические операции.

В связи с широким внедрением в кардиологическую практику интервенционных диагностических и хирургических методов, выполняемых под рентгеновским контролем, в последние десятилетия в литературе накапливаются сведения об осложняющих их проведение МЛП [3–11]. По данным Bogaert E. et al. [12] в 3 % случаев инвазивных кардиологических вмешательств максимальная доза на кожу превышает 2 Гр, что создает условия для развития МЛП. Mettler F.A. Jr. et al. [13] предполагают, что в редких случаях доза радиационного воздействия на кожу может превышать 60 Гр. Явления хронического дерматита, проявляющегося атрофией кожи, изменениями пигментации и появлением телеангиоэктазий, наблюдаются при повторных процедурах у одного больного [14–17]. Наиболее частыми причинами острых поражений являются превышение регламентированной длительности процедуры, а также избыточная масса тела больного, приводящая к необходимости увеличения напряжения на трубке и приближению поверхности тела к источнику излучения [1]. Предполагается, что сокращение времени процедуры за счет совершенствования врачебной техники, использования не постоянной, а импульсной рентгеноскопии, применения дополнительных защитных фильтров и изменения локализации фокуса рентгеновского пучка могут значительно уменьшить частоту этих осложнений [18]. В архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна сохранены сведения о 2 наблюдавшихся больных с острыми МЛП, развившимися при проведении кардиохирургических процедур. Приводим одно из них.

Клиническое наблюдение № 3. Больной Н., 61 год, поступил для лечения по поводу последствий острого МЛП тканей спины в проекции 3, 4 грудных позвонков тяжелой степени (лучевой фиброз, поздняя лучевая язва).

Из анамнеза известно, что в течение 30 лет больного беспокоили боли в области сердца при незначительных нагрузках и в покое. В январе 1996 г. перенес аортокоронарное шунтирование в связи с сильной стенокардией. В августе 2000 г. перенес острый инфаркт миокарда. В июне 2006 г. проведена ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Длительность последней процедуры, проводимой под рентгеновским контролем, составила 3,5 часа. Обе операции выполнены в военном госпитале. Через 2 дня после последней операции появился зуд кожи в межлопаточной области. Через 9 месяцев — язва в межлопаточной области.

Во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины МЧС (Санкт-Петербург) был установлен диагноз поздней лучевой язвы. Консервативное лечение и аутодермопластика свободным лоскутом были неэффективны.

При поступлении в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна у больного в проекции 3–4 грудных позвонков имелась лучевая язва размерами $5 \times 6,5 \times 2,5$ см с подрытыми краями, дно раны было покрыто плотным слоем фибрина, умеренно болезненно. Язва расположена в зоне выраженного фиброза окружающих тканей (диаметр около 20 см). Кожа в этой зоне спаяна с подлежащими тканями, не собиралась в складку, гиперпигментирована. Интенсивность гиперпигментации уменьшалась к периферии. В ране — скудное отделяемое (рис. 6). В посевах из раны — синегнойная палочка.

При компьютерной томографии выявлен умеренный остеопороз 3–4-го грудных позвонков.

При цитогенетическом исследовании культуры лимфоцитов периферической крови через 1,5 года



Рис. 6. Поздняя лучевая язва спины до лечения

после облучения и при пересчете на облученный участок тела доза воздействия составила 2,7 Гр, однако эта величина, очевидно, занижена, т.к. не учитывались лимфоциты, погибающие от прямого действия больших доз радиации (более 15–20 Гр). Учитывая клинические проявления МЛП и результаты анализа ситуации технического проведения ангиопластики, был сделан вывод, что локальная доза воздействия могла достигать 25–30 Гр.

В связи с тем, что при решении вопроса об оперативном лечении консилиум признал риск анестезиологического пособия при длительной микрохирургической операции чрезмерно высоким вследствие отягощенного соматического статуса больного, методом выбора явилось закрытие язвенного дефекта при помощи пересадки культуры аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и фибробластов кожи [19]. После проведения процедуры резко увеличилось количество грануляций, активизировалась краевая эпителизация, постепенно уменьшалась глубина язвы. Учитывая значительное улучшение состояния язвенного дефекта, для ускорения заживления больному проведена аутодермопластика марочным методом с ярким положительным эффектом и полной эпителизацией раневой поверхности (рис. 7). При наблюдении более трех лет поздняя лучевая язва не рецидивирует.

При проведении плановой лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний кожи, локализующихся на нижних конечностях, при наличии серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, варикозная болезнь и др.) у пожилых людей в отдаленном периоде также возможно развитие позд-



Рис. 7. Состояние кожи больного через 1 год после курса клеточной терапии

ды позволяют документально зарегистрировать у пациента наличие обструкции и в дальнейшем следить за состоянием бронхиальной проходимости и ее изменчивостью. Однако снижение объема форсированного выдоха за 1 с может быть обусловлено и внелегочными причинами: изменениями нервной и мышечно-скелетной систем, кожи и подкожных тканей, вдыхаемого газа и др., что снижает специфичность получаемых результатов исследования [4].

Есть основания считать, что информативность диагностики патологии легких может быть существенно повышена при использовании вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии с определением вентиляционно-перфузионного соответствия и альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) [5, 6]. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно необходимости проведения радионуклидных исследований легких больным с БА, не выработаны единые методические приемы их проведения, не определены наиболее значимые сцинтиграфические показатели, адекватно отражающие функциональные и органические изменения легочной паренхимы.

Цель исследования: выявить характерные сцинтиграфические признаки вентиляционно-перфузионных нарушений у больных бронхиальной астмой.

Материал и методы

В исследование включены 20 пациентов с верифицированным диагнозом БА в фазе ремиссии (средний возраст $36,4 \pm 4,3$ года). Контрольную группу составили 10 некурящих здоровых добровольцев (средний возраст $18,7 \pm 0,4$ года). Выбор контрольной группы был обусловлен, во-первых, тем, что на один из сцинтиграфических показателей — АКП — оказывает существенное влияние курение [5], и, во-вторых, отсутствием этой вредной привычки у обследованных нами пациентов.

Всем обследованным лицам была проведена вентиляционно-перфузионная пульмоносцинтиграфия. Первоначально проводили вентиляционную сцинтиграфию легких, затем — перфузионную.

В качестве радиофармпрепарата (РФП) для перфузионной сцинтиграфии легких использовали макроагрегат альбумина человеческой сыворотки крови, меченный технецием-99m — ^{99m}Tc -макротех («Диамед», Россия). Регистрацию статических изображений проводили в четырех стандартных проекциях (до набора 300 тыс. импульсов на каждую позицию) в положении пациента сидя через 5 мин после инъекции препарата. По данным перфузионной сцинтиграфии легких определяли форму и размеры последних, равномерность распределения РФП, процент

аккумуляции препарата каждым легким в отдельности.

Вентиляционную сцинтиграфию легких проводили непосредственно после ингаляции аэрозоля, приготовленного из диэтилентриаминпентаацетата (ДТПА), меченного технецием-99m — ^{99m}Tc -пента-тех («Диамед», Россия). Для приготовления радиоактивного аэрозоля в специальную емкость небулайзера помещали указанный РФП (в объеме 3 мл с удельной активностью 74–111 МБк/мл (555–740 МБк в 3 мл). Продолжительность ингаляции составляла не более 5–7 мин при обычном для пациента ритме и глубине дыхания и подаче ингалируемой смеси под давлением 0,5–0,7 МПа. Регистрацию сцинтиграфических изображений проводили в задне-прямой (POST) — первая минута после ингаляции, затем — передне-прямой (ANT) и боковых проекциях (LL 90°, RL 90°). Через 10 и 30 мин после ингаляции РФП пациенту повторно проводили статическую сцинтиграфию легких лишь в задне-прямой проекции. Время экспозиции на каждую позицию составляло 2 мин.

Сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере «Omega-500» (Technicare, США—Германия). Регистрацию изображений проводили в матрицу 128×128 специализированного компьютера. Обработку полученных сцинтиграмм осуществляли при помощи пакета прикладных программ SCINTI (НПО «Гелмос», Россия).

После завершения записи проводили качественный анализ полученных сцинтиграфических изображений на предмет выявления вентиляционных нарушений накопления РФП, после чего выполняли математический анализ ингаляционных сцинтиграмм легких для расчета процента аккумуляции препарата каждым легким в отдельности. Оценку АКП проводили по разработанной нами методике [7–9].

Для определения выраженности нарушений перераспределения РФП в легких определяли соотношение радиоактивности в верхних и нижних отделах легких, так называемый апикально-базальный градиент перфузии (U/L_0) и апикально-базальный градиент вентиляции (U/L_v).

Определение вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q) производили путем деления процента аккумуляции ингалированного радиоаэрозоля каждым легким в отдельности на аналогичный показатель перфузируемого РФП.

Радионуклидные исследования были согласованы с этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН, а у больных и волонтеров получено информированное согласие.

Ю.Б. Лишманов¹, Н.Г. Кривоногов¹, Т.С. Агеева², К.В. Завадовский¹,
А.В. Дубоделова²

СЦИНТИГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Yu.B. Lishmanov¹, N.G. Krivonogov¹, T.S. Ageeva², K.V. Zavadovskiy¹,
A.V. Dubodelova²

Scintigraphic Peculiarities of Lung Affection in Case of Bronchial Asthma

РЕФЕРАТ

Цель: Определение характерных скинтиграфических признаков вентиляционно-перфузионных нарушений у больных бронхиальной астмой.

Материал и методы: В исследование включены 20 пациентов с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы в фазе ремиссии, 10 некурящих здоровых добровольцев. Всем обследованным проводилась вентиляционно-перфузионная пульмоно-скинтиграфия.

Результаты: У больных бронхиальной астмой обнаружено достоверное двустороннее увеличение апикально-базального градиента перфузии, снижение апикально-базального градиента вентиляции и повышение альвеолярно-капиллярной проницаемости к 30-й мин исследования, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что скинтиграфическая оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости легких, а также определение апикально-базальных градиентов вентиляции и перфузии могут быть использованы в качестве дополнительных критериев диагностики бронхиальной астмы на ранних этапах ее развития.

Ключевые слова: вентиляционно-перфузионная пульмоно-скинтиграфия, бронхиальная астма, апикально-базальные градиенты вентиляции и перфузии, альвеолярно-капиллярная проницаемость

ABSTRACT

Purpose: To determine typical scintigraphic signs of ventilation-perfusion disorders for bronchial asthma.

Material and methods: 20 patients with the verified diagnosis of bronchial asthma at the stage of remission and 10 healthy non-smoking volunteers took part in the study. All the examined subjects underwent ventilation-perfusion lung scintigraphy.

Results: Bronchial asthma patients have positive bilateral increase of the apical-basal gradient of perfusion, reduction of the apical-basal gradient of ventilation and acceleration of alveolar-capillary permeability during the 30th minute of the study as compared to the analogues rates of healthy individuals.

Conclusion: The data received testify to the fact that the scintigraphic assessment of alveolar-capillary permeability of lungs as well as the evaluation of apical-basal gradients of ventilation and perfusion can be used as additional criteria to diagnose bronchial asthma at early stages.

Key words: ventilation-perfusion lung scintigraphy, bronchial asthma, apical-basal gradient of perfusion and ventilation, alveolar-capillary permeability

Введение

Уровень распространенности бронхиальной астмы (БА) в разных странах, по данным ВОЗ, составляет до 10 % и более [1, 2]. По экспертной оценке академика А.Г. Чучалина, основанной на сопоставлении результатов эпидемиологических исследований и данных медицинской статистики по обращаемости, в России БА встречается менее чем у 1 % населения, но по данным популяционных исследований — у 7–11 % [3]. При этом в структуре заболевания, зарегистрированной по обращаемости, преобладают формы среднетяжелого течения, тогда как по данным популяционных исследований, напротив, до 75 % всех случаев составляет БА легкого течения. Приведенные данные свидетельствуют, во-первых, о

недооценке значимости легких форм БА самими больными и, во-вторых, о гиподиагностике данного заболевания при обращении пациента в лечебные учреждения. Вместе с тем, сложившаяся ситуация предопределяет несвоевременность начатого лечения БА и, как следствие, ухудшение качества жизни и прогноза течения заболевания.

