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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2013 **Том 58** **№ 2**

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

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

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность
Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал Scientific Journal

Издатель:
ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства

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 (выпускающий редактор), 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:
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

Address of Editorial Board:
46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com
http://fmbcfmba.org далее раздел Публикации
Правила для авторов: Instructions for authors:
http://fmbcfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf

Подписано в печать 15.04.2013. Формат 60×88/8
Печать офсетная. 11.5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

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

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2013

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	*5*	**От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования** *А.Н. Котеров*
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	*22*	**Формирование баз данных и регистров как основы рациональной организации медицинского наблюдения и оценки здоровья населения страны** *А.К. Гуськова*
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	*30*	**Особенности социально-психофизиологической адаптации трех больных, перенесших острую лучевую болезнь III–IV степени тяжести и местные лучевые поражения I–IVстепени тяжести при аварии ЧАЭС** *Н.А. Метляева*
	39	**Оценка риска сосудистых заболеваний головного мозга у работников Билибинской АЭС** *Н.А. Исаева, Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева*
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	*46*	**Эффективность рентгеновского цифрового линейного томосинтеза в визуализации очаговых образований легких, подозрительных на метастатическое поражение, в сравнении с цифровой рентгенографией у больных раком молочной железы** *А.А. Левитов, В.И. Краснюк, Е.В. Ситникова, А.П. Дунаев*
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	*53*	**Нейтронная терапия на циклотроне U-120 .** **К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований** *Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ж.А. Старцева, О.В. Грибова, В.В. Великая, А.А. Мельников*
	62	**Дополнительное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли у больных раком молочной железы, получающих комплексное лечение с органосохраняющей операцией** *О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, З.П. Михина, Ю.И. Прямикова, Н.П. Шипилина, О.С. Зайченко, И.В. Колядина, А.М. Малышев*
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	*69*	**Остеосцинтиграфия в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами костей** *А.Б. Блудов, Я.А.Замогильная, А.С. Неред, С.В. Ширяев, Н.В. Кочергина, Л.Е. Ротобельская*
РЕЦЕНЗИЯ	*79*	**Рецензия на книгу Лушникова Е.Ф., Абросимова А.Ю. «Современная лучевая патология человека: проблемы методологии исследований, этиологии, патогенеза и классификации». – Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 2012, 236 с.** *А.К. Гуськова*
ЮБИЛЕЙ	*81*	**К 50-летию со дня рождения Р.М. Тахауова**
НЕКРОЛОГ	*83*	**Памяти Ю.В. Сивинцева**

CONTENTS № 2 – 2013

RADIATION BIOLOGY	*5*	**From Very Low to Very Large Doses of Radiation: New Data on Ranges Definitions and Its Experimental and Epidemiological Basing** *A.N. Koterov*
RADIATION SAFETY	*22*	**Creating Databases and Registers for Organization of Medical Monitoring and the Population Health Evaluation** *A.K. Guskova*
RADIATION MEDICINE	*30*	**Features of Social and Psychophysiological Adaptation of Three Patients Survived Acute Radiation Disease III and IV degree of Severity Complicated with Skin Radiation Injury Resulted from Chernobyl NPP Accident** *N.A. Metlyaeva*
	39	**Estimation of Risk of Vascular Diseases of the Workers Brain of the Bilibinskaya Nuclear Power Station** *N.A. Isaeva, F.S. Torubarov, Z.F. Zvereva*
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	*46*	**The Effectiveness of X-ray Linear Digital Tomosynthesis in Visualization of Focal Lesions in Lungs, Suspected Metastases, Comparing With Digital Radiography in Patients with Breast Cancer** *A.A. Levitov, V.I. Krasnyuk, E.V. Sitnikova, A.P. Dunaev*
RADIATION THERAPY	*53*	**Neutron Therapy on U-120 Cyclotron** *L.I. Musabaeva, V.A. Lisin, Zh.A. Startseva, O.V. Gribova, V.V. Velikaya, A.A. Melnikov*
	62	**The Addition of a Boost Dose on the Primary Tumor Bed after Breast Conserving Treatment for Breast Cancer Patients** *O.P. Trofimova, S.I. Tkachev, Z.P. Mikhina, Yu.I. Pryamikova, N.P. Shipilina, O.S. Zaichenko, I.V. Kolyadina, A.M. Malishev*
NUCLEAR MEDICINE	*69*	**Diagnostic Value of Radionuclide Bone Scans in the Evaluation of the Preoperative Chemotherapy of Bone Sarcomas** *A.B. Bludov, Ya.A. Zamogilnaya, A.S. Nered, S.V. Shiryaev, N.V. Kochergina, L.E. Rotobelskaya*
REVIEW	*79*	**Review of the book Lushnikov E.F., Abrosimov A. Yu. "Present-day Radiopathology of Man: problems of stady methodology, etiology, pathogenesis and classification". – Obninsk, 2012, 236 pp.** *A.K. Guskova*
JUBILEE	*81*	**On 50th anniversary of R.M. Takhauov**
COMMEMORATION	*83*	**Commemoration of Yu. V. Sivintsev**

А.Н. Котеров

ОТ ОЧЕНЬ МАЛЫХ ДО ОЧЕНЬ БОЛЬШИХ ДОЗ РАДИАЦИИ: НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ДИАПАЗОНОВ И ИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ

A.N. Koterov

From Very Low to Very Large Doses of Radiation: New Data on Ranges Definitions and Its Experimental and Epidemiological Basing

СОДЕРЖАНИЕ

1. Краткое историческое введение и актуальность проблемы
2. Снижение НКДАР границы малых доз радиации вдвое и согласование ее с другими международными организациями
3. Неоднозначность обоснования границы малых доз радиации в 100 мГр
4. Отсутствие доказанных молекулярных механизмов и экспериментальных подтверждений индукции стохастических эффектов при дозах до 100 мГр
5. Новый диапазон доз – очень малые дозы (до 10 мГр)
6. Средние, большие и очень большие (сверхбольшие) дозы
8. Понятие малой мощности дозы
Заключение

Ключевые слова: *диапазоны доз радиации, малые дозы, очень малые дозы, средние дозы, большие дозы, малая мощность дозы, редкоионизирующее излучение*

CONTENT

1. Brief historical introduction and problem actuality
2. Decrease by UNSCEAR of low dose radiation limit twice and its unification with other international organizations
3. Ambiguity of a substantiation of low dose radiation limit in 100 mGy
4. Absence of the proved molecular mechanisms and experimental confirmations of an induction of stochastic effects at doses up to 100 mGy
5. A new dose range – very low doses (up to 10 mGy)
6. Medium, high and very high (super-high) doses
8. Concepts about low dose rate
Conclusion

Key words: *radiation dose ranges, low doses, very low doses, middle doses, large doses, low dose rate, definition, low LET radiation*

1. Краткое историческое введение и актуальность проблемы

Проблема общепризнанного определения границ диапазонов доз облучения в качественном смысле (малых, средних, больших и пр.) продолжает оставаться актуальной, несмотря на положительные сдвиги в этой области в последнее десятилетие. Ранее нами в ряде публикаций [1–7], включая обзор от 2009 г. [6] и монографию от 2010 г. [7], был рассмотрен этот вопрос на основе официальных документов международных организаций, научных и научно-популярных публикаций, а также «обыденно-научных» представлений сообщества исследователей, имеющих дело с воздействием радиации.

Исторически первой являлась микродозиметрическая концепция малых доз радиации, (А.М. Келлерер, 1976) [8], принятая в 1979 г. НКРЗ США (NCRP-63) [9] и в 1983 г. – Международной комиссией по микродозиметрии (ICRU-36) [10]. В 1980-х гг. эта концепция была развита Л.Е. Файнендегеном с соавторами [11, 12], построения которых и были официально приняты НКДАР[1] в 1986–2000 гг. [13–16]. Согласно микродозиметрической концепции малых доз, в условной мишени (ядро клетки) не должно реализовываться более одного радиационного события. Соответствующая малая доза для излучения с низкой ЛПЭ (к примеру, для воздействия ^{60}Co) составляет не более 0,2 мГр [1–3, 6, 7, 11–16]. Эти построения в радиобиологии и радиоэпидемиологии не используются, хотя и имелись попытки связать с микродозиметрической теорией границу малых доз даже при облучении организма (медицинский или эпидемиологический аспект [6, 7, 15, 16][2].

[1] Научный комитет по действию атомной радиации ООН; НКДАР, UNSCEAR.

[2] Подробно данный момент рассмотрен нами в публикациях [6, 7] (соответствующий материал имеется и на сайте ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6000). Основной подход, отраженный в документах НКДАР 1986–2000, заключается в вычленении на кривой «доза – эффект» для выхода раков и лейкозов в японской когорте линейного участка, который, как условно предполагают, является следствием одноударного взаимодействия при индукции радиацией канцерогенеза в клетке-мишени. Соответствующие выкладки (отнюдь не бесспорные [6, 7]) позволили НКДАР [14–16] обосновать в то время дозу редкоионизирующего излучения в 0,2 Гр как границу малых доз в медицинском аспекте.

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru

Первое определение границы малых доз в медицинском аспекте для радиации с низкой ЛПЭ было предложено, вероятно, НКРЗ США в 1980 г. (NCRP-64) [17]. Согласно НКДАР 1986–2000, для воздействий на уровне организма граница составила 0,2 Гр [13–16]. Микродозиметрические же построения о малых дозах, столь популярные в 1990-х гг. (см. в [6, 7]), остались в эпидемиологии в этих годах и в учебниках [3, 6, 7, 18–20]. Равным образом, осталась в прошлом (НКДАР 1986–2006 [13–16, 21]) радиобиологическая концепция[3] границ малых доз радиации (до 20–40 мГр), основанная на повышении частоты дицентриков в лимфоцитах человека[4].

Из документов НКДАР последних десяти лет исчезли упоминания о каких-либо концепциях применительно к определению малых доз (условно следует иметь в виду, все же, что осталась как бы одна концепция – медицинская). Исключение составляет только одна суммирующая таблица по истории определения границ малых доз в НКДАР-2006 (том I, опубликован в 2008 г.) [21].

Прошло несколько лет с момента опубликования наших основных материалов по дефинициям диапазонов доз облучения (2009–2010 гг.) [6, 7]. Между тем, граница диапазона малых доз, согласно НКДАР, недавно поменялась в сторону согласования с остальными международными организациями. Кроме того, были введены дополнительные дефиниции дозовых диапазонов. Все это и рассмотрено в настоящем обзоре, причем речь идет только о редкоионизирующем излучении. Более сложная ситуация с диапазонами малых доз для плотноионизирующей радиации (разработаны только в микродозиметрическом аспекте), которая была разобрана НКДАР 1986–2000 [13–16] и в наших работах [6, 7][5].

Актуальность представленного ниже материала связана, помимо прочего, еще и с тем, что до настоящего времени ряд отечественных и зарубежных исследователей продолжают произвольно и субъективно толковать уже установленные границы для малых доз радиации. И мы можем видеть, как малыми дозами называют дозы от 1 до 40 сГр (2009) [23], от 50 мГр до 1 Гр (2010) [24], 0,5 Гр (2011) [25], до 1 Гр (2011) [26], 2 Зв [27] и пр. [28, 29]. Более того, авторы «Journal of Radiological Protection» и в 2010 г. были озабочены отсутствием унифицированных дефиниций для малой дозы, большой дозы и т.п. [28, 30].

Следует, видимо, согласиться с выводами двух монографий по психологическим последствиям облучения (материал в плане цитаты идентичен) [31, 32]:

«*Само понятие «малые дозы» является неоднозначным и критерии его определены недостаточно четко... Отсутствие единства в определении основного понятия, которое используют специалисты, обосновывая свои выводы о ничтожности радиационного воздействия для большинства населения, уже само может стать основой психологического стресса и тревожных интерпретаций пострадавшими*».

Положение, что хаос в понимании границы малых доз может быть основой психогенного стресса, является весьма своевременным, еще раз подтверждая актуальность точных дефиниций диапазонов малых и других доз как для профессионалов и лечащих врачей, так и для пострадавших. Немаловажным является также факт постоянной коррекции и расширения соответствующих понятий международными организациями.

2. Снижение НКДАР границы малых доз радиации вдвое и согласование ее с другими международными организациями

Долгое время НКДАР придерживался границы малых доз в медицинском (точнее, эпидемиологическом) аспекте в 0,2 Гр, обосновывая это так называемым линейным участком на кривых частоты раков и лейкозов в японской когорте [6, 7, 13–16]. В 2000-х гг., однако, остальные международные организации и многие исследователи стали использовать границу в 0,1 Гр (МКРЗ [33, 34], BEIR [35], DOE[6] [36], АН и АМН Франции [37–39]; см. также другие источники в [6, 7]), но НКДАР продолжал придерживаться 0,2 Гр.

Это разночтение среди международных организаций ставило в тупик. Вспоминается круглый стол по малым дозам радиации, организованный профессором С.П. Ярмоненко в Челябинске в 2005 г. В качестве диапазона малых доз была названа объединенная граница в 0,1–0,2 Гр [40]. Такую же конструкцию использовал и автор настоящего обзора [41, 42].