Основным функциональным синдромом БА является нарушение бронхиальной проходимости, которое выявляется при исследовании функции внешнего дыхания. общепринятыми методами регистрации бронхиальной обструкции являются спирометрия и пневмотахометрия, проведенные во время форсированного экспираторного маневра. Обладая высокой степенью воспроизводимости, такие подхо-



Рис. 8. Поздняя лучевая язва вследствие гамма-терапии



Рис. 9. Состояние лучевой язвы через год после введения мезенхимальных стволовых клеток

них лучевых язв, как правило, инфицированных и резистентных к проводимой консервативной терапии [8]. Приводим одно клиническое наблюдение из трех, имеющихся в архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Клиническое наблюдение № 4. Больная М., 74 года, ранее подверглась лучевой терапии по поводу базально-клеточного рака правой голени (суммарная доза облучения неизвестна). Соматический статус больной был отягощен сахарным диабетом и варикозной болезнью нижних конечностей. Спустя несколько месяцев после окончания лечения образовалась поздняя лучевая язва на внешней стороне голени, размером 3,5×2,5 см (часть дна язвы была представлена сухожилием, субстрат для формирования грануляционной ткани отсутствовал), резистентная к проводимой консервативной терапии (рис. 8). В связи с наличием противопоказаний для проведения хирургического лечения, было принято решение о проведении терапии мезенхимальными стволовыми клетками [19].

Полная эпителизация язвенной поверхности была достигнута через 12 месяцев после начала лечения (рис. 9).

Знание о возможности развития подобных осложнений медицинского облучения необходимо для врачей общей практики, на прием к которым могут обратиться больные с МЛП. Эти сведения помогут поставить правильный диагноз, подтвердить его и направить пациента для лечения в специализированное учреждение.

Выводы

1. Проведение лучевых диагностических и терапевтических процедур в редких случаях может осложняться развитием МЛП.
2. Причинами развития лучевых поражений могут быть: неоптимальное планирование лечения, техническая поломка оборудования, нарушение персоналом техники безопасности для пациента при проведении процедур, тяжелая соматическая отягощенность больного, приводящая к ухудшению трофики в облучаемых тканях.
3. Введение в кардиологическую практику диагностических и лечебных процедур, выполняемых под рентгеновским контролем, приблизительно в 3 % случаев может приводить к развитию острых МЛП. При повторных вмешательствах возможно развитие признаков хронического радиодерматита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chida K., Saito H., Otani H. et al. Relationship between fluoroscopic time, dose—area product, body weight, and maximum radiation skin dose in cardiac interventional procedures. // Amer. J. Roentgenol., 2006, **186**, No. 3, P. 774–778.
2. Slovut D. Cutaneous radiation injury after complex coronary intervention. // JACC Cardiovasc. Interv., 2009, **2**, No. 7, P. 701–702.
3. Mettler F.A., Jr., Ortiz-Lopez P. Accidents in radiation therapy. // In “Medical Management of Radiation Accidents”. Ed. by I.A. Gusev, A.K. Guskova, F.A. Mettler. — CRC Press, 2001, P. 291–297.

¹ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск

¹ Institute of Cardiology of Tomsk Research Center of the RAMS, Russia. E-mail: anna.dubodelova@mail.ru

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

4. *Sharp Ch.* Medical accidents with local injury from use of medical fluoroscopy. // In "Medical Management of Radiation Accidents". Ed. by *I.A. Gusev, A.K. Guskova, F.A. Mettler*. — CRC Press, 2001, P. 313–318.
5. *Tanaka J.* The potential patient skin injuries from radiologically guided interventional procedure: the present condition and recommendable measure. // *Igaku Butsuri*, 2002, **22**, No. 2, P. 98–104.
6. *Kato M., Chida R., Sato T. et al.* Patient skin injury in cardiac intervention procedures. // *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*, 2010, **66**, No. 6, P. 688–689.
7. *Aerts A., Decraene T., van den Oord J.J. et al.* Chronic radiodermatitis following percutaneous coronary interventions: a report of two cases. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2003, **17**, No. 3, P. 340–343.
8. *Banaag L.O., Carter M.J.* Radionecrosis induced by cardiac imaging procedures: a case study of a 66-year-old diabetic male with comorbidities. // *J. Invasive Cardiol.*, 2008, **20**, No. 8, P. 233–236.
9. *Valentin J.* Avoidance of Radiation Injuries from Medical Interventional procedures. // *Ann. ICRP*, 2000, **30**, No. 2, P. 7–67.
10. *Vlietstra R.E., Wagner L.K., Koenig T., Mettler F.* Radiation burns as a severe complication of fluoroscopically guided cardiological interventions. // *J. Interv. Cardiol.*, 2004, **17**, No. 3, P. 131–142.
11. *Wong L., Rehm J.* Radiation injury from a fluoroscopic procedure. // *N. Engl. J. Med.*, 2004, **350**, No. 25, P. 23–32.
12. *Bogaert E., Bacher K., Lemmens K. et al.* A large-scale multicentre study of patient skin doses in interventional cardiology: dose–area product action levels and dose reference levels. // *Brit. J. Radiol.*, 2009, **82**, No. 976, P. 303–312.
13. *Mettler F.A. Jr., Koenig T.R., Wagner L.K., Kelsey C.A.* Radiation injuries after fluoroscopic procedures. // *Semin. Ultrasound, CT, MR*, 2002, **23**, No. 5, P. 428–442.
14. *Granel F., Barbaud A., Gillet-Terver M.N. et al.* Chronic radiodermatitis after interventional cardiac catheterization. Four cases. // *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1998, **125**, No. 6–7, P. 405–407.
15. *Vano E., Goicolea J., Galvan C. et al.* Skin radiation injuries in patients following repeated coronary angioplasty procedures. // *Brit. J. Radiol.*, 2001, **74**, No. 887, P. 1023–1031.
16. *Kawakami T., Saito R., Miyazaki S.* Chronic radiodermatitis following repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty. // *Brit. J. Dermatol.*, 1999, **141**, No. 1, P. 150–153.
17. *Sovik E., Klow N.E., Hellesnes J., Lykke J.* Radiation-induced skin injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Case report. // *Acta Radiol.*, 1996, **37**, No. 1, Pt. 1, P. 305–306.
18. *Monaco J.L., Bowen K., Tadros P.N., Witt P.D.* Iatrogenic deep muscolocutaneous radiation injury following percutaneous coronary intervention. // *J. Invasive Cardiol.*, 2003, **15**, No. 8, P. 451–453.
19. *Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б. и соавт.* Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*, 2012, VII, № 2, С. 97–102.

Поступила: 20.03.2012.

Принята к публикации: 20.06.2012.

жение мышц по отношению к костным отломкам и деформированным стенкам орбиты в момент движения глазных яблок, определить места ущемления и/или фиксации мышц, а также определить ширину и высоту прямых мышц в фазы сокращения и расслабления.

3. Данные фМСКТ позволяют более точно определить механизм рестрикции и разработать оптимальную тактику лечения, уточнить показания и объем хирургического вмешательства при деформациях орбиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Федоров С.Н., Ярцева Н.С., Исманкулов А.О.* Глазные болезни. Учебник для студентов медицинских вузов. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: 2005, 440 с.
2. *Красильников Р.Г., Варуск С.В., Жупан Б.Б.* Возможности использования компьютерной и магнитно-резонансной томографий в диагностике повреждений орбит и глаза и их осложнений. // *Современные аспекты военной медицины*, 2007, № 12, С. 16–24.
3. *Александров Н. М., Аржанцев П. З.* Травмы челюстно-лицевой области. — М.: Издательство «Медицина», 1986, 448 с.
4. *Слободин К.Э.* Лучевая диагностика повреждений глаз. Руководство для врачей. — СПб.: Издательский дом «СПбМАПО», 2007, 144 с.
5. *Катаев М.Г., Еолчиан С.А., Тишкова А.П.* Диагностика и тактика лечения при переломах орбиты. // *Вестник офтальмологии*, 2006, № 6, С. 26–32.
6. *Kassem R.R.* Presumed scleral perforation during forced duction testing of the superior oblique muscle. // *J. AAPOS*, 2011, **15**, No. 3, P. 291–292.
7. *Бабий Я.С., Болгова И.М., Удовиченко В.В.* Лучевые методы диагностики при заболеваниях глаза и орбиты. // *Вестник российского научного центра рентгенодиагностики*, 2004, № 3, С. 13–15.
8. *Слободин К.Э.* Принципы, современные возможности и перспективы лучевой диагностики в офтальмологической практике. // *Вестник рентгенологии и радиологии*, 2001, № 1, С. 55–61.

9. *Бровкина А.Ф.* Болезни орбиты. Руководство для врачей. 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008, 256 с.

10. *Труфанов Г.Е., Бурлаченко Е.П.* Лучевая диагностика заболеваний глаза и глазницы. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009, 192 с.

11. *Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Мослехи Ш. и соавт.* Оценка корреляции данных КТ и УЗИ при исследовании толщины экстраокулярных мышц у больных отечным экзофтальмом. // *Клиническая офтальмология*, 2008, № 2, С. 61.

12. *Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С., Мослехи Ш.* Компьютерно-томографическая анатомия орбиты с позиции клинициста. // *Вестник офтальмологии*, 2008, **124**, № 1, С. 11–14.

13. *Ozgen A., Ariyurec M.* Normative measurements of orbital structures using CT. // *Amer. J. Roentgenol.*, 1998, **170**, No. 4, P. 1093–1096.

14. *Demer J.L., Miller J.M.* Magnetic resonance imaging of the functional anatomy of the superior oblique muscle. // *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 1995, **36**, No. 5, P. 209–213.

15. *Horton J.C., Tsai R.K., Truweit C.L., Hoyt W.F.* Magnetic resonance imaging of superior oblique muscle atrophy in acquired trochlear nerve palsy [letter]. // *Amer. J. Ophthalmol.*, 1990, **110**, P. 315–316.

16. *Koo E.Y., Miller J.M., Demer J.L.* MRI demonstrates normal contractility of superior rectus (SR) and inferior rectus (IR) in orbits with hypertropia. // *Ophthalmology*, 1993, **100**, P. 119.

17. *Furuta M.* Measurement of orbital volume by computed tomography: especially on the growth of the orbit. // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2001, **45**, No. 6, P. 600–606.

18. *Sukalaya Lerdlum, Piyaporn Boonsirikamchai, Ekapol Satsakol.* Normal measurements of extraocular muscles using computed tomography. // *J. Med. Assoc. Thai.*, 2007, **90**, No. 2, P. 307–312.

19. *Bron A.J., Tripathi R.C., Tripathi B.* Wolff's anatomy of the eye and orbit. 8th ed. — Chapman & Hall Medical, 1997, 736 pp.

Поступила: 12.04.2012

Принята к публикации: 20.06.2012

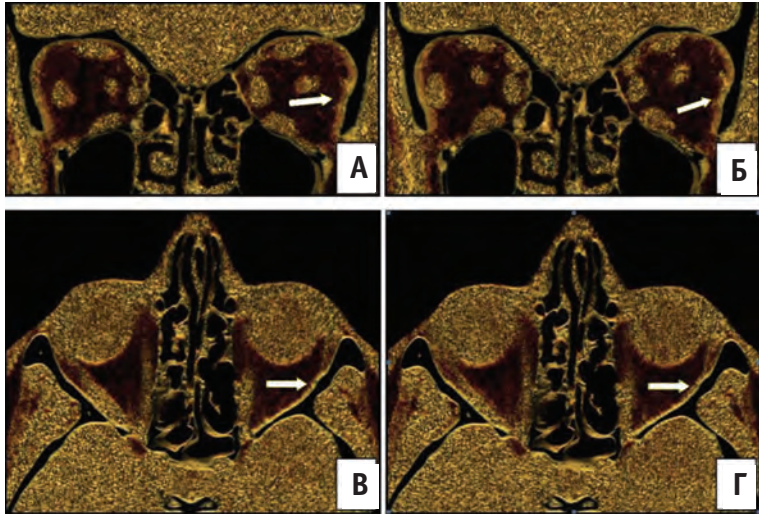


Рис. 4. фМСКТ орбит в корональной и аксиальной проекциях (представлена серия изображений в динамическом режиме). А, В — фаза расслабления и Б, Г — фаза сокращения наружной прямой мышцы. Перелом латеральной стенки левой орбиты. Ни в одну из фаз исследования не отмечается увеличения или уменьшения брюшка наружной прямой мышцы (стрелка) — паралич

фиксирована к склере. Напротив, у другого пациента, с жалобами на сильные боли при взгляде вверх и двоением был обнаружен костный отломок верхней стенки орбиты. Отломок острым концом вклинивался в мышцу, поднимающую верхнее веко и в верхнюю прямую мышцу. В данном случае функциональное исследование показало, что костный отломок неподвижен, а сократительная способность экстраокулярных мышц не изменена. Больной был консультирован нейрохирургом, от оперативного лечения было предложено воздержаться. Через 3 недели болевой синдром регрессировал, бинокулярное двоение уменьшилось, положение и подвижность век нормализовалась.

В десяти случаях по данным МСКТ были выявлены переломы стенок орбиты, при проведении фМСКТ изменений прямых мышц не отмечалось, что было подтверждено интраоперационно при пластике соответствующей стенки. В трех из этих наблюдений по результатам данных фМСКТ было решено не выполнять хирургическое вмешательство, а проводить консервативную терапию, что нашло подтверждение в последующем в клинической динамике, в виде регрессии предъявляемых жалоб.

Как следует из результатов фМСКТ, у некоторых пациентов было выявлено изменение размеров прямых мышц при попытке изменения направления взора, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о потенциале сократительной способности соответствующих мышц. Это было особенно ценно у пациентов с отсутствием убедительных признаков мышечной рестрикции, что обусловило сложность дифференциальной диагностики с паралитической патологией. Особую важность полученные данные имели в исследовании выраженности фиксации (а

также наличия фиксации) пораженной мышцы.

Проведено также сопоставление возможностей фМСКТ, УЗИ и офтальмологического обследования. В 30 случаях результаты трех диагностических методов были сопоставимы, в 15 — с помощью фМСКТ были получены более точные данные. В одном случае при повреждении верхней стенки орбиты при подозрении по данным УЗИ (в В-режиме) на разрыв верхней прямой мышцы, фМСКТ позволила визуализировать смещение мышцы, но целостность и сократительная способность которой не были нарушены, что нашло подтверждение в последующем в клинической динамике и позволило избежать хирургического вмешательства.

Анализ диагностической эффективности показал, что чувствительность, специфичность и точность разработанного нами метода фМСКТ в определении сократительной способности прямых мышц глаза, составляют 93,3, 98,6 и 95,4 % соответственно, что можно объяснить неточностями на этапе разработки протокола фМСКТ.

Выводы

1. МСКТ орбиты в стандартном режиме в аксиальной проекции с последующим получением МПР позволяет оценить все структуры глазницы: костные стенки, глазное яблоко, прямые мышцы глаза, зрительный нерв и ретробульбарную клетчатку глазницы.

2. ФМСКТ открывает принципиально новые перспективы неинвазивной визуальной диагностики при посттравматических глазодвигательных нарушениях. Получены данные, свидетельствующие о том, что фМСКТ позволяет не только детализировать характер повреждения и расположение внутриорбитальных окружающих структур, но и оценить поло-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

RADIATION THERAPY

Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, А.И. Карягина, А.И. Урбанский, Е.В. Тришкина

ЭЛЕКТРОННО-ФОТОННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

N.V. Ilyin, Yu.N. Vinogradova, A.I. Karyagina, A.I. Urbansky, E.V. Trishkina
Electron-Photon Therapy in Malignant Solid Tumors Treatment with Lesions of the Eye

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение эффективности лучевой терапии больных солидными злокачественными опухолями с поражением органа зрения путем оптимизации фракционирования и планирования при разных локализациях поражений.

Материал и методы: В исследование включены 36 пациентов с верифицированными солидными злокачественными опухолями с поражением органа зрения, из них 32 больных рецидивом после оперативного лечения и 4 больных с метастазами в орбиту. У 16 больных, кроме поражения век или орбиты, было вовлечение гайморовой пазухи, решетчатого лабиринта, лобной пазухи, кожи и мягких тканей лица. Все больные получали электронно-фотонную терапию (ЭФТ) в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период 1994–2011 гг., включающую облучение структур органа зрения и кроме того, у 16 больных соседние пораженные области. ЭФТ проводили на линейных ускорителях электронов SL 75-5 (Philips) 6 МэВ и Elekta Precise тормозным излучением 6 и 18 МВ или электронами от 4 до 18 МэВ в трех режимах фракционирования — обычном (ОФ, 18 больных), среднем (СФ, 9 больных) и мультифракционированием (МФ, 9 больных) до суммарных очаговых эквивалентных доз 55–70 Гр.

Результаты: После ЭФТ объективный ответ зафиксирован у 29 из 36 (80,6 %) больных, из них у 12 (33,3 %) — полный; стабилизация — у 11 (19,5 %) пациентов; прогрессирования на фоне лечения не было. При облучении только век, век и соседних структур у всех больных отмечены полная или частичная ремиссия. При ЭФТ орбиты, или орбиты и соседних структур ответ зафиксирован у 73,9 % больных ($p < 0,01$). Облучение больных в режимах СФ и МФ было более эффективным по сравнению с ОФ — 94,4 % и 66,7 % ремиссий соответственно, $p < 0,01$. При только местно-распространенных опухолях ответ на лечение был у всех больных, получавших ЭФТ в режимах СФ и МФ. При ЭФТ выявлены ранние лучевые реакции I–II степени у 83,7 % больных, тяжелых осложнений не было; частота реакций была выше при ОФ (94,4 % больных) и суммарно при ОФ и СФ (92,6 % пациентов), чем у больных, получавших облучение 2 раза в день — 66,7 % больных, $p < 0,05$. Сроки появления лучевых реакций не зависели от режима фракционирования. Из 36 больных у 31 пациента оценена острота зрения, которая после лучевой терапии не изменилась у 18 больных, улучшилась у 9 больных, ухудшилась у 4 пациентов в связи с возникшим ранним кератоконъюнктивитом; у них острота зрения восстановилась в дальнейшем после купирования лучевого осложнения. 3- и 5-летняя выживаемость после ЭФТ составила 85,9 % и 70,4 % соответственно.

Вывод: ЭФТ больных злокачественными опухолями с поражением органа зрения является важным, эффективным и часто единственно возможным методом лечения.

Ключевые слова: лучевая терапия, орган зрения, солидные опухоли

ABSTRACT

Purpose: To increase the radiation therapy efficacy in ophthalmological patients.

Material and methods: Investigation includes 36 patients with verified malignant solid tumors with lesions of the organ of sight — 32 patients with recurrence after operative treatment and 4 patients with metastases in the orbit. In 16 patients, besides the lesion of eyelids and orbit, an involvement of the maxillary sinus, ethmoidal labyrinth, frontal sinus, skin and soft tissues of face was revealed. All patients received electron-photon therapy (EFT) within period of 1994–2011, including irradiation of the structures of the organ of sight, and in 16 patients, in addition, neighboring injured areas. EFT was carried out at electron linear accelerators SL 75-5 (Philips) of 6 MeV and Elekta Precise by bremsstrahlung radiation of 6 and 18 MV or electrons of 4–18 MeV in 3 regimen of fractionation — conventional (CF, 18 patients), average (AF, 9 patients) and multi-fractionation (MF, 9 patients) to total focal equivalent doses of 55–70 Gy.

Results: After EFT, an objective response was recorded in 29 patients out of 36 (80.6 %), in 12 (33.3 %) out of them — complete response; stabilization was observed in 11 (19.5 %) patients without any progression at the background of the treatment. In case of the irradiation of eyelids or eyelids and neighbouring structures, the complete or partial remission was noted in all patients; in EFT of the orbit or orbit and neighbouring structures, the response was recorded in 73.9 % of patients ($p < 0.01$). Irradiation of patients in regimen AF and MF was more effective in comparison with CF — 94.4 % and 66.7 % remissions, correspondingly, $p < 0.01$; and only in locally spread tumors, the response to the treatment was observed in all patients received EFT in regimen AF and MF. EFT enables to reveal early radiation reactions of stages I–II in 83.7 % of patients; there were not severe complications; reactions rate was higher in CF (94.4 % of patients) and in total in CF and AF (92.6 % of patients) than that in patients irradiated twice a day — 66.7 % of patients, $p < 0.05$. Onset time of radiation reactions appearance did not depend on fractionation regimen. After EFT, overall 3–5-year survival was 85.9 % and 70.4 %, respectively.

Conclusion: EFT is the important and effective method of treatment in patients with malignant solid tumors with lesions of the organ of sight.

Key words: radiotherapy, organ of sight, solid tumors

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург. E-mail: ilyin_prof@mail.ru

Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: ilyin_prof@mail.ru

Введение

Опухоли глаза и его придатков составляют неоднородную группу как по локализации (орбита, веко, конъюнктива, слезная железа, сетчатка, сосудистая оболочка), так и по гистологической характеристике (карцинома, саркома, меланома, ретинобластома). Местно-распространенные злокачественные опухоли с распространением на орган зрения, часто поражают соседние анатомические структуры, важные в функциональном отношении. Хирургическое лечение в таких ситуациях не может носить радикальный характер и используется для выполнения диагностических и паллиативных задач. Больные карциномами, саркомами и меланомами органа зрения также редко являются объектами радикальной химиотерапии. Поэтому роль ЭФТ представляется важной, но недостаточно изученной.

Кроме местно-распространенных опухолей, поражающих орган зрения, отдельную группу составляют метастазы в орбиту солидных злокачественных опухолей. Источником метастазирования в орбиту может быть опухоль любой локализации и любого генеза [1]. Метастатическое поражение орбиты составляет около 3 % всех болезней орбиты и 10 % от всех орбитальных опухолей [2]. Местоположение метастазов в пределах орбиты вариабельно. Предполагают, что метастазы от различных первичных очагов имеют тенденцию к распространению в орбите преимущественно в пределах определённого вида тканей. В 15–52 % случаев признаки метастатического поражения орбиты предшествуют обнаружению первичной опухоли [3, 4]. В последние годы доказано, что радикальность хирургических методов лечения метастазов солидных опухолей в орбиту весьма относительная: переживают один год после операции только 89 % пациентов, 5 лет — 63 %, а 10 лет — 48 % больных [5]. Дистанционное лучевое лечение в виде ЭФТ используется как компонент комбинированного лечения злокачественных опухолей орбиты в виде предоперационного облучения, хотя более признанной комбинацией является операция с последующей послеоперационной лучевой терапией. При проведении лучевой терапии важно определить весь объём опухоли, а также исключить из зоны облучения критические органы (зрительные нервы, хиазму, сетчатку, слёзные железы, хрусталики) [6].

Цель исследования — повышение эффективности ЭФТ больных солидными злокачественными опухолями с поражением органа зрения путем оптимизации фракционирования и планирования при разных локализациях поражений.

В задачи исследования входили: оценка ранних лучевых реакций и непосредственного противоопухолевого эффекта у больных солидными злокачественными опухолями с поражением различных структур органа зрения при разных режимах фрак-

ционирования облучения; изучение лучевых реакций и непосредственного ответа у больных с метастазами опухолей в орбиту из других органов; выявление оптимальных направлений планирования при разных локализациях поражений.

Материал и методы

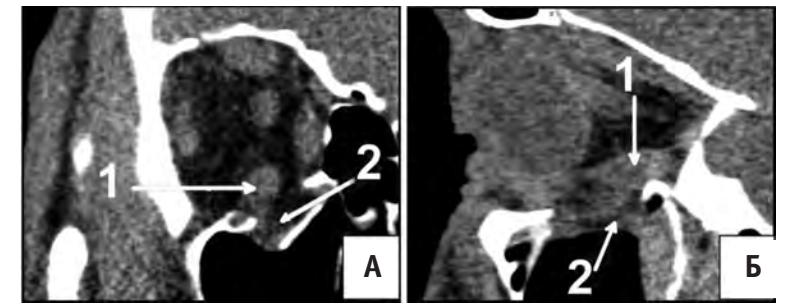
В исследование включены 36 пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными опухолями с поражением различных структур органа зрения: 32 больных местно-распространенными новообразованиями и 4 больных — с метастазами опухолей в орбиту из других органов. Общим признаком группы офтальмоонкологических больных было опухолевое поражение органа зрения, причем при местно-распространенных процессах новообразование могло первично поражать другие, расположенные рядом с органом зрения, анатомические структуры, а затем вовлекать какую-либо структуру глаза и наоборот, первичный очаг локализовался в органе зрения и затем распространялся на соседние ткани.

Возраст больных был от 24 лет до 81 года (в среднем — 59,5 лет). Мужчин — 16, женщин — 20 человек. Четыре пациента с метастазами в орбиту из других органов ранее получали соответствующее локализации первичное специальное лечение по поводу аденокарциномы бронха (двое больных), меланомы кожи и семиномы яичка (по одному больному), однако у двух пациентов раком бронха и меланомой кожи были еще метастатические очаги в кости. Из 32 больных с местно-распространенным процессом к моменту поступления в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) поражение только век наблюдали у четырех больных, только орбиты — у восьми больных, сочетанное их вовлечение — у четырех пациентов. У 16 больных, кроме поражения структур органа зрения — век(а) или орбиты, — было вовлечение рядом лежащих структур: гайморовой пазухи, решетчатого лабиринта, лобной пазухи, кожи и мягких тканей лица. Из них у пяти больных новообразование проросло из века, у двух — из орбиты, у девяти — в орбиту.

Все больные с 1994 г. по 2011 г. получали ЭФТ, включающую облучение структур органа зрения, и у 16 больных, кроме того, соседние пораженные анатомические образования.