Столь малопонятная граница, конечно, не выглядела корректной, тем более, что в диапазоне между 0,1 и 0,2 Гр излучения с низкой ЛПЭ зарегистрированы даже некоторые детерминированные эффекты. Показано, к примеру, временное подавление сперматогенеза после облучения в дозе 0,15 Гр [42]. А данные [43–46] позволили НКДАР предположить,

[3] Или, согласно НКДАР, биологическая концепция, концепция для клеток в культуре [13–16, 21].

[4] В то время частота дицентриков в лимфоцитах человека являлась самым чувствительным индикатором молекулярных и клеточных изменений после облучения. Основываясь на положении, что «малая доза – это доза, при которой можно хоть что-то зарегистрировать» [12, 22], и был выбран порог повышения частоты этих аберраций хромосом [3, 6, 7, 13–16, 21]. За прошедшие порядка 15 лет оказались разработанными, однако, более чувствительные индикаторы (к примеру, регистрация уровня двунитевых разрывов по числу фокусов гистона γ-H2AX) [6, 7], но малые дозы в радиобиологическом аспекте уже стали достоянием истории.

[5] Подробный материал есть также на сайте ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6002#6002).

[6] Министерство энергетики США.

Таблица 1

Материал из НКДАР-2006 (annex A тома I; опубликован в 2008 [21]) со сводкой данных по дефинициям диапазона малых доз (оригинальное название таблицы: «Критерии для определения диапазона малых доз при оценке риска раков применительно к воздействию радиации с низкой ЛПЭ»)[1]

Источник	Основа критерия	Верхняя граница диапазона малых доз (мГр)
НКДАР-2000 (annex G) [16]	Микродозиметрический анализ по выходу мультитрековых поражений мишени	0,8[2]
НКДАР-2000 (annex G) [16]	Линейная доминанта на графике выхода частоты аберраций хромосом в лимфоцитах после облучения	20–40[3]
НКДАР-1993 (annex F) [14]	Линейная доминанта на графике выхода раков в когорте LSS (японская когорта)	200
НКДАР-2000 (annex G) [16]	Линейная доминанта на графике выхода раков в когорте LSS	200
BEIR VII [35]	—	100
Настоящая публикация: НКДАР-2006, annex A, том I [21]	Линейная доминанта на графике выхода раков в когорте LSS	100[4]

Примечания:
[1] Микродозиметрический и радиобиологический критерии диапазонов малых доз перенесены нами в первые строки таблицы. В оригинале они находились в 4-й и 3-й строках соответственно.
[2] На самом деле в НКДАР-2000 [16] для мишени размером со среднее клеточное ядро рассчитано значение в 0,2 мГр (радиация с низкой ЛПЭ), которое и стало там конечным (см. в [6, 7]). Величина в 0,8 мГр, представленная в настоящей таблице из [21], является другим примером расчета в НКДАР-2000 [16] величины малой дозы для мишени, меньшей клеточного ядра. Впрочем, как уже отмечалось, микродозиметрические диапазоны малых доз вряд ли имеют практическое значение для радиобиологии и радиоэпидемиологии.
[3] Согласно [6, 7] (см. также выше), радиобиологический критерий диапазона малых доз в 20–40 мГр нигде не используется (в том числе НКДАР) и не упоминается, кроме указанных документов.
[4] Ни в документах НКДАР, ни на его сессиях, нет объяснений тому, каким образом один и тот же критерий линейности выхода раков в когорте LSS обусловил ранее границу малых доз в 0,2 Гр, а теперь — в 0,1 Гр (ср. строки 4, 5, с одной стороны, и 6 — с другой).

что порог радиационных изменений хрусталика может быть снижен до 0,1–0,3 Гр [21, 47].

Все это, вероятно, и привело НКДАР к тому, чтобы отойти от прежней позиции малых 0,2 Гр в сторону согласования с остальными международными организациями. В сообщении по эпидемиологии от 2006 г., которое было издано в 2008 г. [21][7], НКДАР приводит суммарную сводку данных по различным дефинициям малых доз и оперирует уже окончательной величиной в 100 мГр *включительно*. Уместно представить оттуда соответствующий материал с нашими комментариями (табл. 1).

К этой таблице НКДАР полезно было бы добавить и данные о диапазоне малых доз до 100 мГр согласно МКРЗ [33, 34] и международной программе по малым дозам, спонсируемой DOE [36].

В последующие после публикации [21] годы, в частности, в 2011–2012 гг., НКДАР начал придерживаться, в основном, границы в 100 мГр [47], хотя и не абсолютно (т.е., не всеми авторами разных драфтов, но это, судя по 58-й и 59-й сессиям НКДАР, исправляется[8]).

[7] Во время подготовки наших предыдущих публикаций по малым дозам от 2009 г. [6] и 2010 г. [7] это сообщение еще не было нам доступно.

[8] Что следует, в частности, из посвященного этому вопросу материала в драфте «The Ability to Attribute Risks and Effect to Radiation Exposure». R686, version from May 9, 2012. New York, 2012, 107 pp.

3. Неоднозначность обоснования границы малых доз радиации в 100 мГр

Но какие есть биологические и эпидемиологические основания для отнесения 100 мГр к границе малых доз? В примечании выше к табл. 1 нами было отмечено, что пока не видно объяснения следующему. Каким образом одна и та же кривая выхода солидных раков в японской когорте дает границу линейного участка то в 200 мГр, то в 100 мГр? Впрочем, в последние два года критерии малых доз через линейность раков в когорте LSS уже мало упоминаются: в документах 59-й сессии НКДАР (2012) граница малых доз в 100 мГр определяется тем, что, как полагают, это лимит статистического ограничения возможность эпидемиологии в получении достоверного увеличения частоты выхода раков [21, 47][9].

Можно привести следующую цитату из подготовленного в 2012 г. документа НКДАР по атрибутивности эффектов радиационному воздействию:

«*...порядка 100 мЗв. Ниже этого уровня средней индивидуальной дозы облучения в настоящее время точно не известна степень увеличения заболеваемостью радиационно-индуцированными злокачественными новообразования*» (...about 100 mSv. Below that level of average individual radiation dose, it is not known at present to

[9] Это звучало и в устных выступлениях на 59-й сессии НКДАР.

what extent any increase in the incidence of radiation-induced malignancies will occur)[1].

Предположение, что граница в 100 мГр – это предел, ниже которого затруднительна регистрация увеличения частоты выхода раков при доступных выборках, можно найти не только в документах НКДАР, но и в публикациях западных [39, 48–50] и отечественных [51][11] исследователей последних лет.

Эти утверждения не кажутся формально корректными. Но не в плане теории (возможно, на деле так оно и есть; ниже), а в плане, так сказать, «конъюнктуры», конкретно – наличия ряда исследований по эпидемиологии малых доз, которые НКДАР не подвергает сомнению. Безотносительно вопроса о том, атрибутивны ли выявленные там эффекты малым дозам облучения, являются ли они следствием влияния нерадиационных факторов и неопределенностей, или же, возможно, обусловлены сложившейся конъюнктурой на получение «нужных» результатов, появившиеся работы как бы уже приняты НКДАР. Комитет их цитирует, но – без анализа правдоподобия данных. И это при том, что в докладах НКДАР можно видеть конструкции типа: «*большинство опубликованных радиационно-эпидемиологических работ в области малых доз имеют неадекватную статистическую мощность*» [21].

К 2012 г. появились источники, в которых утверждается о получении принципиально новых данных по эпидемиологии малых доз. К примеру, долгие десятилетия исследований контингентов, проживающих на территориях с повышенным естественным радиационным фоном, не позволили зарегистрировать рост стохастических эффектов (среди множества источников приведем только крупные [21, 33–35, 51–54]). Однако в последние несколько лет некоторые авторы сообщили о достоверных канцерогенных эффектах, обусловленных, как они полагают, повышенным естественным радиационным фоном. Эти работы были приведены в текущей версии соответствующего документа НКДАР-2012[12] (и вряд ли будут изъяты оттуда в окончательном варианте), а также в публикациях его авторов [54]. Достоверное учащение лейкозов заявлено при естественной экспозиции в штате Керала (Индия) [55] и в китайской провинции Янцзян [56].

Аналогичная картина имеет место с резидентами на Тайване, проживавшими в 1980–1990-х гг. в загрязненных ^{60}Co зданиях. Первоначальные работы одной группы авторов продекларировали гормезисные эффекты [57], однако в последнее время иные авторы утверждают уже о повышении частоты выхода лейкозов и раков [58].

Почти то же самое мы наблюдаем для ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Появились публикации о росте лейкозов и солидных раков у ликвидаторов Прибалтики [59] и Украины [60], что уже задокументировал в своем «Решении» РКРЗ [61], и что прозвучало на сессиях НКДАР. Известно, однако, что дозы для большинства ликвидаторов немногим превышали 100 мГр [62–64], и ранее НКДАР никакого значимого учащения стохастических эффектов у этого контингента не отмечал [65, 66].

Новым веянием являются также работы по рентгеновской эффектам компьютерной томографии (появившейся относительно недавно). В 2012 г. было опубликовано когортное исследование выхода раков мозга и лейкозов после компьютерной томографии (1985–2002 гг.) в детском и молодом (до 22-х лет) возрасте [67]. Сообщается о достоверном положительном тренде для эффекта: ERR для лейкозов на 1 мГр составил 0,036 (0,005–0,120; $p = 0{,}0097$), а для раков мозга – 0,023 (0,010–0,049; $p < 0{,}0001$).

Все такие публикации, в результате включения ссылок на них в документы НКДАР, получают статус как бы официальных работ. И действительно, в текущей версии разрабатываемого НКДАР в 2012 г. документа[13] приводятся рассуждения, что компьютерная томография в суммарных дозах порядка десятков миллигрей может, теоретически, обусловливать некий уровень риска рака: один смертельный случай на 2000 сканирований при эффективной дозе в 10 мЗв.

Помимо новых работ, никто пока не отменял и прежних. И сообщения про увеличение уровня солидных раков в японской когорте после облучения в дозах менее 100 мЗв [68, 69], и работы по ракам щитовидной железы после облучения детей в дозах от 70–90 мГр в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции и после медицинских воздействий. Раки щитовидной железы у детей после облучения в малых дозах вообще являются предметом особого внимания и углубленно рассматриваются НКДАР и другими международными организациями [16, 21, 33–35, 65, 66].

Не отменяет НКДАР и исследование объединенной когорты работников ядерной индустрии 15 стран, для которых был обнаружен значимый риск солидных раков (но не лейкозов) [70–72]. При этом для когорты в 400 тыс. работников средняя доза составила порядка 19 мЗв, и только 0,1 % имели дозы

[10] См. примечание. 8.

[11] Хотя в данном случае лимит по этим показателям составляет 0,2 Гр.

[12] United Nations. UNSCEAR 2012. Epidemiology of Low-Dose-Rate Exposures of the Public to Natural and Artificial Environmental Sources of Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Draft R693, version from April, 16, 2012. New York, 2012, 36 pp.

[13] См. примечание 8.

свыше 0,5 Гр [73]. Следует отметить, что ранее, при менее масштабном изучении объединенной когорты работников трех стран (США, Англии и Канады), опубликованном в 1995 г., было показано, наоборот, значимое увеличение частоты лейкозов, но не солидных раков [74].

Наконец, нельзя не упомянуть данные и по облучению *in utero*. При изучении когорт детей, матери которых подвергались диагностическому облучению во время беременности в дозах 10–20 мГр, было показано, что относительный риск различных детских раков достоверно возрастает от 1,15 до 2,28 [75–77] (эти данные рассматриваются и НКДАР [65, 66], и МКРЗ [33, 34], и BEIR [35]).

Таким образом, вряд ли можно считать уместным утверждение, что граница малых доз в 100 мГр предложена потому, что ниже ее нет возможности получить значимые эпидемиологические данные по учащению выхода раков и лейкозов. Если следовать этому положению, то необходимо подвергнуть углубленному анализу перечисленные выше данные (кроме, вероятно, облучения *in utero*) на предмет их корректности в плане эпидемиологии, математической модели и соответствия критериям Бредфорда-Хилла оценки правдоподобия эпидемиологических зависимостей [21, 42, 65, 78]). В ряде публикаций, например, в [49, 54, 79], некоторые работы по эпидемиологии малых доз подвергались критике, но пока что – не в документах НКДАР.

И нам остается принять к сведению факт, что НКДАР и ряд авторов [39, 48–51] вплоть до последних лет придерживаются мнения, что ниже 100 мГр корректно выявить учащение раков и лейкозов проблематично. Но если провести ретроспективное исследование источников, то окажется, что граница малых доз в 100 мГр фигурирует в статьях задолго до публикаций международных организаций. К примеру, определение «малая доза – до 100 мГр» мы видим в журнале «Вопросы онкологии» еще за 1990 г. [80].