Из 32 больных с местно-распространенными опухолями у 13 (40,6 %) пациентов после первичного оперативного лечения в виде резекции новообразования через 3–4 недели проводили лучевую терапию. У них исходно было изолированное поражение век (шесть больных), или орбиты (семь больных). У четырех из семи больных с поражением орбиты, кроме нее, были вовлечены и соседние структуры — решетчатый лабиринт, лобная пазуха. У остальных 19 из 32 (59,4 %) больных с местным распространением в орган зрения первичный очаг ранее локализовался в

Рис. 2. фМСКТ правой орбиты в коронарной (А) и сагиттальной проекциях (Б) (представлена серия изображений в динамическом режиме). А — фаза расслабления и Б — фаза сокращения нижней прямой мышцы. Вдавленный перелом нижней стенки правой орбиты. Нижняя прямая мышца (1) прилежит к месту перелома, средняя ее треть «прогибается» к месту перелома, отмечаются дополнительные тонкие тяжи к мышце (2)



ты тяжами (“спайками”). Рубцы оказывали влияние на подвижность нижней прямой мышцы, при этом ее сократительная способность сохранялась в полном объеме (рис. 2). Наличие рубцовых тяжей в 10 случаях деформации нижней стенки орбиты было подтверждено интраоперационно, при пластике соответствующей стенки. У шести пациентов с переломом внутренней стенки орбиты были выявлены сходные изменения. Они свидетельствовали о рубцовой фиксации внутренней прямой мышцы. В одном случае фМСКТ позволила выявить признаки формирования фиксирующих тяжей. В восьми случаях отметили наличие фиксации мышцы к месту перелома со снижением ее сократительной способности, приводящее к ограничению подвижности глазного яблока. При проведении тракционного теста также было выявлено ограничение пассивных движений. Интраоперационно было подтверждено наличие грубых рубцовых мягкотканых сращений прямых мышц с областью перелома, приводящих к ограничению сократительной способности. И только в шести случаях при фМСКТ признаков рестрикции мышцы нами не выявлено (рис. 3).

У трех пациентов на стороне деформации орбиты и невозможностью отведения глазного яблока кнаружи был отрицательный результат тракционного теста. Пассивная подвижность глаза в этих случаях

коррелировала с полным отсутствием функциональной активности наружной прямой мышцы при попытке пациентом сменить направление взора в виде отсутствия изменения высота и ширина наружной прямой мышцы в фазу сокращения и в фазу расслабления (рис. 4). Стоит отметить, что нами впервые получены фМСКТ-признаки паралича мышцы, что позволило провести дифференциальную диагностику и подтвердить диагноз.

У одного пациента со сходной клинической картиной и результатами тракционного теста при фМСКТ был диагностирован отрыв нижней прямой мышцы, а в трех случаях отмечалось ущемление прямой мышцы в переломе и снижение ее сократительной способности.

При фМСКТ в одном случае было выявлено инородное тело, в двух случаях — увеличение размеров брюшка мышцы, обусловленное наличием в нем костного отломка. ФМСКТ позволила оценить взаимоотношение инородного тела, мягкотканых структур орбиты и костных стенок при движении глазных яблок, что было очень важным в выборе тактики лечения. Так, в случае с металлической пулькой, последняя находилась под глазом, прилежа к нему в зоне экватора. С помощью фМСКТ удалось выявить, что пулька размером 4 мм смешалась вместе с глазом при изменении пациентом направления взора и была

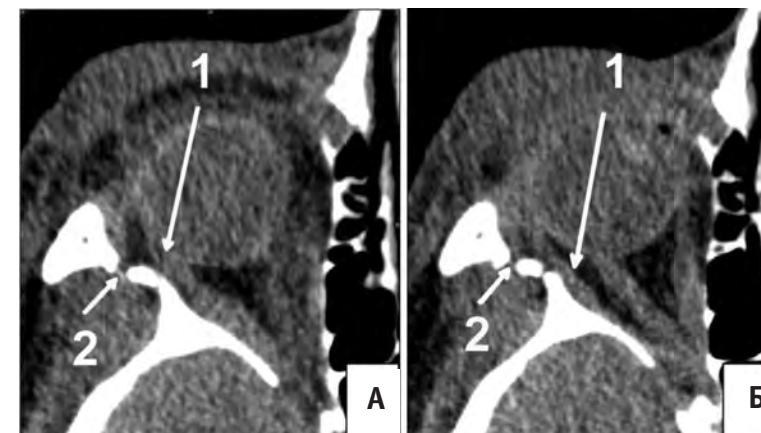


Рис. 3. фМСКТ правой орбиты в аксиальной проекции (представлена серия изображений в динамическом режиме). Перелом латеральной стенки. Наружная прямая мышца (1) прилежит к месту перелома латеральной стенки (2), без нарушения ее функции: А — фаза сокращения, Б — фаза расслабления

по программе мягкотканой реконструкции в динамическом режиме с одновременным движением глаз в определенной последовательности. Нами была разработана следующая методика проведения фМСКТ: пациент смотрел вверх, затем по команде исследователя переводил взор вниз, далее вправо и влево. Все перемещения взора занимали 4–8 с. Таким образом, каждое положение взора было зафиксировано в течение 1–2 с.

При фМСКТ оценивали расположение каждой прямой мышцы, однородность мышечной ткани, определяли ширину и высоту прямых мышц в фазы сокращения и расслабления. Также проводили оценку положения мышц по отношению к костным отломкам и деформированным стенкам в момент движения глазных яблок, определяли места ущемления и/или фиксации прямых мышц. Измерения размеров экстраокулярных мышц проводили на уровне задней трети брюшка мышцы согласно анатомическим данным [14]. Результаты исследования заносили в протокол.

Результаты и обсуждение

Нормальная МСКТ- и фМСКТ-анатомия глазницы и окружающих структур была изучена на основании исследований в первой группе из 20 добровольцев (40 орбит), у которых в анамнезе отсутствовали данные о повреждениях лица или офтальмологических операциях.

МСКТ в стандартном режиме с последующим получением мультипланарных и трехмерных реконструкций позволила оценить все анатомические структуры глазницы, в том числе: костную орбиту, глазное яблоко, экстраокулярные мышцы, зрительный нерв и ретробульбарную орбитальную клетчатку.

При проведении функциональной пробы оценивали расположение каждой прямой мышцы, однородность мышечной ткани, оценивали ширину и высоту прямых мышц в фазы сокращения и расслабления (рис. 1).

При исследовании 46 пациентов с травмой орбиты по данным МСКТ была детализирована топография орбитальных деформаций. Так, у 17 (38 %) пациентов из второй группы было выявлено повреждение нижней стенки орбиты, у 20 (44 %) — медиальной стенки, у девяти (20 %) — латеральной стенки, у девяти (20 %) — верхней стенки; у 25 (56 %) пациентов было повреждение двух или более костных стенок, у трех (6,7 %) пациентов переломов орбиты выявлено не было. Также МСКТ позволила выявить инородные тела орбиты — металлическая пуля (одно наблюдение) и костные отломки, распложенные в нижней прямой мышце (два наблюдения).

По данным фМСКТ была изучена сократительная способность прямых мышц глаза, в том числе по отношению к области перелома. При фМСКТ у 10 пациентов с ограничением подвижности глаза по вертикали удалось выявить фиксацию нижней прямой мышцы к месту перелома нижней стенки орби-

веке(ах), орбите, носоглотке, гайморовой пазухе, решетчатом лабиринте. После первичной терапии — оперативное лечение различного объема с или без химиотерапии, близкофокусная рентгенотерапия (у трех больных), проведенное ранее в разных клиниках до поступления в ЦНИРРИ (РНЦРХТ), у всех 19 больных возникли рецидивы с поражением различных структур органа зрения и, кроме того, у 12 пациентов — соседних анатомических образований. Таким образом, эту группу пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями, вовлекающими орган зрения и получавшими поэтому ЭФТ в нашем Центре, объединяло ранее проведенное оперативное, иногда повторное, и другое нерадикальное лечение, которое проводилось в сроки от 1 до 5 лет до поступления в ЦНИРРИ (РНЦРХТ).

Среднее время наблюдения всей группы больных от начала первичного лечения — $39,7 \pm 4,8$ мес; группы пациентов с местно-распространенными опухолями (32 больных) — $41,5 \pm 5,0$ мес. Средняя продолжительность наблюдения указанных групп больных, рассчитанная от начала лучевой терапии в нашей клинике по поводу последнего рецидива или метастаза — $23,4 \pm 4,1$ мес и $25,5 \pm 4,9$ мес соответственно.

Гистологическая характеристика солидных злокачественных новообразований, которые первично или вторично поражали различные структуры органа зрения, была очень разнообразной. Метастазы в орбиту выявлены у двух больных раком бронха (аденокарцинома и плоскоклеточный рак), у одного больного семиномой яичка и у одного больного — меланомой кожи. Как указывалось выше, из 32 офтальмоонкологических больных с местно-распространенными опухолями у 13 пациентов вовлекались веки и у 19 пациентов — орбита. При опухолях с поражением век в восьми случаях выявлен базально-клеточный рак, у трех больных — плоскоклеточный рак, аденокарцинома — у одного, хондросаркома — у одного больного. При вовлечении орбиты аденокистозный рак выявлен у четырех, плоскоклеточный рак — у двоих, меланома — у четырех пациентов, аденокарциномы различной степени дифференцировки — у двух больных, назофарингеальный рак — у трех больных, злокачественные сосудистые опухоли (фиброзная гистиоцитома и гемангиоперицитомы (по больному) и по одному больному — тератоидная медуллоэпителиома, остеосаркома. Таким образом, новообразования были представлены в основном умеренно- и низко-радиочувствительными опухолями.

ЭФТ проводили на линейных ускорителях электронов SL75-5 (Philips) и Elekta Precise тормозным излучением 6 МВ и электронами с энергией от 4 до 18 МэВ согласно конкретному расположению опухоли и критических тканей. При облучении орбиты использовали только тормозное излучение, век — электронное или тормозное излучение. Электронное из-

лучение применяли только у больных с местно-распространенными опухолями (14 пациентов). Тормозное излучение использовали у 22 больных.

Дозиметрическое планирование проводили на 2D компьютерной системе планирования облучения. Предлучевую подготовку перед электронным облучением проводили непосредственно на ЛУЭ Elekta Precise совместно со специалистами из отдела медицинской физики. Размер поля (PTV) выбирали в зависимости от размера опухоли (GTV), при этом отступ от края видимого образования был порядка 1 см. Облучение поверхностно расположенных структур глаза (конъюнктив, веки) осуществляли электронным пучком энергией 4–6 МэВ, при поражении орбиты применяли энергию электронов 10–18 МэВ. Лечение электронами проводили через одно переднее поле с защитой переднего отрезка глазного яблока свинцовым блоком (линзой), который вводили за веки после местной анестезии или устанавливали непосредственно на тубус ускорителя.

При поражении ретробульбарных структур использовали тормозное излучение с максимальной энергией 6 МэВ. Предлучевую подготовку начинали с изготовления схемы на уровне максимального размера опухоли в поперечном сечении на основании данных рентгеновской КТ орбит. После уточнения размеров образования (GTV) и необходимой области облучения (CTV) для каждого пациента индивидуально определяли объем облучения (PTV) так, чтобы минимизировать включение глазного яблока на стороне поражения в поле облучения и полностью исключить из радиационного поля противолежащий глаз. Локализацию центра облучения на коже пациента определяли на рентгеновском симуляторе Philips в режиме рентгеноскопии. Для увеличения очаговой дозы на поверхности в ряде случаев использовали болюс толщиной 5–15 мм, изготовленный из тканеэквивалентных материалов (парафин, пчелиный воск). Лучевую терапию проводили с обычным (ОФ, 18 больных), средним (СФ, 9 больных) и мультифракционированием (МФ, 1,2–1,5 Гр через 4 часа 2 раза в день, 9 больных) до суммарных очаговых доз, эквивалентных 55–70 Гр ОФ (средняя доза — 58,2 Гр). Лишь у больного с метастазом семиномы яичка в орбиту при облучении последней суммарная очаговая доза составила 40 Гр. В табл. 1 представлены режимы фракционирования у больных с различной локализацией опухолевого поражения при лучевой терапии. Из таблицы видно, что в целом 50 % больных получали облучение в режиме ОФ, а 50 % пациентов — в условиях повышения суточной дозы — в режимах СФ и МФ. Средняя суммарная очаговая доза существенно не отличалась при различных локализациях поражений и колебалась от $55,0 \pm 0,7$ Гр до $61,5 \pm 0,9$ Гр.

Результаты лечения оценивали согласно требованиям ВОЗ и RECIST-критериям [7, 8], степень выра-

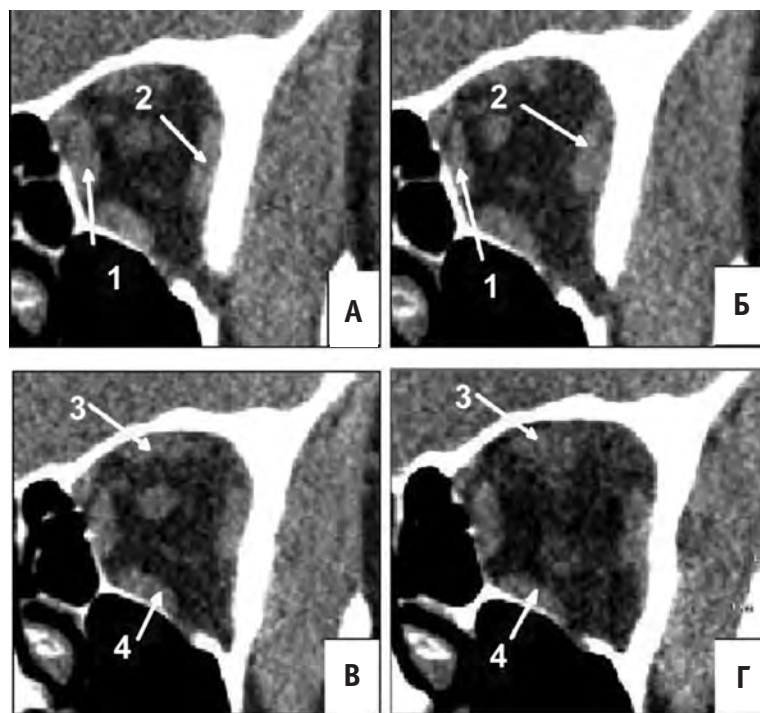


Рис. 1. фМСКТ левой орбиты в корональной проекции (представлена серия изображений в динамическом режиме). Неизмененное состояние. Внутренняя прямая мышца (1): сокращение — А, расслабление — Б. Наружная прямая мышца (2): сокращение — Б, расслабление — А. Верхняя прямая мышца (3): сокращение — Г, расслабление — В. Нижняя прямая мышца (4): сокращение — В, расслабление — Г

Таблица 1

Режимы фракционирования в процессе лучевой терапии офтальмоонкологических больных с различной локализацией опухолевого поражения

Локализация поражения	Фракционирование			Всего
	ОФ	СФ	МФ	
Только орбита	4	3	5	12
Орбита и другие структуры*	6	3	2	11
Только веки	2	1	1	4
Веки и другие структуры*	2	2	1	5
Веки и орбита	4	0	0	4
Всего	18	9	9	36

*Примечание: Под другими структурами имеется ввиду поражение соседних анатомических областей

женности лучевых реакций – согласно принятой классификации Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC) [9]. При статистической обработке материала применяли параметрические и непараметрические критерии.

Результаты и обсуждение

После лучевой терапии объективный ответ был зафиксирован у 29 из 36 (80,6 %) пациентов; из них у 12 (33,3 %) – полный местный ответ, 17 (47,2 %) – частичный местный ответ. Стабилизация была отмечена в 11 наблюдениях (19,5 %). Из четырех больных с метастазами опухолей в орбиту у двух пациентов раком легкого зафиксированы полный и частичный ответ при суммарной очаговой дозе у обоих 50 Гр в условиях ОФ и МФ (по 1,5 Гр 2 раза в день через 4 часа) соответственно. У больного меланомой кожи выявлена стабилизация опухоли в орбите при дозе 65 Гр (МФ), а у больного семиномой яичка был полный ответ при суммарной дозе 40 Гр (МФ, 1,2 Гр по 2 раза в день через 4 часа).

Из 32 больных местно-распространенными опухолями объективный ответ отмечен у 26 (81,3 %) больных, из них полный – у 10 (31,3 %) пациентов, частичный – у 16 (50 %) больных. Таким образом, нет различий в частоте и выраженности ответа на облучение при метастазах в орбиту и у больных местнораспространенными опухолями. При облучении 13 больных с вовлечением только век, век и соседних структур, век и орбиты у всех отмечены полная или частичная ремиссия. При лучевой терапии 23 пациентов с поражением орбиты, орбиты и соседних структур у 17 из них (73,9 %) зарегистрирован ответ на лечение ($p < 0,01$).

После проведения лучевой терапии в режиме ОФ у 12 из 18 (66,7 %) больных получены полная или ча-

стичная ремиссия, в режиме МФ – у 8 из 9 (88,9 %), в режиме СФ – у всех 9 пациентов. Последний режим облучения был по частоте ответа эффективнее ($p < 0,01$) по сравнению со стандартным режимом. Суммарно облучение с повышенной суточной дозой – режимы СФ и МФ – было более эффективным (ответ у 17 из 18 больных, 94,4 %), чем стандартный режим облучения касаются и отдельно группы 32 больных с местнораспространенными опухолями: ремиссия получена у всех 15 больных, получавших облучение в режиме СФ (9 больных) или МФ (6 пациентов), и только у 11 из 17 (64,7 %) больных, которым лучевую терапию проводили обычным фракционированием.

При лучевой терапии офтальмоонкологических больных не отмечено тяжелых лучевых осложнений. Ранние лучевые реакции определялись у 31 из 36 (83,7 %) больных только I (22 больных) и II степени (9 больных), и как правило, не требовали перерыва в лечении. Не было различий в частоте лучевых реакций при облучении век (9 из 13 поражений, 69,2 %) или орбит (22 из 27 поражений, 81,5 %, $p > 0,1$). Лучевые реакции проявлялись в виде эпидермита, отека мягких тканей, конъюнктивита, кератоконъюнктивита, мадароза. Из 31 больного с лучевыми реакциями у 20 пациентов они возникали при суммарной очаговой дозе после 30 Гр, а у 11 пациентов раньше – до достижения дозы 30 Гр. Частота лучевых реакций различалась при разных режимах фракционирования: при МФ они были у 6 из 9 (66,7 %) больных, а при обычном фракционировании – у 17 из 18 (94,4 %) пациентов, $p=0,03$. При СФ дозы лучевые реакции наблюдали у 8 из 9 (88,9 %). Суммарно в группах среднего и обычного фракционирования частота лучевых реакций была достоверно выше, чем таковые у больных, получавших облучение два раза в день: 25 из 27 (92,6 %) больных и 6 из 9 (66,7 %) больных, $p = 0,05$. При разных режимах фракционирования ранние лучевые реакции проявлялись до и после 30 Гр у одинакового количества пациентов – по 44,4 % и 55,6 % в каждой группе соответственно.

Острота зрения до и после лучевой терапии была прослежена у 31 из 36 пациентов местно-распространенными опухолями, у 5 пациентов на момент начала лучевой терапии был односторонний анофтальм. У 18 из 31 пациентов острота зрения не изменялась сразу после лучевой терапии и в последующем ($0,63 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,1$ до и после облучения соответственно), а ее улучшение наблюдали у 9 больных. В 4 случаях зрение ухудшалось сразу после облучения (с 0,5; 0,6; 0,7; 0,5 до 0,3; 0,1; 0,2 и 0,3 соответственно до и после лучевой терапии) в связи с возникшими ранними лучевыми реакциями в виде кератоконъюнктивита. Лучевые реакции купировали, и в последующие два года острота зрения восстанавливалась.

плоскостях, МРТ может показать состояние зрительного нерва, экстраокулярных мышц глаза, орбитальной клетчатки и глазного яблока, экстраорбитальное распространение процесса, наличие сосудистой патологии, отмечается и хорошая визуализация вершин орбит. Однако затруднительно оценивать состояние костных стенок глазницы, мелких костных отломков, выявлять свежие зоны кровоизлияния и участки обызвествления. Проведение исследования также противопоказано пациентам с подозрением на наличие металлических инородных тел [5, 11, 12, 13].

Доминирующее место в диагностике поврежденной орбиты занимает КТ. С помощью КТ возможна одновременная визуализация мягкотканых и костных структур орбиты. КТ может продемонстрировать состояние края орбиты, ее стенок, канала зрительного нерва, позволяет точно визуализировать локализацию инородных тел и участков обызвествления, а также определить степень подвижности заинтересованных структур [2, 5]. Возможно проведение биометрического исследования в интересующей плоскости, например, строго по поперечнику мышцы [12, 13].

Однако традиционные офтальмологические и рентгенологические методы обследования пациентов с травмой орбиты нередко оказываются недостаточно информативными для того, чтобы судить о сократительной способности прямых мышц глаза и о степени и характере структурных изменений [2, 7]. Внедрение новых высокоинформативных диагностических методик позволяет своевременно и точно диагностировать повреждения орбиты, существенно сократить время сканирования, а также полноценно осуществить реконструкцию орбиты. С целью повышения информативности состояния экстраокулярных мышц при травмах орбиты нами предложена методика функциональной мультисрезовой компьютерной томографии (фМСКТ) орбит.

Материал и методы

Было обследовано 66 пациентов. Из них женщин 40,9 %, мужчин 59,1 %. Средний возраст составил 38,6 лет. Всем пациентам было выполнено полное офтальмологическое обследование, УЗИ, МСКТ и фМСКТ глазниц. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из 20 пациентов (добровольцы) без выявленных патологических изменений при офтальмологическом обследовании, а также без эндокринных заболеваний в анамнезе, вторая группа состояла из 46 пациентов с клиническим диагнозом травмы орбиты.

При офтальмологическом исследовании у пациентов второй группы определяли дислокацию глаза (энофтальм, гипопфтальм), ограничение его подвиж-

ности на стороне перелома орбиты, бинокулярное двоение. В трех случаях повреждение глазницы было двусторонним, в остальных – односторонним.

Хирургическое лечение было проведено на 29 орбитах, что позволило сопоставить данные фМСКТ с оперативными находками. Из них были 24 реконструктивные операции на орбите. В качестве имплантируемых материалов использовали аллоплант для пластики орбиты, политетрафторэтилен, деминерализованный костный имплантат карботекстим-М. У одного пациента удалена металлическая пуля. В четырех случаях проведено интраорбитальное введение препаратов (инъекции ботулотоксина типа А от 10 до 15 ЕД).

Исследования проводили на спиральном мультисрезовом компьютерном томографе Toshiba «Aquilion ONE» по стандартной программе. Протокол исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1

Протокол исследования орбит

Параметры исследования	Метод	
	МСКТ	фМСКТ
Режим исследования	спиральный	динамический
Кол-во срезов	320	320
Толщина среза	0,5	0,5
Ширина детектора	16 см	16 см
Напряжение	120 кВ	80 кВ
Сила тока	125 мА	125 мА
Зона исследования	около 9 см	около 6 см
Время исследования	8 секунд	4–8 секунд
Алгоритм реконструкции	мягкотканый, костный	мягкотканый
Эффективная доза	3–3,5 мЗв	1,5–2 мЗв

Примечание: см – сантиметры, кВ – киловольты, мА – миллиамперы, мЗв – миллизиверты

Первую серию срезов проводили в спиральном режиме без наклона гантри в аксиальной проекции от уровня альвеолярных отростков верхней челюсти до теменных бугров без наклона или сгибания головы. Ход сканирования – к своду черепа. Затем, после получения изображений в аксиальной плоскости с толщиной среза 0,5 мм выполняли мультипланарную реконструкцию (МПР) в корональной проекции. Построение корональной проекции не зависело от особенностей положения тела пациента. Для более точной оценки структур плоскость МПР могли изменять до получения требуемого результата без дополнительной лучевой нагрузки.

После завершения МСКТ без перерыва проводили фМСКТ при той же укладке и том же положении

Введение

Орган зрения является одной из важнейших анализаторных систем человека, функционирование которой обеспечивает 90 % информации о внешнем мире. Относительная незащищенность глаз, сочетающаяся с необходимостью их постоянного функционирования во всех видах деятельности и отсутствия эффективных оптических средств, делают орган зрения чрезвычайно уязвимым. Травмы глаз в структуре патологии органа зрения составляют около 20 % с постоянной тенденцией к росту. В 50 % случаев повреждения являются причиной односторонней слепоты и около 20 % — двусторонней [1]. Повреждения органа зрения являются одной из основных причин слепоты и инвалидности самой трудоспособной части населения [2]. Очень часто они сочетаются с черепно-мозговой травмой и с травмой других областей тела, утяжеляя течение травматической болезни. Ранняя и адекватная оценка костных и мягкотканых структурных изменений позволяет уточнить диагноз и назначить лечебные мероприятия по сохранению зрительных функций.