Последнее можно было бы посчитать случайностью[14], если бы не однозначно трактуемая зарубежная публикация еще более раннего периода – 1981 г. В статье американского исследователя Э.В. Вебстера (E.W. Webster), которая называется «К вопросу об индукции рака малыми дозами рентгеновского излучения», есть такой фрагмент [83]:

«*Нет точных фактов, устанавливающих увеличение рака у людей после воздействия малых доз рентгеновского или γ-излучения как от окружающей среды, так и от профессионального облучения или от медицинской диагностики, при уровнях облучения порядка 0,1 Гр*» (There is no proven body of fact that establishes an increase in human cancer after low doses of X or gamma radiation such as those received environmentally, occupationally, or from medical diagnostic procedures; that is, radiation levels below about 10 rad (0.1 Gy)).

Далее. В 1993 г. C.R. Muirhead с соавторами из НКРЗ США (NRPB) заключили, что «*при применении фактора дозы и мощности дозы (DDREF) для целей радиационной защиты, мощность дозы менее чем в 0,1 мГр/мин (но не более 1 часа) и острое облучение в дозах менее 100 мГр могут рассматриваться как малые*» [84]. Названную границу также связали с постулатом об отсутствии эпидемиологических свидетельств для подобного уровня доз [30, 84].

Таким образом, можно сделать заключение, что конструкции о границе малых доз в 100 мГр имеют источником один и тот же момент: что в 1980-х и в 1990-х гг. доза в 100 мГр считалась безопасной в плане стохастических последствий для человека. Это обусловило, по-видимому, и стандарт радиационной защиты в СССР для населения в постчернобыльский период (1986 г.; 100 мГр) [85], и снижение по предложению C.R. Muirhead с соавторами до такого же лимита «официального» уровня малых доз в 1993 г. [30, 84].

4. Отсутствие доказанных молекулярных механизмов и экспериментальных подтверждений индукции стохастических эффектов при дозах до 100 мГр

Возникает вопрос, что же может более отвечать истине: положение о проблематичности регистрации достоверных стохастических эффектов облучения для человека при дозах до 100 мГр (включенное в том числе в документы НКДАР) [21, 39, 47–51], или же утверждение об атрибутивности таковых эффектов лучевому фактору в конкретных работах по эпидемиологии малых доз (см. предыдущий раздел).

Вероятно, ближе к истине все же первое положение. Несмотря на существование рассмотренных нами исследований по учащению раков и лейкозов после облучения в дозах до 100 мГр, атрибутивность зарегистрированных там эффектов радиационному воздействию вызывает сомнения (кроме облучения *in utero* [4, 5, 7, 21, 65, 75–77, 86, 87]). Так, помимо проблематичности достижения необходимой статистической мощности при подобном уровне доз [21, 42, 65], никто не сможет отменить 6-й, 7-й и 9-й критерии причинности Бредфорда–Хилла для эпидемиологии. А именно: согласованность с биологическими закономерностями, биологическое правдоподобие и экспериментальные доказательства, кото-

[14] По всем признакам, в то время существовали только граница малых доз в 0,2 Гр от NCRP-80 [17] и НКДАР-1986 [13], граница в 1 Гр в письме ученых М.С. Горбачеву по поводу аварии в Чернобыле [81] и биологическая граница в 0,5–1 Гр в журнале «Радиобиология» начала 1990-х гг. [82].

рые показывают, могут ли сходные эффекты наблюдаться в контролируемых экспериментах в модельных системах [21, 42, 65, 78].

Но биологические закономерности не позволяют ни предложить приемлемый молекулярный механизм индукции канцерогенных мутаций после облучения в малых дозах, ни закономерно воспроизвести этот канцерогенез в опытах на животных, облученных в таких дозах.

Прямые мишенные эффекты облучения. Эти эффекты при малых дозах радиации не рассматриваются в качестве основного молекулярного механизма индукции мутаций в онкогенах и генах-супрессорах (мала вероятность поражения нужной мишени в ДНК квантом излучения; см. [4, 5, 7]). Хотя выход труднорепарируемых кластерных повреждений ДНК показан даже при малых дозах радиации [3, 7, 49, 88], есть мнение, что их формирование, следствием которого является затруднение репарации ДНК, способствует последующей гибели потенциально канцерогенных клеток [89].

Косвенные эффекты облучения. Ситуация здесь столь же проблематична. В работе 2012 г. [90] по экспериментальному моделированию выхода активных форм кислорода был сделан вывод, что уровень окислительного стресса при воздействии малых доз хронического излучения с низкой ЛПЭ весьма мал, и что на инактивацию потенциально формирующихся активных агентов должно заведомо хватать внутриклеточных антиоксидантов.

Немишенные эффекты: радиационно-индуцированная нестабильность генома. При отсутствии свидетельств о непосредственном поражении соответствующих генов-мишеней (прямом или косвенном), применительно к механизмам индукции канцерогенных мутаций часто называют один из типов немишенного эффекта излучения, а именно – нестабильность генома. Утверждается, что формируемая даже малыми дозами радиации генетическая нестабильность приводит к увеличению частоты общего мутагенеза и, значит, к увеличению вероятности канцерогенных мутаций [91–95]. «Кампания» по внедрению идеологии нестабильности генома в область малых доз активно проводилась в последние десятилетия, и мы не станем здесь на этом останавливаться [1–7, 96]. Наши аналитические исследования продемонстрировали, однако, что при дозах до 100 мГр отсутствуют экспериментальные доказательства индукции нестабильности генома для нормальных клеточных объектов, без явных дефектов в репарации ДНК и радиочувствительности [1–7, 96]. Эти наши работы 2004–2009 гг. были встречены российской академической радиобиологией с большим сомнением. Достаточно сказать, что в журнале «Радиационная биология. Радиоэкология» одна публикация [5] была принята с большим трудом, а другая [96] – отклонена без весомых научных обоснований (имеется соответствующая переписка).

При этом наш обзор в 76 страниц текста по радиационно-индуцированной нестабильности генома был опубликован в 2005 г. в «International Journal of Low Radiation» (Paris) [4], а в 2012 г. НКДАР в документе по биологическим механизмам малых доз [47] применительно к указанному вопросу ссылается на два наших обзора [4, 96].

Получается некий неординарный путь проведенного нами анализа нереальности нестабильности генома при малых дозах радиации: от научного фельетона 2004 г. [1] до документа НКДАР-2012 [47].

Но главное не в этом, а в том, что в сообщении НКДАР от 2012 г. [47] уже нет утверждений о доказанности индукции нестабильности генома малыми дозами радиации. Тем более, что появившиеся в последние годы экспериментальные исследования подтвердили наши более ранние аналитические выводы, что при дозах до 100 мГр эффект отсутствует, если только не брать в опыт аномальные по репарации ДНК и радиочувствительности объекты (показан порог в 100 мГр как *in vitro* [97], так и *in vivo* [98]). В целом, в сообщении НКДАР-2012 [47] индукция нестабильности генома при облучении *in vivo* рассматривается как маловероятная, и говорится, что «негативные результаты [99, 100] всё продолжают появляться». А ведь только наличие этого механизма *in vivo* могло бы объяснить результаты приведенных выше работ по эпидемиологии малых доз. Но, как видим, и данный механизм, по всей вероятности, отсутствует. Это значит, что на настоящий момент отсутствует и биологическая база, и биологическое правдоподобие, и согласованность с биологическими закономерностями, которые позволили бы уверенно считать описанные стохастические эффекты малых доз атрибутивными облучению.

Эксперименты по индукции малыми дозами радиации раков у животных. Подобные опыты, проводимые в контролируемых условиях на однородных линейных животных, позволяют корректно определить, с каких конкретно доз облучения можно зарегистрировать учащение туморогенеза. Причем – в течение всей жизни, которая для мышей, к примеру, невелика, не более двух лет [101]. Однако для мышей и крыс при дозах до 100–200 мГр нередко был зарегистрирован гормезис и/или порог по выходу опухолей. Разобрать все такие данные нет возможности, скажем только, что имеется систематически пополняемый массив публикаций об антиопухолевом эффекте (по разными параметрам, в том числе и по снижению частоты выхода опухолей) [53, 102–106]. В частности, Калистратовой В.С. с сотрудниками опубликованы данные, свидетельствующие, по край-

ней мере, о наличие практического порога для выхода раков у грызунов [106].

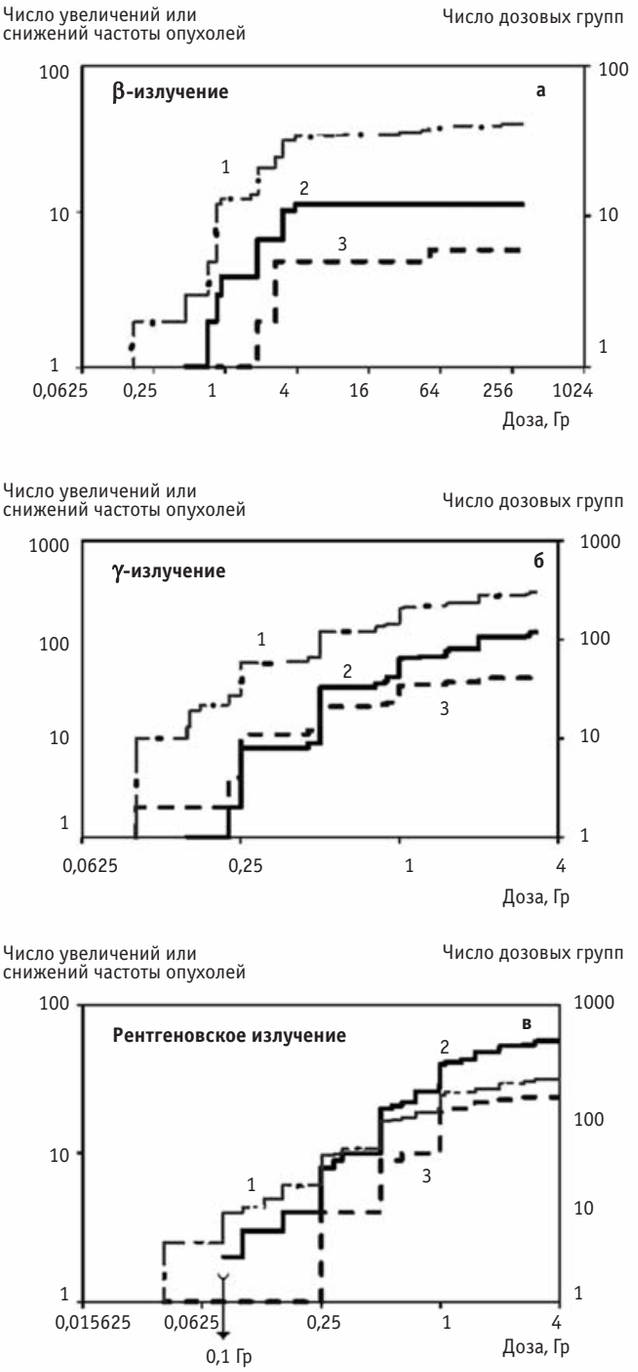
Основной механизм противоопухолевого эффекта облучения в малых дозах связывают со стимуляцией иммунитета [53, 104, 105, 107–109].

Может, однако, возникнуть вопрос о том, насколько стабильно в опытах на грызунах воспроизводятся противоопухолевые свойства облучения в малых дозах, и не является ли приведенная нами (и не только нами) подборка источников тенденциозной. Не упущены ли там работы, в которых были зарегистрированы скорее канцерогенные эффекты указанных доз в опытах на животных, чем порог и гормезис?

Ответом на этот вопрос послужило только что опубликованное (2012 г.) мета-исследование американских авторов, в котором была проанализирована база данных, сформированная по результатам 262 экспериментов (1187 дозовых групп для излучений с низкой ЛПЭ) по индукции опухолей различными типами радиации (пожизненное прослеживание за мышами, крысами и собаками, облученными в разных дозах α-частицами, β- и γ-излучением, рентгеновскими лучами или нейтронами) [110]. Вывод авторов состоит в том, что мета-анализ и базы данных не дали существенной поддержки гипотезы гормезиса, однако исследование в этом плане было ограничено недостаточным числом дозовых групп для ≤ 0,1 Гр и недостаточной, поэтому, статистической мощностью для такого диапазона. Однако этот вывод касался всех типов излучений, но если рассмотреть оригинальные данные [110] на предмет только редкоионизирующего излучения, то получается следующее (рисунок).

Из рисунка видно, что для β- и γ-излучения в районе доз до 0,1 Гр не находится работ, в которых было бы показано увеличение индукции опухолей. Для β-излучения результаты в этом диапазоне являлись, вероятно, нейтральными по эффекту (то есть, эффект отсутствовал; рисунок, *а*), а для γ-излучения (рисунок, *б*) в области малых доз преобладал гормезис. Что же касается рентгеновского излучения (рисунок, *в*), то здесь, по-видимости, имел место обратный эффект. Но нам необходимо рассматривать исключительно диапазон 0–100 мГр, для которого видно (рисунок, *в*), что при самых малых дозах рентгеновского излучения (0,04 Гр) обнаружено *снижение* частоты выхода опухолей, а преобладание отрицательного эффекта над положительным имеет место уже в районе *границы* малой дозы и сверх нее.

Можно по-разному интерпретировать данные мета-анализа [110] в плане соответствия или не соответствия гормезису, но не это является нашей задачей. Выводом будет только то, что в сотнях экспериментальных исследований по выходу опухолей у облученных животных, для радиации с низкой ЛПЭ



Результаты мета-анализа исследований по выходу опухолей после облучения животных [110]. Рассмотрены работы по воздействию β-излучения (а), γ-излучения (б) и рентгеновских лучей (в). По оси абсцисс – доза по группам, Гр; по оси ординат справа – число экспериментальных групп, соответствующих конкретным дозам (кривые 1); по оси ординат слева – число групп для конкретных доз, в которых было продемонстрировано увеличение (кривые 2) или снижение («гормезис»; кривые 3) частоты опухолей по сравнению с необлученным контролем. Граница дозы в 0,1 Гр на графике для рентгеновского излучения (в) нанесена нами.

твердых доказательств индукции канцерогенеза при дозах до 100 мГр не получено.

Но ведь это, напомним, строго контролируемые условия опыта, на однородных объектах, в отличие от эпидемиологических исследований малых доз на заведомо неоднородных когортах, с очень вероятным наличием различных смещений (bias) и «затемняющих» (confound) нерадиационных факторов. Последнее становится особенно актуальным для эпидемиологии малых доз, в связи с априори низкой и, нередко, просто недостаточной статистической мощностью исследования [21, 33–35, 42, 54, 64, 65].

И нам остается только закончить раздел заключением, что ни в плане молекулярных механизмов индукции канцерогенеза при дозах до 100 мГр, ни в плане экспериментальных доказательств его процесса при таком уровне доз, к настоящему времени не получено никаких однозначно трактуемых подтверждений. Иными словами, конструкция, встречающаяся в документах НКДАР и в других источниках [21, 39, 47–51], согласно которой 100 мГр – это как бы барьер на получение достоверных эпидемиологических данных по стохастическим эффектам облучения, вполне имеет право на существование исходя из объективной биологической реальности.

5. Новый диапазон доз – очень малые дозы (до 10 мГр)

В конце 2000-х гг. произошла дальнейшая дифференциация диапазона малых доз. Уже на 21-й Греевской конференции (2009) можно найти новое, ранее не встречавшееся определение, – очень малая доза (very low dose). Это – доза свыше 0 до 10 мГр *включительно* [48]. Ранее в научной литературе можно было видеть сходное наименование, но оно употреблялось в виде некоего качественного понятия, и только – в рамках конкретной публикации. Иными словами, просто пытались подчеркнуть, что такая-то доза – очень малая. Указанных конструкций можно найти достаточно (микрогреи [111], 1 мГр [49, 112], 5 мГр [113] и соавт. [114]), но все это – не установленные дефиниции, в отличие от значения в 10 мГр, которое стало в последние годы «официальным». Так, оно было рассмотрено и утверждено на 58-й и 59-й сессиях НКДАР (май 2011 и 2012 гг.) в обсуждаемых проектах документов по атрибутивности лучевому воздействию[15] и неопределенности радиационных эффектов[16]. Появившийся термин очень малая доза (до 10 мГр) имел следствием уточнение, что теперь к малой дозе относится диапазон от 10 до 100 мГр.

В последние годы понятие «очень малая доза – до 10 мГр» уже не раз фигурировало в научных публикациях [48, 115, 116].

На 59-й сессии высказывалось мнение, что уж для области очень малых доз риски стохастических эффектов заведомо не показаны. На уточнение, что здесь следует прибавлять «вне воздействий *in utero*», поскольку для внутриутробного облучения в дозах 10–20 мГр продемонстрированы достоверные риски детских раков [33–35, 65, 66, 75–77], один из авторов сообщения об атрибутивности эффектов облучению ответил, что ничего добавлять не следует, поскольку речь идет о границе 10 мГр. Таким образом, можно сказать, что наименьшая доза, для которой показаны хоть какие-то достоверные стохастические эффекты в эпидемиологических исследованиях, находится на границе очень малых доз.

Что же касается радиобиологических эффектов, то для области очень малых доз, помимо возможности зарегистрировать повреждения ДНК и апоптоз, можно обнаружить стимулирующие и адаптирующие эффекты [3, 7, 15, 86, 33, 35, 49, 52, 53, 79, 114].

6. Средние, большие и очень большие (сверхбольшие) дозы

Определения для средних и больших доз не разрабатывались так углубленно, как для малых. К большим дозам в НКДАР-1986 относили дозы свыше 2 Гр редкоионизирующего излучения [13], и более этот термин, насколько нам известно, нигде не повторяли, вплоть до 2012 г., когда в разрабатываемых сообщениях по атрибутивности и неопределенности лучевых эффектов авторы НКДАР попытались все систематизировать. Вновь большими, как и в 1986 г. [13], были названы дозы свыше 2 Гр. Но это повторение имело, вероятно, только историческое значение, поскольку далее в материалах НКДАР-2012 приводится окончательная сводная таблица диапазонов доз для этого доклада, в которой средние и большие дозы представлены в соответствии с дефинициям уже BEIR-VII (2006) [35]. Средними (medium, иногда встречается moderate) в BEIR-VII [35] были названы дозы свыше 0,1 до 1 Гр включительно, а большими (high) – свыше 1 Гр. Такой диапазон предпочтительнее и научно более логичен, поскольку от 1 Гр детерминированные эффекты облучения становятся особенно отчетливыми, вплоть до легкой формы острой лучевой болезни [19, 20, 81, 117].

Что касается средних доз, то их «официальный» диапазон (свыше 0,1 до 1 Гр включительно) является весьма широким и даже эклектичным по представленным в нем эффектам. Средние дозы – это единственный диапазон, в котором можно зарегистрировать *все* медико-биологические эффекты радиации в

[15] См. примечание 8.

[16] United Nations. UNSCEAR 2012. Uncertainties in Risk Estimates for Cancer Due to Exposure to Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Draft R687, version from April, 23, 2012. New York, 2012. – 263 pp.

качественном плане: и стимулирующие, и повреждающие, и стохастические, и детерминированные, причем на всех уровнях (табл. 2).

Возможно, имеет смысл подразделить «официальный» диапазон средних доз, предложенный BEIR-VII [35] и воспроизведенный в 2012 г. НКДАР, на два поддиапазона – 0,1–0,5 Гр и 0,5–1 Гр. Для первого ни стохастические, ни детерминированные эффекты не выражены особенно отчетливо, тем более, что наиболее реальный порог для радиационно-индуцированной нестабильности генома – основного молекулярного механизма индукции стохастических эффектов – находится в районе 0,5 Гр [1–7, 47]. В то же время для диапазона 0,5–1 Гр все последствия регистрируются более четко. Так, начало проявления признаков хронической лучевой болезни наблюдается начиная с дозы в 0,7 Гр [121].

Наконец, в литературе можно часто встретить понятие «очень большие дозы» или «сверхбольшие дозы» [19, 20, 81] (это не аналогия понятию «сверхлетальные дозы» [127]). Особой конкретики здесь не встретить: в качестве очень больших могут называть и дозы в 20 Гр [19], и дозы в пять килорад (50 Гр) [20]. Вероятно, если и следует ввести понятие «очень большие дозы» (сверхбольшие дозы), то их величина должна быть обоснована, причем уже не из эпидемиологии, а из радиационной медицины, в соответствии с порогами для некоторых детерминированных эффектов.

На наш взгляд, наиболее правильной в качестве соответствующей границы будет доза в 10 Гр. Действительно, начиная с этой дозы, продемонстрированы локальные лучевые ожоги и язвы, а также весьма выражен кишечный синдром (7–12 Гр), который заканчивается летальным исходом [20, 81, 117]. В то же время, имеется опыт (Гуськова А.К. с сотрудниками) успешного излечения даже при дозах, соответствующих IV стадии лучевой патологии – свыше 6 Гр, но менее 10 Гр [81].

Несмотря на то, что для сверхбольших доз детерминированные эффекты, безусловно, превышают эффекты просто больших доз, стохастические последствия парадоксальным образом характеризуются обратной зависимостью. После воздействия в очень больших дозах, вследствие клеточного «очищения» (удаления клеток со слабым геномом или же потенциально злокачественных), может наблюдаться меньшая частота раков, чем это имеет место после облучения в просто больших дозах [128, 129].

В табл. 3 представлена наглядная сводка по эффектам различных диапазонов доз, величина которых унифицирована ныне для всех международных организаций (НКДАР, МКРЗ, BEIR и соавт.).

Можно обратить внимание, что приведенные в табл. 3 диапазоны наилучшим образом укладываются в десятичную логарифмическую шкалу.

Таблица 2

Медико-биологические эффекты при средних дозах радиации (0,1–1 Гр)

Радиобиологические эффекты	Стохастические эффекты	Детерминированные эффекты
Отчетливые повреждающие эффекты; окончание диапазона адаптирующих и стимулирующих эффектов [3, 6, 15, 16, 18–20, 35, 37, 38, 42, 47, 51–53, 79, 82, 86, 88, 91–94, 96, 114, 118]	Учащение раков и лейкозов при остром и хроническом облучении [6, 7, 13, 14, 16, 19, 20, 27, 33–35, 42, 48, 49, 57–61, 64–66, 68, 69, 117, 119]. Отчетливые наследственные эффекты радиации у животных [4, 6, 7, 20, 33–35, 41, 42, 86, 120]**.	Порог нарушений в хрусталике (0,1–0,3 Гр или даже ниже) [21, 43–47]*. Порог угнетения сперматогенеза у людей (0,15 Гр) и животных [43, 121]. Супрессия в системе кроветворения [19, 20, 24, 81, 117, 121]. Умственная отсталость и тератогенные эффекты при облучении *in utero* [20, 121, 122]. Эффекты на сердечно-сосудистую систему [75, 123]. Практически отсутствующий эффект радиопротекторов [20, 124].

Примечания:
* См. также примечания 8, 12, 16.
** Для людей наследственные эффекты радиации, согласно международным организациям, не выявлены за более чем 60 лет исследований ни при каких дозах радиации [1–4, 6, 7, 20, 33–35, 40–42, 53, 64, 86, 100, 120]. Хотя в последнее время появились некоторые данные для «тонких» молекулярно-генетических показателей в когортах ПО «Маяк», облученных в высоких дозах [125, 126].

Таблица 3

Медико-биологические эффекты при установленных НКДАР, МКРЗ, BEIR и других диапазонах доз радиации с низкой ЛПЭ

Диапазон	Поглощенная доза	Адаптирующие и стимулирующие эффекты	Стохастические эффекты	Детерминированные эффекты
Очень малые (very low) дозы	от 0 до 10 мГр	+	+ (*in utero*)	—
Малые (low) дозы	свыше 10 мГр до 100 мГр	+	+	—
Средние (medium, moderate) дозы	свыше 100 мГр до 1 Гр	+	+	+
Большие (high) дозы	свыше 1 Гр до 10 Гр	—	+	+
Очень большие (сверхбольшие) дозы	свыше 10 Гр	—	+	+

Примечание:
Дефиниция «очень большие (сверхбольшие) дозы» дополнена нами.

Таблица 4

Значения DDREF, оцененные исходя из различных экспериментальных и эпидемиологических моделей при воздействии радиации с низкой ЛПЭ [21]*

Источник	Основание для оценки	DDREF
МКРЗ-60 [130]	Преимущественно когорта LSS и другие эпидемиологические данные	2
НКДАР-1993 [14]	Исследования на животных	Менее 3
Pierce D.A. and Vaeth M., 1991 [131]	Когорта LSS, выход раков и лейкозов	1,8 и 1,2 соответственно
Little M.P. and Muirhead C.R., 2000 [132]	Когорта LSS, кривые выхода раков и лейкозов при дозах 0–4 Гр и 0–2 Гр	от 1,06 до 2,47
BEIR-VII [35]	Выход опухолей и снижение продолжительности жизни у животных; частота аберраций хромосом в лимфоцитах человека; выход солидных раков в когорте LSS	1,5**
Проекты НКДАР 2011–2012 и Wakeford R., Tawn E.J., 2010 [30]	Объединенная когорта работников ядерной индустрии 15 стран [70, 71]	1

Примечания:
* Взятая из [21] таблица дополнена нами последней строкой.
** На самом деле в BEIR-VII [35] приведены величины DDREF от 1,5 до 3.

7. Понятие малой мощности дозы

Подробно эти положения НКДАР были разобраны нами ранее [3, 6, 7].

Наиболее принятой является величина 0,1 мГр/мин за период не более одного часа, которую воспроизводит, в том числе, разрабатываемый документ НКДАР-2012. Конечно, эта величина, теоретически основанная на отсутствии опухолеобразования у облученных животных, во многом условна. На наш взгляд, более обоснованной биологически является малая мощность дозы по критерию репарации ДНК (его смысл в том, что к моменту второго поражения клетки-мишени она должна полностью восстановится от последствий первого поражения; мишень – ДНК). Это значение составляет 10^{-3} мГр/мин [3, 6, 7, 14, 16].