При повреждении костей глазницы наблюдается экзофтальм — западение глазного яблока. Иногда, наоборот, ввиду наличия гематомы глазницы появляется экзофтальм — выпячивание глазного яблока. При повреждении орбиты может страдать зрительный нерв как от кровоизлияния в глазницу, так и вследствие переломов и трещин в ней, либо в зрительном канале, либо на основании черепа. К наиболее тяжелым видам травмы относится разрыв зрительного нерва, при этом тут же происходит потеря зрения, а полная его атрофия на глазном дне развивается позже. При повреждениях стенок орбиты может возникнуть нарушение сократительной способности экстраокулярных мышц глаза, вследствие ущемления, смещения, паралича или повреждения мышцы. Клинически это проявляется в ограничении подвижности глаза, бинокулярном двоении различной степени выраженности, болевым синдромом. Ущемление мышцы при переломе стенки орбиты является показанием для срочного хирургического вмешательства. В этом случае необходимо проведение мобилизации мышцы в течение нескольких дней после травмы [3]. Промедление с проведением операции чревато необратимыми изменениями экстраокулярных мышц, включая фиброз.

Часто клиническая оценка повреждения глазницы, особенно при выраженном отеке, наличии сочетанных и комбинированных повреждений, затруднена и в ряде случаев не может считаться полноценной.

Для постановки диагноза и выбора тактики лечения при повреждениях орбиты применяются субъективные (исследование поля зрения на бинокулярное

двоение, исследование стереозрения, координометрия, тест Меддокса) и объективные (экзофтальмометрия, тракционный тест, карта подвижности глазных яблок, тонометрия при направленном зоре, ультразвуковое исследование, рентгенография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография орбит) методы исследования.

В ряде случаев у пациентов при проведении тракционного теста до операции может отмечаться незначительное ограничение подвижности глаза при его пассивных движениях. Слабоположительный эффект теста может быть расценен как рестриктивный компонент офтальмоплегии, и явиться основанием для рекомендации хирургической мобилизации соответствующей мышцы. Хотя, хорошо известно, что этот феномен может быть обусловлен и произвольным сопротивлением пациента. Напротив, отсутствие ограничения пассивных движений, сопровождающее невозможность пациентом отведения глазного яблока кнаружи, может быть распознано как паралич отводящего нерва. Хотя полученный результат свидетельствует исключительно об отсутствии рестрикции. В то же время этот тест не панацея. Имеют место трудности выполнения теста у пациентов, например, с дефицитом соединительной ткани и кератоконусом, причем тест также не лишен тяжелых осложнений [4]. Но, тем не менее, этот инвазивный метод является основным в дифференциальной диагностике паралитической и рестриктивной офтальмоплегии.

Современные методы лучевой диагностики позволяют получить объективные данные о характере и объеме структурных изменений глаза при травме, помогают избежать целого ряда диагностических ошибок. Двумерное ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) можно расценивать как основополагающие методы выбора в диагностике орбитальной патологии в современной офтальмологии [2, 5, 7].

УЗИ позволяет быстро и неинвазивно провести исследование, а также предоставляет возможность многократного проведения биометрии. Однако этот метод диагностики с учетом топографических особенностей костной орбиты не позволяет получить информацию о состоянии мягких тканей орбиты, локализующихся у ее вершины [7]. Также при проведении УЗИ из-за индивидуальных анатомических особенностей лицевого скелета нередко возникают сложности с визуализацией некоторых мягкотканых структур, особенно у пациентов с выраженным экзофтальмом [2].

Помимо отсутствия ионизирующего излучения и возможности получения изображения в различных

При оценке отдаленных результатов группы 32 больных с местнораспространенными опухолями установлено, что 3- и 5-летняя выживаемость после ЭФТ составила 85,9 % и 70,4 % соответственно, а при оценке этого показателя с начала первичного оперативного лечения — 100 % и 91,3 % соответственно.

При терапии больных злокачественными опухолями органа зрения принципиальное значение имеют органосохраняющие методы, которые чаще сочетают оперативное лечение и ЭФТ. При местнораспространенных опухолях возможности первого подхода ограничены, поэтому развитие эффективных методов лучевой терапии выходит на первое место. Следует иметь в виду, что солидные опухоли структур органа зрения, как правило, радиорезистентны, поэтому необходимо искать пути расширения терапевтического интервала путем правильного планирования, совершенствования фракционирования и других возможностей. В нашей работе радиональное использование тормозного и электронного излучения, оптимизация фракционирования в условиях радикальной суммарной очаговой дозы позволили достигнуть хороших непосредственных и отдаленных результатов при отсутствии тяжелых лучевых осложнений.

Выводы

1. Объективный ответ при лучевой терапии больных местно-распространенными и метастатическими опухолями с поражением органа зрения зафиксирован у 80,6 % больных, из них у 33,3 % — полный, у 19,5 % достигнута стабилизация опухолевого процесса; прогрессирования на фоне терапии не выявлено ни у одного больного. Наиболее эффективно оказалось облучение больных с поражением только век, век и соседних структур, век и орбиты — 100 % пациентов вошли в полную и частичную ремиссию. При вовлечении орбиты или орбиты и соседних структур ответ на лучевое лечение установлен у 73,9 % больных ($p < 0,01$).

2. В целом по группе облучение больных в режимах с повышенной суточной дозой — среднее и мультифракционирование — было более эффективным по сравнению с обычным режимом — 94,4 % и 66,7 % ответа соответственно, $p < 0,01$. Это положение касается, в частности, и группы больных местно-распространенными опухолями: ремиссия получена у 100 % больных, получавших лучевую терапию в режимах среднего и мультифракционирования и только у 64,7 % больных с облучением в стандартном режиме.

3. При лучевой терапии офтальмоонкологических больных не выявлено тяжелых лучевых осложнений. Ранние лучевые реакции I—II степени определялись у 83,7 % больных и чаще они возникали на суммарных очаговых дозах свыше 30 Гр. Частота лучевых реакций различалась при разных режимах

фракционирования и была выше при обычном (у 94,4 % больных) и суммарно при обычном и среднем фракционировании (92,6 %), чем у больных, получавших облучение два раза в день (у 66,7 % больных, $p < 0,05$). Сроки появления лучевых реакций не зависели от режима фракционирования. У 27 из 31 оцененных больных острота зрения после облучения не ухудшилась, у 4 пациентов восстановилась после купирования лучевого осложнения.

4. Использование тормозного или электронного излучения позволяет наиболее эффективно провести пространственное планирование лучевой терапии различных структур органа зрения и соседних анатомических образований.

5. ЭФТ является важным и иногда единственно возможным методом лечения больных местно-распространенными и метастатическими солидными злокачественными опухолями с вовлечением структур органа зрения и соседних анатомических областей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гришина Е.Е.* Метастатическое поражение органа зрения. // Клиническая офтальмология, 2001, № 1, С. 15—17.
2. *Croxatto O.J.* Mechanisms of tumor metastasis in the orbit. // In: “Orbital tumors. Diagnosis and treatment”. — Springer, 2005, P. 34—40.
3. *Geeta K., Honavar S.* Eyelid stromal tumors. // Clin. Ophthalmol. Oncol., 2007, No. 1, P. 99—105.
4. *Yan J., Gao S.* Metastatic orbital tumors in Southern China during an 18-year period. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2011, **249**, No. 9, P. 1387—1393.
5. *Бровкина А.Ф.* Некоторые особенности орбитальных операций. // В кн.: «Офтальмоонкология» (руководство для врачей). — М.: Медицина, 2002, С. 107—112.
6. *Barrett A., Dobbs J., Morris S., Roques T.* // In: “Practical radiotherapy planning”. 4th ed., 2009, P. 196—205.
7. *World Health Organization.* WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. — Geneva, WHO, 1979.
8. *Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. // J. Natl. Cancer Inst., 2000, **92**, No. 3, P. 205—216.
9. *Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC). // Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, **31**, P. 1341—1346.

Поступила: 20.03.2012

Принята к публикации: 20.06.2012

К.Г. Москалик, А.П. Козлов КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ ЛИЦА ИМПУЛЬСНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ НЕОДИМОВОГО ЛАЗЕРА K.G. Moskalik, A.P. Kozlov Clinical and Morphological Factors in Evaluation of Efficacy of Facial Carcinoma Treatment by High-energy Pulsed Neodymium Laser	
РЕФЕРАТ	ABSTRACT
<u>Цель:</u> Исследование влияния клинико-морфологических факторов рака кожи лица на результаты его лечения мощным импульсным излучением неодимового лазера. <u>Материал и методы:</u> Излучение лазера, работающего в моноимпульсном режиме ($\lambda = 1060$ нм), применялось для лечения 2805 больных, имевших 2940 морфологически подтвержденных очагов рака кожи лица: 2845 базалиом и 95 плоскоклеточных рака стадии $T_{1-2} N_0 M_0$. Больные прослежены от 1 года до 13 лет. <u>Результаты:</u> Местные рецидивы развились в 2,0 % случаев по отношению ко всем облученным опухолям: при базалиомах — в 1,9 %, при плоскоклеточном раке — в 5,3 % наблюдений. Наиболее часто рецидивы выявлялись при инфильтративно-язвенных (4,5 %) формах рака и опухолях, локализирующихся в носогубной области (3,2 %). Частота рецидивов возрастала с увеличением стадии заболевания. <u>Выводы:</u> Импульсное излучение мощного неодимового лазера является эффективным средством лечения рака кожи лица. Результаты лечения зависят от морфологического строения опухоли, ее клинических характеристик, локализации и стадии заболевания. Ключевые слова: рак кожи лица, неодимовый лазер, неионизирующее излучение	<u>Purpose:</u> This trial has estimated an influence of clinical-morphological factors of facial carcinomas on the results of its treatment by means of Neodymium laser radiation. <u>Material and methods:</u> The radiation of high-energy mono-pulsed laser ($\lambda = 1060$ nm) was used for treatment of 2,805 patients with 2,940 morphologically confirmed facial carcinoma of stages $T_{1-2} N_0 M_0$. Out of them, there were 2,845 primary basal cell carcinoma (BCC) and 95 squamous cells carcinoma (SCC). The patients were followed-up from 1 to 13 years. <u>Results:</u> Overall, the recurrence rate after laser radiation was 2.0 % of all irradiated tumours. The highest rate of recurrences was found in SCC (5.3 %) if compared to BCC (1.9 %). Also high rate of recurrences was detected in infiltrative-ulcerative (4.5 %) tumours as well as in lesions located in nasolabial area (3.2 %). Rate of recurrences has increased along with the enlarging stage of disease. <u>Conclusion:</u> Neodymium laser radiation is a practical and useful method for treatment of facial carcinomas, which results depend on tumour morphology, their clinical characteristic, localization and stage of disease. Key words: facial carcinoma, neodymium laser, non-ionization radiation
Введение Рак кожи относится к сравнительно благоприятным формам злокачественных опухолей и доступен для радикального лечения. Основными методами его лечения являются лучевая терапия и операция. Полное клиническое выздоровление при этих способах лечения рака кожи стадии $T_{1-2} N_0 M_0$ отмечается у 93,0–98,8 % больных [5, 7, 18]. В то же время, локализация рака кожи оказывает существенное влияние на результаты его лечения. Наиболее неблагоприятной локализацией, из-за сложного анатомического строения, является лицо, которое раком кожи, преимущественно базалиомами, поражается в 79,6–90,6 % случаев [4]. При короткофокусной рентгенотерапии рака кожи лица стадии $T_{1-2} N_0 M_0$ частота рецидивов колеблется в пределах от 4,0 % до 9,9 % [4, 17, 18, 20], а при хирургическом иссечении — от 5,6 % до 9,5 % [4, 13, 16, 19]. Улучшение результатов лечения рака кожи может быть достигнуто при применении лазерного излучения [1–3, 6, 10–12, 21]. В предварительных исследованиях [14, 15] нами было показано, что мощное излучение импульсного неодимового (Nd) лазера, которое обладает высокой проникающей способностью, вызывая разрушение и коагуляцию опухоли на глубину 5–7 мм [9], может быть успешно использовано для лечения рака кожи лица. Целью настоящего сообщения является оценка влияния морфологического строения опухоли, ее клинической формы роста, локализации и стадии заболевания на результаты лечения рака кожи лица излучением неодимового лазера. Материал и методы Проведен анализ результатов лечения излучением Nd-лазера 2805 больных раком кожи лица, имевших 2940 морфологически подтвержденных опухолевых очагов, из них 2845 базалиом и 95 плоскоклеточных раков (табл.1). Из 95 больных плоскоклеточным раком у 63 (66,3 %) человек был низко-, а у 32	

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Санкт-Петербург.
E-mail: mc_konst@mail.ru