В 1993 г. НКДАР указывал [14], что применительно к туморогенезу у человека при мощности дозы облучения ниже 0,1 мГр/мин, если воздействие занимает не более часа, независимо от величины накопленной дозы необходимо использовать фактор эффективности дозы и мощности дозы (DDREF). Исходя из исследований со́лидных раков в японской когорте, при хроническом воздействии излучения с низкой ЛПЭ наиболее часто используют DDREF, равный 2, т.е. эффективность острого воздействия надо делить на 2 (МКРЗ-99 [33], МКРЗ-103 [34] и НКДАР-2000 [16]). В BEIR-VII [35] можно найти подробное рассмотрение ситуации с DDREF, который зависит от накопленной дозы и колеблется для различных со́лидных раков в японской когорте и различных экспериментальных моделей от 1,5 до 3.

Однако в последние годы появилась конструкция, что DDREF при хроническом облучении редкоионизирующей радиацией составляет 1 (Journal of Radiological Protection от 2010 г. [30] и разрабатываемые документы НКДАР от 2011–2012 гг.). Иными словами, биологические и медицинские эффекты хронического и острого облучения при одной и той же дозе считаются равными. Это, конечно, неправомерно в свете данных радиобиологии и радиационной медицины [3, 7, 18–20, 117, 121, 122], а также не совпадает с более ранними положениями тех же НКДАР [16, 21, 86] и МКРЗ [33, 34]. Оказалось, что снижение DDREF до единицы имеет своим обоснованием некое сравнение относительного риска на 1 Гр со́лидных раков для острого (японская когорта) и хронического (объединенная когорта работников атомной индустрии 15 стран [70, 71]) облучения людей.

В табл. 4, которая представляет (с дополнением) соответствующий материал из НКДАР-2006 (опубликован в 2008) [21], приведены величины DDREF, рассчитанные по разным данным.

В целом, вероятно, следует дождаться окончательных вариантов разрабатываемых документов НКДАР, в которых ныне рассматриваются обоснования величинам DDREF. Отказываться же вовсе от этого понятия (т.е. принимать величину DDREF равной единице) кажется и преждевременным, и биологически неверным.

Заключение[17]

Точные количественные определения диапазонов различных доз, в особенности малых, являются необходимым условием согласования и сопоставления радиобиологических и радиационно-эпидемиологических данных разных авторов. Этому вопросу международные и национальные организации, имеющие дело с воздействием радиационного фактора, уделяли внимание с начала 1980-х гг., когда

[17] Основной массив ссылок представлен выше.

НКРЗ США (NCRP-64) было введено понятие о малой дозе для излучения с низкой ЛПЭ в медицинском (эпидемиологическом) аспекте (0,2 Гр). Основаниями являлась граница так называемого линейного участка на кривых выхода раков и лейкозов в японской когорте.

Тем не менее, общепринятое определение отсутствовало, и еще в 1981 г. некоторые авторы называли границу в 100 мГр. Это значение прошло как бы красной нитью через все последующие десятилетия, вполне параллельно официальному определению НКДАР в 0,2 Гр [14–16]. Превалировало мнение, что до 100 мГр невозможно выявить учащение раков и лейкозов в связи со всегда априори недостаточной статистической мощностью.

Никаких других обоснований границе в 100 мГр, которой придерживаются МКРЗ [33, 34], BEIR [35], Министерство энергетики (DOE) США [36], АН и АМН Франции [37–39], а также отдельные авторы, найти в их соответствующих публикациях не удалось.

К 2008–2012 гг. НКДАР начал отходить от своей индивидуальной границы малых доз в сторону более общепринятых 100 мГр [21, 47]. В результате эта граница стала единой для всех международных организаций. Обоснований два. Продолжает встречаться утверждение, что это барьер для обнаружения стохастических эффектов радиации у человека [21, 39, 47–51]. В то же время, парадоксальным образом, это – «линейная доминанта на графике выхода раков в когорте LSS» (т.е. конец линейного участка, начиная от нулевой дозы на кривой выхода раков в японской когорте) [21].

Противоречие усугубляется, если вспомнить последние работы по эпидемиологии малых доз радиации, которые НКДАР цитирует в своих документах. В ряде случаев авторы таких работ утверждают об обнаружении достоверного учащения раков и лейкозов для доз менее 100 мГр. Можно упомянуть исследования прежних лет, где было показано увеличение частоты раков щитовидной железы при облучении в детском возрасте (от 70–90 мГр), рост выхода со́лидных раков в японской когорте (порядка 50–60 мГр), учащение раков новорожденных после рентгеноскопии во время беременности (10–20 мГр), а также повышения уровня со́лидных раков в объединенной когорте работников ядерной индустрии 15 стран (до 100 мГр). В последние же годы появились и принципиально новые данные. Сообщалось, например, об увеличении выхода раков и лейкозов при повышенном естественном [55, 56] и аварийном [58] радиационным фоне, а также после компьютерной томографии [67]. Опубликованы новости о том, что для ликвидаторов аварии в Чернобыле зарегистрировано учащение стохастических эффектов [59–61].

Тем не менее, биологические закономерности заставляют полагать, что верно, скорее всего, утверждение о слабой радиационной атрибутивности стохастических эффектов в области малых доз радиации. Ведь существуют 6-й, 7-й и 9-й критерии причинности Бредфорда–Хилла для эпидемиологии (согласованность с биологическими закономерностями, биологическое правдоподобие и экспериментальные доказательства).

Биологические данные не позволяют ни предложить приемлемый молекулярный механизм индукции канцерогенных мутаций после облучения в малых дозах, ни закономерно воспроизвести этот канцерогенез в опытах на животных, облученных в таких дозах. Прямые мишенные эффекты при малых дозах радиации не рассматриваются в качестве механизма индукции мутаций в онкогенах и генах-супрессорах, поскольку слишком мала вероятность поражения нужной мишени квантом излучения. Равным образом – и с возможностью косвенного эффекта облучения. Отсутствует при дозах до 100 мГр и механизм, связанный с немишенным эффектом – с нестабильностью генома [1–7, 96]. Это было продемонстрировано экспериментально в последние годы и, отчасти, удостоверено НКДАР, который полагает, что индукция нестабильности генома *in vivo* может быть вообще проблематичной [47].

Наконец, для доз ниже 100 мГр редкоионизирующей радиации нет весомых доказательств индукции раков в опытах на животных, о чем свидетельствуют работы отечественных и зарубежных авторов, в том числе мета-анализ сотен таких работ, опубликованный в 2012 г. [110].

Вопрос с границей малых доз имеет, как сказано, длительную историю. В то же время, в последние годы был введен принципиально новый диапазон – очень малые дозы (до 10 мГр), который можно найти теперь в работах как отдельных авторов, так и в разрабатываемых документах НКДАР (в результате диапазон малых доз составил свыше 10 мГр до100 мГр). Следует отметить, что наименьшие дозы, для которых были достоверно продемонстрированы стохастические эффекты (детские раки после облучения *in utero*) находятся на границе очень малых (10 мГр) и малых (10–100 мГр) доз, составляя 10–20 мГр.

Что же касается средних и больших доз, то эти дефиниции не претерпели существенных изменений со времени публикации нами работ [6, 7]. Наиболее удачным кажется определение диапазона средних доз по BEIR-VII [35], который составляет свыше 0,1 и до 1 Гр включительно. Следовательно, большие дозы – это дозы сверх 1 Гр.

В литературе можно встретить также обозначение «очень большие дозы», но обычно это наимено-

вание отражает просто стремление подчеркнуть особую величину. Применительно к целям настоящего обзора и шире, мы предлагаем ввести точную границу для термина «очень большие» (сверхбольшие) дозы, к которым уместно отнести значения свыше 10 Гр. Обоснованием является то, что свыше этой границы регистрируются локальные лучевые ожоги, а также выраженный кишечный синдром. Более того, опыт Чернобыля показал, что при дозах свыше летальных, но до 10 Гр, возможно полное восстановление от лучевой болезни [81].

Особенностью сверхбольших доз является то, что, вследствие, вероятно, «клеточного очищения» и элиминации потенциально злокачественных клеток, частота выхода раков при очень больших дозах меньше, чем при больших дозах.

Приведенные величины были разработаны независимо от мощности дозы ионизирующего излучения. Между тем, НКДАР и другие организации располагают определенными дефинициями для малой мощности дозы, которые, однако, не изменились относительно прежних десятилетий. Малая мощность дозы по критерию репарации (ДНК), составляющая 10^{-3} мГр/мин [14, 16], не имеет широкого использования, в отличие от значения, рассчитанного по критерию опухолеобразования у животных. Последнее составляет 0,1 мГр/мин при облучении в течение не более одного часа.

Далее. Исходя из исследований со́лидных раков в японской когорте, при хроническом воздействии излучения наиболее часто используют фактор дозы и мощности дозы (DDREF) равный 2, т.е. эффективность острого воздействия надо делить на 2. Однако, исходя из других критериев, DDREF может колебаться в достаточно широких пределах. В последние же годы, исходя из расчета рисков хронического воздействия на объединенной когорте работников ядерной индустрии 15 стран [70, 71], появилось предположение НКДАР, что величина DDREF может быть равна 1 (т.е. канцерогенные эффекты одной и той же дозы острого и хронического облучения приравниваются). Это не может быть правомерным в свете данных радиобиологии и радиационной медицины, а также не совпадает с более ранними положениями тех же НКДАР [14–16], МКРЗ [33, 34] и BEIR [35]. Вероятно, следует дождаться окончательных выводов НКДАР. Отказываться же вовсе от понятия DDREF кажется пока и преждевременным, и биологически неверным.

Подводя итог обзору, следует отметить, что в самые последние годы НКДАР и другие авторы проявили особую озабоченность тем, что, несмотря на десятилетия исследования малых доз, эти дозы так и не унифицированы официально. Автор же настоящего обзора обратил внимание на данный факт еще в 2004 г. [1, 2], опубликовав затем в 2005–2010 гг. соответствующие работы (в англоязычной [4] и отечественной [3, 5–7] литературе). Возможно, эти усилия все же дали свои плоды (или просто время пришло). Будем надеяться, что представленный вашему вниманию обзор на тему дефиниций для диапазонов доз облучения окажется в этом плане последним.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Котеров А.Н.* Заклинания о нестабильности генома после облучения в малых дозах. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 4, С. 55–72.
2. *Котеров А.Н.* Заклинания о нестабильности генома после облучения в малых дозах. // Бюлл. по атомн. энергии, 2004, № 8, С. 46–57.
3. *Котеров А.Н.* Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты. В кн.: Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Под общ. ред. акад. РАМН *Л.А. Ильина*. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ, 2004, С. 871–925.
4. *Koterov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects. // Int. J. Low Radiation, 2005, **1**, No. 4, P. 376–451.
5. *Котеров А.Н.* Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero*. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2006, **46**, № 5, С. 585–596.
6. *Котеров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 3, С. 5–26.
7. *Котеров А.Н.* Малые дозы радиации: факты и мифы. Основные понятия и нестабильность генома. – М.: Изд-во ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010, 283 с. (http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6000).
8. *Kellerer A.M.* 5th Symposium on Microdosimetry. // EUR 5452. Eds *J. Booz, H.G. Ebert, B.G.R. Smith*. – Luxembourg: Commission of the European Communities, 1976, P. 409–442.
9. National Council on Radiation Protection and Measurements. NCRP, 1979. Tritium and Other Radionuclide Labelled Organic Compounds Incorporated in Genetic Material, Rep. 63. – Washington: National Council on Radiation Protection.

10. International Comission on Radiation Units and Measurements. ICRU, 1983. Microdosimetry, Rep. 36. – Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements.
11. *Bond V.P., Feinendegen L.E., Booz J.* What is a low dose of radiation? // Int. J. Radiat. Biol., 1988, **53**, No. 1, P. 1–12.
12. *Booz J., Feinendegen L.E.* A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects. // Int. J. Radiat. Biol., 1988, **53**, No. 1, P. 13–21.
13. 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.
14. 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.
15. United Nations. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Adaptive responses to radiation in cells and organisms. – New York, 1994, P. 185–272.
16. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Biological effects at low radiation doses. – New York, 2000, P. 73–175.
17. *National Council on Radiation Protection and Measurements.* Influence of dose and its distribution in time on dose–response relationship for low-LET radiations. 1980. NCRP Report 64. Prepared by NCRP's Scientific Committee 40. – Bethesda, Maryland, USA: NCRP. 1980.
18. *Кудряшов Ю.Б.* Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). – М.: Физматлит, 2004, 448 с.
19. *Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и соавт.* Радиация и патология: Учеб. пособие. Под общ. ред. *А.Ф. Цыба.* – М.: Высш. шк., 2005, 341 с.
20. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. – М.: Высш. шк., 2004, 549 с.
21. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. – United Nations. New York, 2008, P. 17–322.
22. *Гераськин С.А.* Критический анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения. // Радиац. биология. Радиоэкология, 1995, **35**, № 5, С. 563–571.
23. *Кудяшева А.* Действие малых доз ионизирующего излучения. // Вестник ИБ, 2009, № 2, С. 2–6.
24. *Иванов И.В.* Исходная реактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах. – М.: Изд-во РМАПО, 2010, 272 с.
25. *Репин М.В., Репина Л.А.* Быстрый анализ дицентриков в лимфоцитах крови человека после воздействия ионизирующих излучений в малых дозах. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2011, **51**, № 4, С. 411–418.
26. *Beinke C., Meineke V.* High potential for methodical improvements of FISH-based translocation analysis for retrospective radiation biodosimetry. // Health Phys., 2012, **103**, No. 2, P. 127–132.
27. *Little M.P.* Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. // J. Radiol. Prot., 2009, **29**, No. 2A, P. A43–A59.
28. *Smith G.M.* What is a low dose?. // J. Radiol. Prot., 2010, **30**. No. 1. P. 93–101.
29. *Harrison J.* Biokinetic and dosimetric modelling in the estimation of radiation risks from internal emitters. // J. Radiol. Prot., 2009, **29**, No. 2A, P. A81–A105.
30. *Wakeford R., Tawn E.J.* The meaning of low dose and low dose-rate. // J. Radiol. Prot., 2010, **30**, No. 1, P. 1–3.
31. *Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Бежина Л.Н.* Радиационные инциденты и психическое здоровье населения. – М.: ФГУ ГНЦССП, 2009, 288 с.
32. *Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Шишков С.Н.* Экспертная оценка психических нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию повышенного уровня: Руководство для врачей и психологов. – М.: ФГУ ГНЦССП им. В.П. Сербского Минздравсоцразвития России, 2011, 260 с.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. *Brooks A.L.* Developing a scientific basis for radiation risk estimates: goal of the DOE Low Dose Research Program. // Health Phys., 2003, **85**, No. 1, P. 85–93.
37. *Tubiana M.* Dose–effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: The joint report of the Academie des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale de Medecine. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2005, **63**, No. 2, P. 317–319.

38. *Tubiana M., Aurengo A., Averbeck D., Masse R.* Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. // Radiat. Environ. Biophys., 2006, **44**, P. 245–251.
39. *Tubiana M., Arengo A., Averbeck D., Masse R.* Low-dose risk assessment: comments on the summary of the international workshop. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 6, P. 742–744.
40. III Международный симпозиум «Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты». // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2006, **51**, № 2, С. 24–30.
41. *Koterov A.N., Biryukov A.P.* The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by non-radiation factors. // Int. J. Low Radiation (Paris), 2011, **8**, No. 4, P. 256–312.
42. *Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бирюков А.П.* Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **55**, № 4, С. 55–84.
43. *Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L., Batata M.* Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. // Cancer, 1982, **50**, No. 2, P. 337–340.
44. *Wilde G., Sjostrand J.* A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. // Brit. J. Ophthalmol., 1997, **81**, No. 4, P. 261–266.
45. *Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M. et al.* Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 2, P. 233–243.
46. *Hsieh W.A., Lin I-F., Chang W.P. et al.*. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate *y* radiation in ^{60}Co-contaminated buildings in Taiwan. // Radiat. Res., 2010, **173**, No. 2, P. 197–204.
47. United Nations. UNSCEAR 2012, Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Biological mechanism of radiation action at low doses. – New York, 2012, 45 pp.
48. *Martin C.J., Sutton D.G., West C.M., Wright E.G.* The radiobiology/radiation protection interface in healthcare. // J. Radiol. Prot., 2009, **29**, No. 2A, P. A1–A20.
49. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation. // Radiat. Prot. Dosim., 2010, **140**, No. 2, P. 103–136.
50. *Averbeck D.* Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? // Health Phys., 2009, **97**, No. 5, P. 493–504.
51. *Петин В.Г., Пронкевич М.Д.* Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека. // Радиация и риск, 2012, **21**, № 1, С. 39–57.
52. *Кузин А.М.* Радиационный гормезис. // В кн.: Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Под общ. ред. акад. РАМН Л.А. Ильина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ, 2004, С. 861–871.
53. *Булдаков Л.А., Калистратова В.С.* Радиационное воздействие на организм положительные эффекты. – М.: Информ-Атом, 2005, 246 с.
54. *Boice J.D., Jr., Hendry J.H., Nakamura N. et al.* Low-dose-rate epidemiology of high background radiation areas. // Radiat. Res., 2010, **173**, No. 6, P. 849–854.
55. *Nair R.R., Rajan B., Akiba S. et al.* Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. // Health Phys., 2009, **96**, No. 1, P. 55–66.
56. *Tao Z., Akiba S., Zha Y. et al.* Cancer and non-cancer mortality among inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979–1998). // Health Phys., 2012, **102**, No. 2, P. 173–181.
57. *Luan Y.C., Shieh M.C., Chen S.T. et al.* Re-examining the health effects of radiation and its protection. // Int. J. Low Radiation, 2006, **3**, No. 1, P. 27–44.
58. *Hwang S.L., Guo H.R., Hsieh W.A. et al.* Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate gamma-radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983–2002. // Int. J. Radiat. Biol., 2006, **82**, No. 12, P. 849–858.
59. *Kesminiene A., Evrard A.S., Ivanov V.K. et al.* Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. // Radiat. Res., 2008, **170**, No. 6, P. 721–735.
60. *Romanenko A.Y., Finch S.C., Hatch M. et al.* The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chornobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. // Radiat. Res., 2008, **170**, No. 6, P. 711–720.
61. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по докладу «Оценка радиационных рисков онкологической заболеваемости и смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра». // Радиация и риск, 2010, **19**, № 4, С. 7.
62. *Иванов В.К., Максютов М.А., Чекин С.Ю. и соавт.* Риски цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2005, **45**, № 3, С. 261–270.
63. Текущее состояние РГМДР: дозы внешнего облучения участников ликвидации последствий ава-

рии на Чернобыльской АЭС по областям их постоянного проживания (без авторов). // Радиация и риск, 2009, **28**, № 1, С. 10–61.
64. *Котеров А.Н., Бирюков А.П.* Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. I. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 1, С. 58–79.
65. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. – United Nations. New York, 2000, P. 297–450.
66. United Nations. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Sources and effects of ionizing radiation. Volume II. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. – United Nations. New York, 2011, P. 45–220.
67. *Pearce M.S, Salotti J.A., Little M.P. et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. // Lancet, 2012, **380**, No. 9840, P. 499–505.
68. *Pierce D.A., Preston D.L.* Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. // Radiat. Res., 2000, **154**, No. 2, P. 178–186.
69. *Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. // Radiat. Res., 2007, **168**, No. 1, P. 1–64.
70. *Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al.* Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. // Brit. Med. J., 2005, **331**, No. 7508, P. 77–82.
71. *Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al.* The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 4, P. 396–416.
72. *Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. // Radiat. Res., 2008, **170**, No. 5, P. 661–665.
73. *Hall E.J., Metting N., Puskin J.* Low dose radiation epidemiology: what can it tell us?. // Radiat. Res., 2009, **172**, No. 1, P. 134–138.
74. *Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al.* Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. // Radiat. Res., 1995, **142**, No. 2, P. 117–132.
75. *Stewart A.M., Webb K.W., Hewi, D.* A survey of childhood malignancies. // Brit. Med. J., 1958, **30**, No. 5086, P. 1495–1508.
76. *Bithell J.F., Stewart A.M.* Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. // Brit. J. Cancer, 1975, **31**, No. 3, P. 271–287.
77. *Doll R., Wakeford R.* Risk of childhood cancer from fetal irradiation. // Brit. J. Radiol., 1997, **70**, P. 130–139.
78. *Bradford H.A.* The environment and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med., 1965, **58**, P. 295–300.
79. *Pollycove M., Feinendegen L.E.* Radiation hormesis: the biological response to low doses of ionizing radiation. // Health Effects of Low-Level Radiation, BNES, 2002, P. 1–12.
80. *Якимова Т.П., Гериштейн И.Г., Пащенко Н.С. и соавт.* Результаты радиационной терапии рака затылочного отдела с использованием малых, сенситизирующих доз облучения. // Вопр. онкологии, 1990, **36**, № 6, С. 678–682.
81. *Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А.* Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. А.К. Гуськовой. – М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2011, 254 с.
82. *Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Конопля Е.Ф. и соавт.* Биологическое действие малых доз ионизирующей радиации. // Радиобиология, 1991, **31**, № 3, С. 318–325.
83. *Webster E.W.* Garland Lecture. On the question of cancer induction by small X-ray doses. // Amer. J. Roentgenol., 1981, **137**, No. 4, P. 647–666.
84. *Muirhead C.R., Cox R., Stather J.W. et al.* Estimates of late radiation risks to the UK population. // Doc. NRBP, 1993, **4**, P. 13–157.
85. Временные допустимые уровни суммарного облучения населения в первый год после аварии на ЧАЭС. – М.: МЗ РФ, 1986.
86. 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.
87. *Boice J.D., Miller R.W.* Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. // Teratology, 1999, **59**, No. 4, P. 227–233.
88. *Sutherland B.M., Bennett P.V., Cintron-Torres N. et al.* Clustered DNA damages induced in human hematopoietic cells by low doses of ionizing radiation. // J. Radiat. Res., 2002, **43**, Suppl, P. S149–S152.
89. *Hayes D.P. No*n-problematic risks from low-dose radiation-induced DNA damage clusters. // Dose Response, 2008, **6**, No. 1, P. 30–52.
90. *Smith J.T., Willey N.J., Hancock J.T.* Low dose ionizing radiation produces too few reactive oxygen species to directly affect antioxidant concentrations in cells. // Biol. Lett., 2012, **8**, No. 4, P. 594–597.

91. *Mothersill C., Seymour C.* Genomic instability, bystander effects and radiation risks: implications for development of protection strategies for man and the environment. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2000, **40**, № 5, С. 615–620.
92. *Morgan W.F.* Genomic instability and bystander effects: a paradigm shift in radiation biology? // Mil. Med., 2002, **167**, No. 2, Suppl .P. 44–45.
93. *Wright E.G.* Radiation-induced genomic instability: manifestations and mechanisms. // Int. J. Low Radiat., 2004, **1**, No. 2, P. 231–241.
94. *Литтл Д.Б.* Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 3, С. 262–272.
95. *Пелевина И.И., Антощина М.М., Бондаренко В.А. и соавт.* Индивидуальные цитогенетические и молекулярно-биологические особенности лимфоцитов крови летчиков и космонавтов. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 2, С. 141–150.
96. *Котеров А.Н.* Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 4, С. 5–13.
97. *Maxwell C.A., Fleisch M.C., Costes S.V. et al.* Targeted and nontargeted effects of ionizing radiation that impact genomic instability. // Cancer Res., 2008, **68**, No. 20, P. 8304–8311.
98. *Zyuzikov N.A., Coates P.J., Parry J.M. et al.* Lack of nontargeted effects in murine bone marrow after low-dose in vivo X irradiation. // Radiat. Res., 2011, 175, No. 3, P. 322–327.
99. *Hamasaki K., Kusunoki Y., Nakashima E. et al.* Clonally expanded T lymphocytes from atomic bomb survivors in vitro show no evidence of cytogenetic instability. // Radiat. Res., 2009, **172**, No. 2, P. 234–243.
100. *Tawn E.J., Rees G.S., Leith C. et al.* Germline minisatellite mutations in survivors of childhood and young adult cancer treated with radiation. // Int. J. Radiat. Biol., 2011, **87**, No. 3, P. 330–340.
101. *Svensson J., Sjogren K., Faldt J. et al.* Liver-derived IGF-I regulates mean life span in mice. // PLoS One, 2011, **6**, No. 7, P. e22640.
102. *Ishii K., Hosoi Y., Yamada S. et al.* Decreased incidence of thymic lymphoma in AKR mice as a result of chronic, fractionated low-dose total-body X irradiation. // Radiat. Res., 1996, **146**, No. 5, P. 582–585.
103. *Sakamoto K., Myogin M., Hosoi Y. et al.* Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper half body irradiation. // J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol., 1997, **9**, P. 161–175.
104. *Hashimoto S. Shirato H., Hosokawa M. et al.* The suppression of metastases and the change in host immune response after low-dose total-body irradiation in tumor-bearing rats. // Radiat. Res., 1999, **151**, No. 6, P. 717–724.
105. *Mitchel R.E.J.* Low doses of radiation are protective in vitro and in vivo: evolutionary origins. // Dose–Response, 2006, **4**, No. 2, P. 75–90.
106. *Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г.* Уровни доз от инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающие развития бластомогенных эффектов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 3, С. 24–30.
107. *Makinodan T.* Cellular and subcellular alteration in immune cells induced by chronic, intermittent exposure *in vivo* to very low dose of ionizing radiation (ldr) and its ameliorating effects on progression of autoimmune disease and mammary tumor growth. // In: Low Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms. Ed: *Sugahara T., Sagan L.A., Aoyama T.* – Exerpta Medica: Amsterdam: 1992, P. 233–237.
108. *Ina Y., Sakai K.* Activation of immunological network by chronic low-dose-rate irradiation in wild-type mouse strains: analysis of immune cell populations and surface molecules. // Int. J. Radiat. Biol., 2005, **81**, No. 10, P. 721–729.
109. *Liu R., Xiong S., Zhang L., Chu Y.* Enhancement of antitumor immunity by low-dose total body irradiationis associated with selectively decreasing the proportion and number of T regulatory cells. // Cell. Mol. Immunol., 2010, **7**, No. 2, P. 157–162.
110. *Crump K.S., Duport P., Jiang H. et al.* A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis. // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev., 2012, **15**, No. 3, P. 210–231.
111. *Mothersill C., Seymour C.B.* Radiation-induced bystander effects and the DNA paradigm: an 'out of field' perspective. // Mutat Res., 2006, **597**, No. 1–2, P. 5–10.
112. *Brenner D.J.* Extrapolating radiation-induced cancer risks from low doses to very low doses. // Health Phys., 2009, **97**, No. 5, P. 505–509.
113. *Asaithamby A., Che D.J.* Cellular responses to DNA double-strand breaks after low-dose γ-irradiation. // Nucleic Acids Res., 2009, **37**, No. 12, P. 3912–3923.
114. *Rothkamm K., Lobrich M.* Evidence for lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2003, **100**, No. 9, P. 5057–5062.
115. *Tenforde T.S., Brooks A.L.* Perspectives of U.S. government agencies on the potential role of greater scientific understanding of low-dose radiation effects in