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia.
E-mail: mc_konst@mail.ru

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Н.А. Чупова¹, И.В. Бодрова¹, С.К. Терновой¹, Я.О. Груша^{1,2}, С.С. Данилов² РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СОКРАТИМОСТИ ПРЯМЫХ МЫШЦ ПРИ ТРАВМЕ ОРБИТЫ N.A. Chupova¹, I.V. Bodrova¹, S.K. Ternovoy¹, Ya.O. Grusha^{1,2}, S.S. Danilov² The Role of Functional Multislice Computed Tomography in Determining the Contractility of the Rectus Muscles in Orbital Trauma	
РЕФЕРАТ	ABSTRACT
<u>Цель:</u> Изучение возможностей функциональной мультисрезовой компьютерной томографии (фМСКТ) в диагностике поражений прямых мышц при травме орбиты для определения тактики лечения, планирования тактики и объема хирургического вмешательства. <u>Материал и методы:</u> Исследовано 66 пациентов, из них женщин 40,9 %, мужчин 59,1 %. Средний возраст — 38,6 лет. Всем пациентам было выполнено полное офтальмологическое обследование, МСКТ и фМСКТ глазниц. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа — 20 пациентов (добровольцы) без выявленных патологических изменений при офтальмологическом обследовании, вторая группа — 46 пациентов с клиническим диагнозом травмы орбиты. В трех случаях повреждение глазницы было двусторонним, в остальных — односторонним. Хирургическое лечение было проведено на 29 орбитах, что позволило сопоставить данные фМСКТ с операционными находками. <u>Результаты:</u> При исследовании 46 пациентов с травмой орбиты по данным МСКТ была детализирована топография орбитальных деформаций. Так у 17 (38 %) пациентов из второй группы было выявлено повреждение нижней стенки орбиты, у 20 (44 %) — медиальной стенки, у девяти (20 %) — латеральной стенки, у девяти (20 %) — верхней стенки; у 25 (56 %) пациентов было повреждение двух или более стенок, у трех (6,7 %) пациентов переломов орбиты не отмечалось. По данным фМСКТ, в шести случаях было выявлено прилегание мышцы к месту перелома костной стенки, без нарушения ее функции. В 10 случаях отметили наличие фиксации мышцы к месту перелома тяжами («спайками») с сохранением сократительной способности. В восьми из этих случаев ограничение подвижности глазного яблока было обусловлено наличием тяжей. В трех случаях определялось ущемление прямой мышцы в переломе и снижение ее сократительной способности. В трех случаях был выявлен паралич наружной прямой мышцы. Также при фМСКТ в трех случаях — уменьшение поперечного сечения прямой мышцы со снижением ее сократительной способности; в одном случае был выявлен надрыв наружной прямой мышцы с сохранением ее сократительной способности; в одном случае было выявлено смещение и поддавливание прямой мышцы костным имплантатом с сохранением ее сократительной способности. В 10 случаях были выявлены только переломы костных стенок без изменений со стороны мышечного аппарата. <u>Выводы:</u> 1. МСКТ орбиты в стандартном режиме в аксиальной проекции с последующим получением мультипланарной реконструкции позволяет оценить все структуры глазницы: костные стенки, глазное яблоко, прямые мышцы глаза, зрительный нерв и ретробульбарную клетчатку глазницы. 2. Данные фМСКТ позволяют более точно определить механизм рестрикции и разработать оптимальную тактику лечения, уточнить показания и объем хирургического вмешательства при деформациях орбиты. Ключевые слова: мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ), функциональная мультисрезовая компьютерная томография (фМСКТ), орбита, прямые мышцы, травма орбиты	<u>Purpose:</u> To study the possibilities of a functional multislice computed tomography (fMSCT) in diagnosis of lesion of rectus muscles in orbital trauma in a choice of treatment strategy, planning of tactics and volume of surgical intervention. <u>Material and methods:</u> This study included 66 patients. From them, women count 40.9 % and men count 59.1 %. The average patient age was 38.6 years. All patients had full ophthalmologic examination, MSCT and fMSCT of the eyes. Patients were divided into two groups. The first group consisted of 20 patients (volunteers) without the revealed pathological changes at ophthalmologic examination; the 2nd group consisted of 46 patients with the clinical diagnosis — orbital trauma. In three cases, the injury of an orbit was bilateral, in others — unilateral. Surgical treatment was done in 29 orbits that allowed comparing fMSCT data with operative findings. <u>Results:</u> In the study of 46 patients with orbital trauma according to MSCT, the topography of orbital deformations was detailed. From the second group, 17 (38 %) patients had lesion of the inferior wall of an orbit, 20 (44 %) — of medial wall, nine (20 %) — of lateral wall, nine (20 %) — of superior wall; 25 (56 %) patients had lesion of two or more walls; three (6.7 %) patients did not have any changes of the orbital walls. According by fMSCT data, the diligence of a muscle to a fracture area of a bone wall without violation of contractile ability was found in six cases. In 10 cases, the fixation of a muscle to a fracture area with strands (‘commissure’) with preservation of contractile ability was noted. In eight of these cases, the restriction of motility of an eyeball was caused by existence of these strands. In three cases, the strangulation of rectus muscle in a fracture area and decrease of contractile ability was found. In three cases, the paralysis of a lateral rectus muscle was revealed. Also at fMSCT, the reduction of cross-section of a rectus muscle with decrease of contractile ability was found in three cases; in one case, the rupture of an lateral rectus muscle without violation of contractile ability was revealed; in one case, the displacement and a pressing of a rectus muscle by a bone implant with preservation of its contractile ability was revealed. In 10 cases, fractures of the walls without changes of the muscular system were only found. <u>Conclusion:</u> The obtained results allowed to develop the protocol of fMSCT, to study normal functional anatomy of the eye, and to estimate normal contractile ability of rectus muscles. The research showed the necessity of using the fMSCT of the eye with orbital trauma in assessment of contractile ability of rectus muscles and their involvement in relation to the field of fracture. The improvement of diagnosis obtained by fMSCT has allowed to choose an optimal tactics and scope of surgical intervention. Key words: multislice computed tomography (MSCT), functional multislice computed tomography (fMSCT), orbit, rectus muscles, orbital trauma

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва. E-mail: nchupova@mail.ru
² НИИ глазных болезней РАМН, Москва

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. E-mail: nchupova@mail.ru
² SRI of Eye Diseases of RAMS, Moscow, Russia.

Лазерное излучение, в отличие от ионизирующего излучения, не вызывает у опухолевых клеток развития устойчивости к повторному воздействию в связи с отсутствием селективного (туморотропного) действия. Поэтому оно может быть успешно применено для лечения не только первичного рака кожи лица, но и рецидивов базалиом, появившихся после самого лазерного облучения, а также ограниченных рецидивов базалиом, развившихся после других способов лечения [14, 15]. Лазеротерапия не требует больших экономических затрат [14], как правило, проводится в один сеанс в амбулаторных условиях, не оказывает ни общего, ни местного побочного действия. Лазерное облучение показано при ранних формах рака кожи лица за исключением опухолей, локализирующихся на веках.

Выводы

Излучение мощного импульсного неодимового лазера является эффективным средством лечения рака кожи лица стадии T₁₋₂N₀M₀. Лечебный эффект зависит от морфологического строения опухоли, ее клинических характеристик, топографо-анатомической зоны лица, пораженной опухолью, и стадии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вагнер Р.И., Москалик К.Г., Козлов А.П. Противоопухолевое действие импульсного лазерного излучения. // Мед. академ. журнал, 2003, **3**, № 4, С. 47–53.

2. Гейниц А.В., Странацко Е.Ф., Юсупова Ж.М., Новиков А.Г. Лазерные технологии в хирургии базальноклеточного рака кожи. // Лазерн. медицина, 2005, **9**, Вып. 3, С. 13–14.

3. Москалик К.Г., Козлов А.П. Сравнительная оценка лечения рака кожи импульсным лазерным излучением, лучевым и хирургическим методами. // Мед. радиол., 1980, **25**, № 4, С. 38–41.

4. Савельева А.Е., Ковалев Ю.И., Важенин А.В. Факторы риска развития рецидивов базальноклеточного рака кожи лица. // Сибирский онкол. журнал, 2003, № 4, С. 6–8.

5. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. — М.: Медицина, 2003, 135 с.

6. Campolmi P., Mavilla L., Bonan P. et al. 595 nm pulsed dye laser for the treatment of superficial facial basal cell carcinoma. // Lasers Med. Sci., 2005, **20**, No. 3–4, P. 147–148.

7. Eichman F., Schyder U.W. (Eds.). Das Basalioma: Der haufigste Tumor der Haut. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1981.

8. Greene F.L., Page D.L., Fleming J.D. AJCC Cancer staging manual. 6th ed. — New York, Berlin, Heidelberg: AJCC Springer Verlag; 2002.

9. Haina D., Landthaler M., Braun-Falco O., Waidelich W. Comparison of the maximum coagulation depth in human skin for different types of medical lasers. // Lasers Surg. Med., 1987, **7**, No. 4, P. 355–362.

10. Humphreys T.R., Malhotra R., Scharp M. J. et al. Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma *in situ* with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. // Arch. Dermatol., 1998, **134**, No. 10, P. 1247–1252.

11. Iver S., Bowes L., Kricorian G. et al. Treatment of basal cell carcinoma with the pulsed carbon dioxide laser: a retrospective analysis.// Dermatol. Surg., 2004, **30**, No. 9, P. 1214–1218.

12. Kozlov A.P., Moskalik K.G. Pulsed laser radiation therapy of skin tumors.// Cancer, 1980, **46**, No. 10, P. 2172–2178.

13. Martin D., Barthelemy I., Mondie J.M. et al. Facial epithelioms: general considerations, surgical techniques and indications.// Ann. Chir. Plast. Esthet., 1998, **43**, No. 4, P. 311–364.

14. Moskalik K.G., Kozlov A.P., Demin E.V., Boiko E.V. Powerful neodymium laser radiation for the treatment of facial carcinoma: 5 year follow-up data. //Eur. J. Dermatol., 2010, **20**, No. 6, P. 738–742.

15. Moskalik K.G., Kozlov A.P., Demin E.V., Boiko E.V. The efficacy of facial skin cancer treatment with high-energy pulsed neodymium and Nd:YAG lasers. // Photomed. Laser Surg., 2009, **27**, No. 2, P. 345–349.

16. Nemet A.Y., Deckel Y., Martin D.A. et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. // Amer. J. Ophthalmol., 2006, **142**, No. 2, P. 293–297.

17. Olschewski T., Bajor K., Lang B. et al. Radiotherapy of basall cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome. // J. Dtsch. Dermatol. Ges., 2006, **4**, No. 2, P. 101–102.

18. Reyman F. Basal cell carcinoma of the skin: Recurrence rate after different types of treatment. // Dermatol., 1980, **161**, No. 4, P. 217–224.

19. Spraul C.W., Ahr W.M., Lang G.K. Clinical and histologic features of 141 primary basal cell carcinomas of the periocular region and their rate of recurrence after surgical excision. // Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2000, **217**, No. 4, P. 207–214.

20. Tordiglione M., Cerizza L., Antognoni P., Luraghi R. Radiotherapy of cutaneous facial carcinomas. // Acta Otorhinolaryngol. Ital., 1995, **15**, No. 3, P. 168–178.

21. Wagner R.I., Kozlov A.P., Moskalik K. et al. Laser therapy of human benign and malignant neoplasms of the skin. // Acta Radiologica, 1975, **14**, No. 5, P. 417–423.

Поступила: 11.01.2012

Принята к публикации: 20.06.2012

Таблица 1

Число больных, количество опухолей рака кожи лица и частота рецидивов при лечении лазерным излучением

Диагноз	Число больных	Кол-во опухолей	Рецидивы	
			Абс. число	%
Базалиома	2710	2845	54	1,9
Плоскоклеточный рак	95	95	5	5,3
Итого	2805	2940	59	2,0

(33,7 %) — высокодифференцированный рак. В 88,7 % случаев была, согласно классификации UICC [8], стадия T₁, а в 11,3 % — стадия T₂ (табл.2). Размеры опухолей варьировали от 0,4 до 5,0 см в наибольшем диаметре. Из 331 случая рака кожи лица стадии T₂ размеры 289 (87,3 %) опухолей варьировали от 2,1 до 3,0 см, а у 42 (12,7 %) достигали 5,0 см. В последнем случае были поверхностные, неинфильтративные формы базалиом, локализирующиеся на коже щек и лобновисочной области. Клиническая форма роста и локализация опухолей указаны в табл. 3 и 4. Во всех случаях первичной опухоли и рецидивов проводилось их гистологическое или цитологическое исследование. Мужчин было 986 (35,2 %), женщин — 1819 (64,8 %). Возраст больных был от 18 до 90 лет. Пациенты прослежены от 1 года до 13 лет.