establishing regulatory health protection guidance. // Health Phys., 2009, **97**, No. 5, P. 516–518.
116. *Averbeck D.* Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? // Health Phys., 2009, **97**, No. 5, P. 493–504.
117. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека (очерки). – М.: Медицина, 1971, 380 с.
118. *Котеров А.Н., Никольский А.В.* Адаптация к облучению *in vivo*. // Радиац. биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 6, С. 648–662.
119. *Аклеев А.В.* Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. – Челябинск: Книга, 2012, 464 с.
120. United Nations. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex «Hereditary effects of radiation». – United Nations. New York, 2001, P. 5–160.
121. Радиационная медицина. Под ред *Л.А. Ильина*. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ, 2004, С. 871–925.
122. *Рябухин Ю.С.* Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 4, С. 5–45.
123. *Азизова Т.В., Власенко Е.В., Григорьева Е.С. и соавт.* Показатели заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в когорте рабочих ПО «Маяк», подвергшихся хроническому облучению. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 3, С. 28–36.
124. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Назаров В.Б., Тимошевский А.А.* Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений. Учебное пособие. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011, 92 с.
125. *Захарова М.Л., Безлепкин В.Г., Кириллова Е.Н. и соавт.* Генетический материал радиобиологического репозитория тканей человека и некоторые результаты его исследования. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **55**, № 5, С. 5–13.
126. *Безлепкин В.Г., Кириллова Е.Н., Захарова М.Л. и соавт.* Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятий ядерной промышленности. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2011, **51**, № 1, С. 20–32.
127. *Даренская Н.Г. Короткевич А.О., Малютина Т.С. и соавт.* Возможность прогнозирования индивидуальной тяжести поражения при лучевых воздействиях в сверхлетальных дозах. Прогнозирование уровня работоспособности у облученных крыс и собак по их реакции на физическую нагрузку до облучения. // Радиац. биология. Радиоэкология, 2001, **41**, № 2, С. 171–176.
128. *Bhatti P., Veiga L.H., Ronckers C.M. et al.* Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. // Radiat. Res., 2010, **174**, No. 6, P. 741–752.
129. *Ronckers C.M., Sigurdson A.J., Stovall M. et al.* Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. // Radiat. Res., 2006, **166**, № 4, P. 618–628.
130. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP 21(1–3). ICRP Publication 60. – Pergamon Press, Oxford, 1991.
131. *Pierce D.A., Vaeth* M. The shape of the cancer mortality dose-response curve for the A-bomb survivors. // Radiat. Res., 1991, **126**, No. 1, P. 36–42.
132. *Little M.P., Muirhead C.R.* Derivation of low dose extrapolation factors from analysis of curvature in the cancer incidence dose response in Japanese atomic bomb survivors. // Int. J. Radiat. Biol., 2000, **76**, No. 7, P. 939–953.

Поступила: 01.11.2012
Принята к публикации: 27.02.2013

А.К. Гуськова

ФОРМИРОВАНИЕ БАЗ ДАННЫХ И РЕГИСТРОВ КАК ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ СТРАНЫ

A.K. Guskova

Creating Databases and Registers for Organization of Medical Monitoring and the Population Health Evaluation

РЕФЕРАТ

Статья является попыткой научного обоснования программы медицинского обслуживания лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения в настоящее время. Анализируются основные позиции для принятия подобных решений двадцать пять лет тому назад, сложившихся на основе изучения собственного опыта и литературы, имевшейся к тому времени. За прошедший период произошли существенные изменения в условиях облучения и трактовке некоторых радиобиологических позиций. При этом сохраняется основной постулат радиобиологии: количественная зависимость вероятности возникновения и степени выраженности радиобиологических эффектов от пространственного и временного распределения дозы. Именно модификация этих последних параметров, произошедшая за указанный период, определяет необходимость изменения медицинских решений, касающихся огромных по численности групп населения и профессионалов. Указывается на высокую информативность и полезность сведений, накопленных в радиологических, дозиметрических и нозологических регистрах для оценки здоровья населения страны в целом. Соответственно, общими являются некоторые меры, направленные на минимизацию реальных факторов риска и оптимизацию показателей здоровья. Подчеркивается огромная значимость социально-экономических факторов для формирования демографической характеристики того или иного региона, что ограничивает подбор адекватных сравнений для большой территории и отдельных групп, проживающих на этой территории. Например, таким адекватным контролем для наиболее пострадавшей при аварии ЧАЭС области (Брянской) является Рязанская область. Сочетание ряда неблагоприятных и благоприятных факторов обусловило отсутствие заметного искажения демографической структуры наиболее пострадавшего региона России.

Ключевые слова: *радиация, контрольный и основной регионы, облучение населения, профессиональное облучение, медицинский мониторинг*

ABSTRACT

This paper is an attempt to justify the scientific program of health care for people currently being exposed to ionizing radiation.

The basic positions of such decisions being made twenty-five years ago are analyzed; they were established on the base of own experience and the literature data at that time. In the period passed there have been significant changes in the conditions of irradiation and understanding of some radiobiological positions. The basic postulate of radiobiology is still there: a quantitative dependence of the probability and implementation of radiobiological effects of spatial and temporal distribution of dose.

Modification of the latter parameters occurred during the period mentioned above determined the need to change the medical decisions related to the huge number of groups of population and professionals. It is pointed out that the information accumulated in the radiological, dosimetrical, and clinical entities registers is informative and useful to assess the health of the population as a whole.

Accordingly, the measures aimed to minimize the real risks and optimize the health outcomes are quite common.

The great importance of socio-economic factors for the formation of the demographic characteristics of a region is underlined. There are some limitations in the selection of appropriate adequate groups of people living in the large areas for necessary comparison. For example, such an adequate control for the most affected by Chernobyl accident region (Bryansk) is the Ryazan region. A combination of adverse and favorable factors led to the absence of distortion of the demographic structure of the most affected regions of Russia.

Key words: *radiation, control and the basic regions, irradiate of population, occupational irradiation, medical monitoring*

В течение более полувека в системе предприятий атомной отрасли и наблюдения за контингентами, вовлеченными в нештатные ситуации с повышенным уровнем облучения, действовала сложившаяся система медицинских осмотров и наблюдения с соответствующими рекомендациями медицинского и гигиенического характера.

По большей части наблюдение за профессиональными контингентами и лицами, проживавшими в зонах аварийных или сверхрегламентных выбросов этих предприятий, было сосредоточено в специальной отдельной отрасли здравоохранения, курируемой так называемым третьим Главным Управлением Минздрава СССР.

Концентрация сведений в области радиационной медицины по режимным условиям наложила отпечаток на деятельность широкой медицинской общественности и медицинских учреждений, которые должны были бы заниматься состоянием здоровья лиц, изготовляющих и использующих источники излучения в народном хозяйстве, медицине, науке.

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: guskova@fmbcfmba.ru

Первые попытки объединения опыта и известной координации между двумя этими подразделениями были предприняты при создании радиологического отделения в НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР (1961–1974 гг.).

Все эти годы существовала система санитарно-эпидемиологических станций с наличием в большинстве из них радиологических групп, деятельность которых в научно-практическом плане координировал НИИ радиационной гигиены Минздрава РСФСР (г. Ленинград).

Несмотря на столь нечеткое распределение обязанностей, деятельность этих служб должна быть признана весьма удовлетворительной. Основные решения по реабилитационным мероприятиям для людей и санитарно-гигиеническим мероприятиям по улучшению условий труда и проживания в плане совершенствования радиационной безопасности проводились неукоснительно.

Опыт этого периода времени освещен в специальном руководстве по организации медицинского обслуживания лиц, подвергающихся действию ионизирующего излучения. Это «Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения» было издано в 1985–1986 гг. (дополнительный тираж 4650 экземпляров обеспечил широкое ознакомление с ним большого круга лиц).

В руководстве были подробно изложены основные клинико-физиологические предпосылки к наблюдению за органами и физиологическими системами наиболее чувствительными к действию излучения, а также некоторыми особыми группами лиц (женщины, дети), которые могли быть признаны критическими в отношении облучения.

Заключающие главы руководства содержали принципиальные установки и рекомендации, порожденные опытом по критерию отбора лиц для диспансеризации, срокам и правилам ее проведения в соответствии с уровнем доз и нормативами. Путем сопоставления этих данных определялось как соответствие нормативам, так и необходимость некоторых дополнительных мероприятий, а иногда и показания к пересмотру регламента.

При этом особо выделялись лица, работающие в обычных условиях профессионального облучения, а также становившиеся участниками нештатных ситуаций, сопровождавшихся повышенным облучением и риском для состояния их здоровья. Аналогичным образом выделены были также и лица, проживавшие поблизости от атомных предприятий при соблюдении регламентов выбросов этих предприятий, не создававших возможностей повышенного облучения. Особо выделялись контингенты, для которых выбросы могли создать ту или иную степень опасности или создавали реальную возможность превышения рекомендуемых пределов доз, что могло вызвать изменение в состоянии здоровья, требующие их своевременного распознавания и соответствующих медико-гигиенических мероприятий.

За прошедшие годы произошло много существенных изменений. Закономерно существенно снизились уровни профессиоанльного облучения на основных предприятиях атомной отрасли и энергетики. Рекомендуемый норматив дозы профессионального облучения даже при длительной работе практически исключает возможность развития эффектов детерминированного облучения. Сохраняется необходимость оценки отдаленных стохастических эффектов.

Одновременно в сферу воздействия ионизирующего облучения в эти годы остаются вовлеченными значительные контингенты лиц из населения, в том числе привлекаемых для выполнения некоторых работ по деконтаминации в зонах радиоактивного загрязнения.Так, признается, что только на Урале проживает до 400 тыс. людей, находившихся в зонах радиоактивного загрязнения и повышенного внешнего облучения в связи с их расположением вблизи первого атомного предприятия страны. При этом имело место загрязнение водной системы (р. Теча и оз. Карачай) выбросами предприятия в основном за период с 1949–1951 гг. в реку Течу, а позднее – в оз. Карачай. Одновременно часть этих же регионов попала в зону аварийного выброса из хранилища радиоактивных отходов предприятия «Маяк» в сентябре 1957 г. (Восточно-Уральский радиоактивный след). До 420 тыс. лиц были в той или иной степени вовлечены в зону проведения наземных и воздушных испытаний ядерного оружия (до 1961 г.). Признается, что свыше 3 млн. человек были сопричастны крупномасштабной аварии на ЧАЭС в 1986 г. вследствие проживания в регионах, подвергшихся радиоактивному выбросу, либо привлеченных к исполнению противоаварийных работ в различных регионах страны. Продолжают работать на предприятиях атомной промышленности и энергетики, а также в научных учреждениях отрасли тысячи людей, десятки тысяч проживают в непосредственной близости к ним в настоящее время.

Таким образом, становится совершенно очевидным, что многие вопросы организации рационального медицинского наблюдения за этими контингентами остаются актуальными, по крайней мере, для 5 млн человек и в настоящее время.

Безусловно, при этом изменяется причастность отдельных когорт к тем или иным уровням облучения, что требует модификации системы медицинского обслуживания. Закономерно возрастает значимость нерадиационных факторов, сопутствующих облучению как в обычных условиях функционирования, так и, особенно, при крупных авариях и инцидентах.

К сожалению, монофакторный принцип анализа, адресованный только установлению значимости радиационного фактора, присутствует в большинстве работ и до настоящего времени. Характерным примером является отчет по работе Российского медико-дозиметрического регистра (РМДР), опубликованный в специальном бюллетене за 2011 г. Не принимается во внимание, что к облучаемым регионам относится лишь очень ограниченная группа территорий и контингента населения за исключением отдельных примеров, касающихся прогноза опухолей щитовидной железы у пяти действительно пострадавших районов Брянской области. Не принимается для обоснования чрезвычайно малый «шаг дозы» с учетом точности ее определения, а математически существенное отличие приписывается именно этому малореальному вкладу радиационного фактора. К такого же рода заблуждениям относится и завышенная оценка достоверности отличий исследуемых групп и населения России без учета существенных отличий в частоте и структуре выявленных заболеваний на основе оценки обращаемости или результатов целенаправленной, хотя и неполной диспансеризации. Совершенно понятным становится, что более значимыми являются показатели смертности, а в известной мере и ее структуры.