Источником излучения служили два мощных неодимовых лазера — «Пульсар-1000» и модифицированная установка «Пульсар-1000М», работающие в моноимпульсном режиме. Длина волны 1060 нм, максимальная энергия в импульсе 700 и 1000 Дж, длительность импульса 1,5 и 4,5 мс соответственно. На опухоль воздействовали 1–9 импульсами, с интервалом между импульсами 45–60 с и диаметре светового пятна 0,5–1,5 см. Плотность энергии излучения подбиралась в каждом конкретном случае индивидуально и составляла 150–400 Дж/см² в зависимости от степени возвышения опухоли над кожей или глубины ее инфильтрации в подлежащие ткани. Облучение опухолей производилось при частично

Талица 2

Частота рецидивов при лечении рака кожи лица лазерным излучением в зависимости от морфологического строения опухолей и стадии заболевания

Диагноз	Стадия						Всего		
	T ₁			T ₂					
	Кол-во опухолей	Рецидивы		Кол-во опухолей	Рецидивы		Кол-во опухолей	Рецидивы	
Абс. число		%	Абс. число		%	Абс. число		%	
Базалиома	2522	44	1,7	323	10	3,1	2845	54	1,9
Плоскоклеточный рак	87	4	4,6	8	1	12,5	95	5	5,3
Итого	2609 (88,7 %)	48	1,8	331 (11,3 %)	11	3,3	2940 (100 %)	59	2,0

перекрещивающихся полях с захватом здоровых тканей. При базалиомах в зону воздействия луча лазера включалась здоровая кожа на расстоянии 0,3–0,5 см от видимого края опухоли, а при плоскоклеточном раке кожи она увеличивалась до 0,6–1,0 см. Во время процедуры глаза больных закрывались очками, не пропускающими излучение неодимового лазера.

Излучение лазера применялось для лечения рака кожи всех топографо-анатомических зон лица, за исключением опухолей, располагающихся на веках. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов не было противопоказанием к применению лазерного излучения. Все больные проходили лечение в амбулаторных условиях, обычно за один сеанс. Под действием излучения лазера, благодаря термическому, гидродинамическому и фотохимическому эффектам, происходило разрушение опухоли и окружающих здоровых тканей с развитием коагуляционного некроза с последующим формированием корки, которая отпадала через 2–3 нед, обнажая гранулирующуюся рану, из которой брался материал для цитологического исследования. Рана эпителизовалась в течение 1–4 нед.

Результаты и обсуждение

Морфологически верифицированные рецидивы при лечении рака кожи лица лазерным излучением появились в 2,0 % к общему числу облученных опухолей. При облучении базалиом рецидивы развились в 1,9 %, плоскоклеточного рака — в 5,3 % (табл. 1). Из 63 больных с низкодифференцированным плоскоклеточным раком кожи лица рецидивы появились в 2 (3,2 %) случаях, а из 32 пациентов с высокодифференцированным раком — у 3 (9,4 %) человек. Частота появления рецидивов в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 2. Из нее следует, что при увеличении стадии заболевания процент рецидивов возрастал. В то же время, из 42 поверхностных базалиом, размеры которых были менее 5,0 см, рецидив развился только у 1 (2,4 %) пациентки. Наиболее часто (4,5 %) рецидивы появились при инфильтративно-язвенной форме роста рака кожи лица, а так-

Таблица 3

Частота рецидивов при лечении рака кожи лица лазерным излучением в зависимости от клинической характеристики опухоли

Клиническая характеристика опухолей	Базалиома			Плоскоклеточный рак			Всего		
	Кол-во опухолей	Рецидивы		Кол-во опухолей	Рецидивы		Кол-во опухолей	Рецидивы	
		Абс. число	%		Абс. число	%		Абс. число	%
Поверхностная	536	4	0,7	—	—	—	536	4	0,7
Плоская	1035	11	1,1	38	0	0	1073	11	1,0
Узловая	480	10	2,1	23	1	4,3	503	11	2,2
Узловато-инфильтративная	412	13	3,1	19	2	10,5	431	15	3,5
Инфильтративно-язвенная	382	16	4,2	15	2	13,3	397	18	4,5
Итого	2845 (96,8 %)	54	1,9	95 (3,2 %)	5	5,3	2940 (100 %)	59	2,0

Таблица 4

Частота рецидивов при лечении рака кожи лица лазерным излучением в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухолей	Базалиома			Плоскоклеточный рак			Всего		
	Кол-во опухолей	Рецидивы		Кол-во опухолей	Рецидивы		Кол-во опухолей	Рецидивы	
		Абс. число	%		Абс. число	%		Абс. число	%
Лобновисочная область	482	6	1,3	23	1	4,3	505	7	1,4
Щека	667	10	1,5	30	2	6,7	697	12	1,7
Нос	783	17	2,2	17	1	5,9	800	18	2,2
Носогубная область	364	12	3,3	11	0	0	375	12	3,2
Периорбитальная область	298	6	2,0	—	—	—	298	6	2,0
Подбородок и челюстная область	251	3	1,2	14	1	7,1	265	4	1,5
Итого	2845 (96,8 %)	54	1,9	95 (3,2 %)	5	5,3	2940 (100 %)	59	2,0

же при опухолях, локализирующихся в области носогубного треугольника – в 3,2 % случаев (табл. 3 и 4).

Из 59 выявленных рецидивов у 42 (71,2 %) больных они были обнаружены в течение первого года наблюдения (время появления рецидивов 4–67 мес): у 38 (70,3 %) из 54 пациентов с рецидивом базалиомы (время появления рецидивов 6–67 мес) и у 4 (80,0 %) из 5 больных с рецидивом плоскоклеточного рака кожи лица (время появления рецидивов 4–15 мес). Жизнеспособные опухолевые клетки в ране, образовавшейся после отпадения корки, были выявлены только у 9 (0,3 %) больных базалиомой кожи лица, что потребовало проведения повторного сеанса облучения.

У 45 (86,5 %) больных с рецидивами базалиом, развившимися после лазерного лечения, был проведен второй сеанс облучения со стойким клиническим эффектом. Остальных больных с прогностически неблагоприятными рецидивами базалиом и плоскоклеточного рака кожи лица, возникшими после лазерного облучения, лечили хирургическим или лучевым методами.

Число рецидивов было небольшим, а частота и время появления рецидивов были примерно такие же, как и при других методах лечения – 70,0–82,4 % в первый год наблюдения [4, 7, 18]. При этом период появления рецидивов базалиом был длиннее (до 67 мес), чем при плоскоклеточном раке – (до 15 мес). Небольшой процент рецидивов рака кожи лица объясняется тем, что с помощью глубоко проникающего излучения с длиной волны 1060 нм [9] можно, несмотря на анатомическую сложность области, воздействовать на всю массу опухоли, максимально сохраняя окружающие ткани, и тем самым добиться благоприятного лечебного и косметического результата (рис. 1 и 2а, б) [14].

Лечебный эффект излучения лазера при раке кожи лица зависит от морфологического строения опухоли и стадии заболевания. Базалиомы лучше поддаются лечению лазерным излучением, чем плоскоклеточный рак. При этом результаты лечения низкодифференцированного рака были лучше, чем высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака, возможно из-за наличия у его роговых

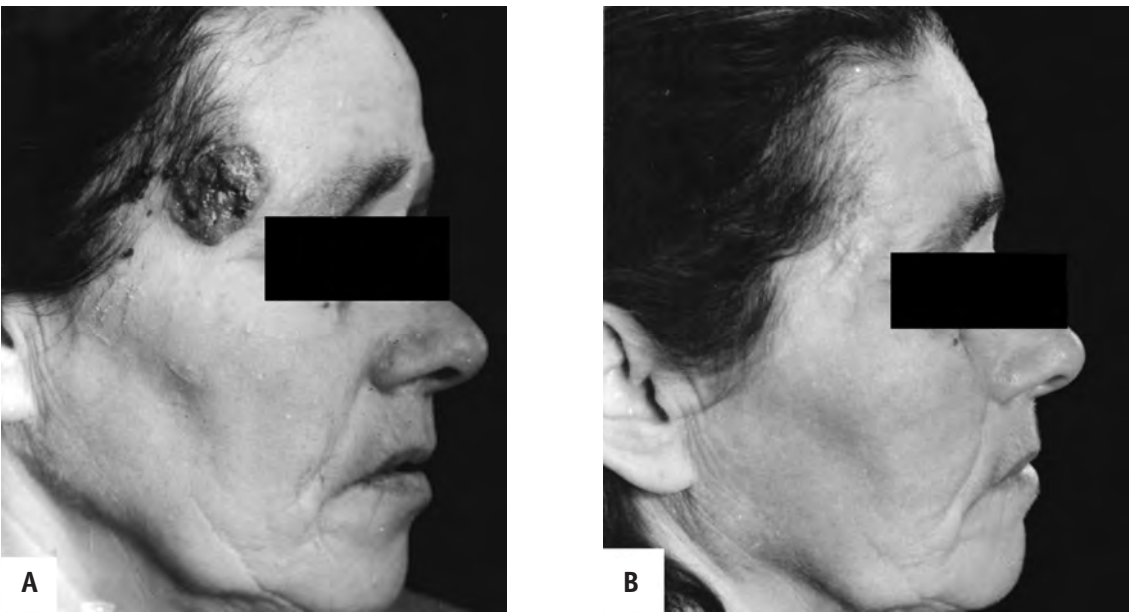


Рис. 1. Больная С. 63 года. Базалиома кожи правой височной области. (А) – до лечения, (В) – через 3,5 года после лазерного облучения

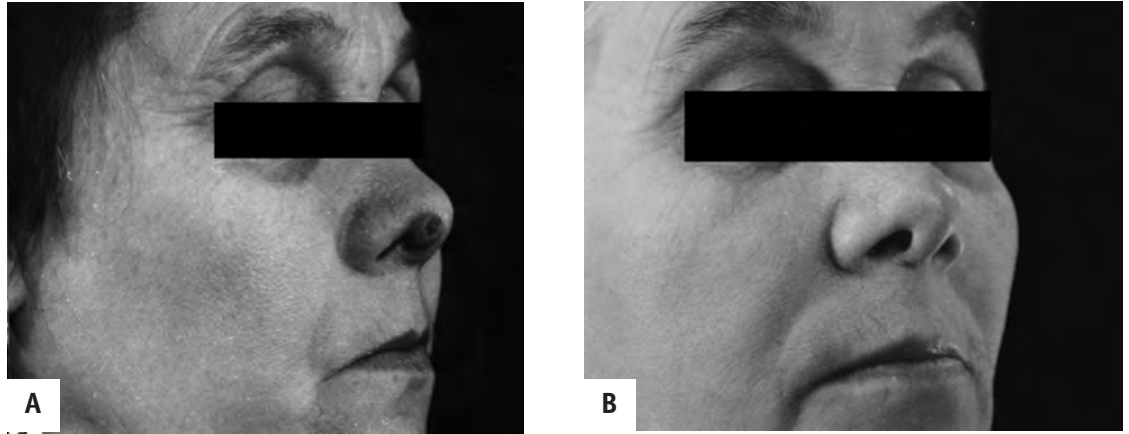


Рис. 2. Больная У. 52 года. Базалиома кожи кончика носа. (А) – до лечения, (В) – через 5 лет после лазерного облучения

наслоений, понижающих чувствительность опухолевых клеток к лазерному излучению и препятствующих более глубокому проникновению луча лазера.

С увеличением распространенности опухолевого процесса, прежде всего при плоскоклеточном раке кожи, эффективность лазерного излучения снижается. При опухолях стадии Т₂ рецидивы выявляются чаще (3,3 %), чем при стадии Т₁ (1,8 %). При базалиомах влияние стадии опухолевого процесса на результаты лечения было менее существенно. Кроме того, клиническая форма роста опухоли и ее локализация влияют на эффективность лечения. При инфильтративно-язвенных формах рака результаты лечения хуже по сравнению с другими клиническими формами. В случае локализации опухоли на носовой части

хряща применение излучения лазера ограничено из-за вероятности развития рецидива, а также возможного появления косметического дефекта. Высокая частота рецидивов обнаружена также при лечении базалиом, располагающихся на коже носогубной области. В случае плоскоклеточного рака кожи очевидных различий в частоте рецидивов, появившихся после облучения, зависимости от топографо-анатомической зоны лица не было выявлено, возможно из-за сравнительно небольшого числа наблюдений. Подобная зависимость эффективности лечения рака кожи лица от исследуемых клинико-морфологических характеристик опухоли отмечена также и при других методах лечения [4, 7, 13, 16].