Огромную помощь в рациональном решении указанных проблем приносят созданные за это время и активно работающие медико-дозиметрические и нозологические или целевые регистры и базы данных.

Особо следует отметить уникальный медико-дозиметрический регистр персонала ПО «Маяк», охватывающий данные на лиц, работавших и работающих на этом предприятии, особенно нанятых на него в сроки 1948–1958 гг. Регистр в целом охватывает данные на 18 тыс. человек, жизненный статус которых прослежен для 92–94 % из них на протяжении всех этих лет наблюдения. Известны не только частота, сроки и причина летальных исходов от собственно лучевых заболеваний, но и основных распространенных социально-значимых болезней (гипертоническая, ишемическая болезнь, атеросклероз, болезни опорно-двигательного аппарата и др.). Весьма значимым при правильном его использовании является Российский медико-дозиметрический регистр, выделенный из общесоюзного регистра (В.К. Иванов, А.Ф. Цыб). Он охватывает данные в целом на 700 тыс. человек, в т.ч. на 190 тыс. ликвидаторов и значительную группу их потомков, а также лиц, отселенных или самостоятельно уехавших с загрязненных выбросами территорий.

Сохранились также регистры отдельных бывших союзных республик, к сожалению, с несколько иной системой регистрации и анализа данных (Украина, Армения, Белоруссия, Литва).

Чрезвычайно важным следует признать нозологические регистры, ведущиеся в крупных онкологических центрах по раковой заболеваемости детей и взрослых, в том числе с выделением некоторых групп лиц, сопричастных аварии ЧАЭС. В первую очередь это касается регистра опухолей и нераковых заболеваний щитовидной железы в России, Белоруссии и Украине из числа лиц, бывших детьми раннего возраста в период интенсивных выпадений изотопов йода (апрель–июнь 1986 г.). Наиболее тщательно анализ существующих данных и прогноз осуществляется в объединенном регистре России и Белоруссии. Из имеющихся ныне 252 случаев рака у детей и прогнозируемого на последующие годы 1100 случаев до 40–50 процентов причисляется к воздействию радиационного фактора.

Регистр Украины строился на основании не индивидуализированных, а коллективных доз, что резко увеличило численность контингента за счет больших групп населения отдельных регионов с низкими дозами облучения. Это затрудняет анализ полученных данных и их сопоставление с российско-белорусским регистром.

Имеется также отраслевой регистр лиц, участвовавших в противоаварийных работах на ЧАЭС, на базе которого может быть установлена значимость дозы, полученной в противоаварийных работах по сравнению с другими источниками их облучения (профессиональное и медицинское). Регистр этот, возглавляемый А.Р. Туковым, используется для анализа как самостоятельно, так и в рамках РМДР.

Обобщены данные по России за весь период существования отрасли по группе лиц, вовлеченных в различные радиационные инциденты и аварии, в том числе с развитием у них острой лучевой болезни и местных лучевых поражений (Т.В. Азизова, Н.М. Надежина, И.А. Галстян и др.). Эти данные могут быть сопоставлены с соответствующими национальными регистрами США, Великобритании и других стран. Особо проанализированы судьбы группы лиц порядка 150 человек, перенесших острую (И.А. Галстян) и примерно 2,5 тыс. лиц (Н.Д. Окладникова) – хроническую лучевую болезнь.

Таким образом, опыт, накопленный за последние 25 лет, позволяет оценить приемлемость принципиальных установок, сформулированных в указанном выше Руководстве.

Существенные изменения в уровнях облучения, ранжировании территории и групп лиц, происшедшие к настоящему времени, требуют существенной модификации некоторых положений этого руководства. Вместе с тем, сохраняют свое значение уникальные обобщения материалов для таких значительных по численности и длительности наблюдения когорт с целенаправленным диспансерным наблюдением за ними, позволяющие получить исключительно важные в научно-практическом отношении сведения. Однако возникает необходимость критически рассмотреть во многом формальные статистические сводные сведения по демографическим показателям страны и отдельных ее областей, относимых в целом к зонам поставарийного загрязнения. Последние концентрируют преимущественно данные по обращаемости большей части населения за медицинской помощью, что позволяет говорить только о развернутых клинических формах заболевания. В этих материалах тонут сведения об очень ограниченных группах лиц, где сведения о заболеваемости опираются на данные диспансерного наблюдения.

Таким образом, для большинства населения невозможно определить сроки и возраст возникновения болезней в начальной их стадии и тем самым оценить и меры первичной профилактики и минимизации основных действующих рисков, хотя для ограниченной группы с целенаправленной диспансеризацией такая возможность имеется. Соответствующим образом трансформируются в этих группах сроки и причины, а также возраст наступления летальных исходов заболевания, определяющих структуру и частоту смертности в различных возрастно-половых группах, в том числе и населения страны в целом. В то же время подлинные сведения о значимости отдельных факторов риска и управление ими могли бы явиться рациональной основой для реального оздоровления населения страны, продления его трудового долголетия в условиях несомненного дефицита кадров работоспособного возраста.

Далее, необходимо оценить потенциальные источники повышенного облучения и нарушения правил эксплуатации этих истоничков, которые могут привести к повышенному облучению различных групп лиц. Наличие таких источников на территории региона, как правило, устанавливают как ведомственные учреждения отрасли, так и радиологические группы территориальных органов Роспотребнадзора. Их работа чрезвычайно эффективна и полезна, и в этом можно было убедиться на основании ознакомления с радиационными паспортами отдельных территорий страны.

Ранжирование территорий и группировка контингентов в настоящее время лишь в редких случаях может проводиться по уровню доз. Это касается лишь работающих на хранилищах радиоактивных веществ, в местах складирования конструкционных материалов, снятых с атомных установок, занятых на зарядке облучателей или контролирующих атомные заряды. Для остальных группирование контингента с целью диспансерного наблюдения должно определяться не сомнительными различиями в минимальных уровнях доз, а общеизвестными нерадиационными реальными факторами риска тех или иных заболеваний.

Такое разделение должно предусматривать частоту и объем медицинских исследований, а также принятие соответствующих решений по условиям работы и реже – месту проживания. Динамика спада доз облучения на загрязненных территориях такова, что некоторые из них приближаются по уровню облучения к естественному радиационному фону. Таким образом, ранжирование уже не может определяться их первоначальным расположением в зонах возможного достижения или даже превышения предела дозы для аварийного облучения населения.

Во многом радикальное изменение уровней профессионального облучения произошло и на предприятиях атомной отрасли. Таким образом, сроки получения основной доли суммарной дозы отдаляются у большинства людей несколькими десятилетиями. При этом происходит закономерное увеличение возраста наблюдаемых и возрастание значимости всех других сопутствующих ему рисков.

Подобное группирование для наблюдаемых лиц является оптимальной мерой для сохранения их здоровья и реальной трудоспособности, если пациент прислушивается к рекомендациям врача и систематически их выполняет. При этом он должен быть ориентирован, что комбинация с профессиональными факторами часто утяжеляет прогноз по риску отдельных заболеваний (болезни органов дыхания). Таким образом, должен быть сформулирован отказ от признания в качестве ведущего радиационного фактора риска. Дается и соответствующее разъяснение пациенту, позволяющее ему рационально организовать свою жизнь, избегая реальных, а не надуманных факторов риска.

Очень важным является разумное уточнение сроков действия тех или иных рекомендаций. Стратификация контингентов и ранжирование территорий по дозе сразу после аварии вполне адекватна и обес-

печивает в первую очередь радиационную безопасность при максимально консервативном прогнозе.

Подобные решения относились и к первым наиболее неблагоприятным по условиям труда годам работы атомной отрасли, а также к раннему поставарийному периоду. Именно в эти очень ранние сроки не только по достигнутой, но и по прогнозируемой дозе адекватной мерой являлось прекращение работы для персонала и эвакуация населения. Подобные примеры успешных мероприятий демонстрируют срочное отселение тысячи лиц в 1957 г. с территории ВУРСа, эвакуация населения г. Припяти и близлежащих поселков после аварии на ЧАЭС в 1986 г.

Явно запоздалым было отселение людей из близлежащих к месту сброса радиоактивных отходов в реку Течупоселков и столь же необоснованным и неблагоприятным позднее отселение, когда основная доля суммарной дозы была уже аккумулирована пострадавшими. Позднее отселение вызывало только тяжелую эмоциональную реакцию и неоправданно ухудшило условия жизни и медицинского обслуживания этих лиц.

Не могут быть бессрочными и решения, касающиеся оценки состояния здоровья и степени инвалидизации подавляющего большинства лиц, вовлеченных в радиационные ситуации. Лишь в немногих случаях, когда утрата трудоспособности и тяжесть изменений являются необратимой (ампутация конечностей, удаление пораженного органа и другие), не возникает необходимости и только оскорбляет пациента повторное направление его на МСЭК.

Вместе с тем, для подавляющего большинства лиц, даже перенесших лучевую болезнь и местные лучевые поражения, спустя некоторые сроки возникает реальная возможность возобновления их деятельности, хотя и в ограниченных условиях, безусловно при исключении дальнейшего облучения. Примеры такого возвращения к трудовой деятельности свидетельствуют о благоприятном влиянии трудовой занятости на психику и здоровье пациентов. Они в лучшей степени откликаются на необходимые лечебные мероприятия, в том числе на целенаправленный отдых и лечение, не сосредоточиваются на своих дефектах и пережитом стрессе. Их труд нужен не столько обществу, сколько им самим как основа социальной адаптации.

Таким образом, во всех рекомендациях по ранжированию территорий, категоризации групп населения и работников, рекомендациях по мероприятиям необходимо указывать определенные сроки. После истечения этих сроков, в свете обновленной и дополненной информации либо подтверждается дальнейшее использование рекомендаций, либо вводятся соответствующие новые постановления и решения. Об аргументации последних должно быть постоянно информированы руководители регионов и лица, к которым относятся эти рекомендации. Подобный пересмотр обеспечивает включение в хозяйственную деятельность необоснованно исключенных из нее обширных регионов. Возрастает возможность производства безвредной сельскохозяйственной продукции, благоприятно изменяется социально-экономическое положение проживающего там населения.

Возвращение к трудовой деятельности в условиях современных уровней и доз сохраняет за отраслью высококвалифицированные кадры и при соответствующем их информированом согласии не приносят какого-либо вреда. Мы также имеем ряд благоприятных примеров возврата лиц, перенесших лучевую болезнь, к руководящей, творческой научной и педагогической деятельности.

При определении групп наблюдения возникают как практические вопросы организации наблюдения за огромными по численности контингентами, так и необходимость решения некоторых научных вопросов. Особо в научном и практическом плане должна быть выделена группа лиц с доказанным радиационным риском возникновения у них опухолей щитовидной железы. В этой группе лиц за очень ограниченный срок (1990–2010 гг.) уже реализовался данный риск в виде достоверного повышения частоты возникновения опухолей щитовидной железы с очевидным вкладом значимости радиационного фактора, по крайней мере, у половины пациентов этой группы. Другой причиной учащения возникновения опухолей является широкий целенаправленный скрининг, отразившийся и на частоте выявления опухолей щитовидной железы у населения страны в целом. Вместе с тем, и по этой группе помимо организации длительного диспансерного наблюдения и системы лечебных мероприятий требуются уточнения некоторых важных вопросов. К ним относятся: частота и характер диагностических мероприятий, гистологическая верификация процесса, рациональный выбор терапевтических мероприятий и оценка их эффективности. Таким образом, выделение этой группы потенциального риска является необходимым как в практическом, так в научном отношении.

В научном плане, по-видимому, целесообразно выделить и ограниченную группу лиц, у которых можно предполагать достижение или даже превышение регламентированной аварийной дозы. Это определяется тем, что индивидуальный контроль доз и само качество дозиметрических исследований у персонала и населения, особенно в начальный постава-

рийный период, содержит в себе значительную неопределенность. Еще труднее найти адекватный контроль для лиц с аналогичным объемом наблюдения, но при заведомом непревышении дозы в 100–200 мЗв за период противоаварийных работ или проживания в загрязненной выбросами зоне.

Группирование контингента по объему и срокам диспансерного наблюдения, как уже говорилось выше, должно определяться не мифологизированными различиями в величине минимальных доз, а их принадлежностью к различным общеизвестным факторам риска развития тех или иных заболеваний. Подобная стратификация обоснованно определяет необходимые сроки и объем диагностических приемов, позволяющих минимизировать факторы риска, своевременно распознавать ранние стадии болезни и проводить их эффективное лечение. Только это позволит достичь реального улучшения состояния здоровья, естественно, при тесном сотрудничестве медиков и пациентов.

Специально коснемся нашего представления о мотивах назначения и целесообразности ряда льготных мероприятий для лиц, ныне работающих в атомной отрасли или, в связи с условиями проживания, находящихся в контакте, хотя и минимальном, с неизбежными факторами радиационного риска.

К льготам для персонала относятся: высокий уровень зарплаты, длительность отпуска, доступность различных форм отдыха и профилактического оздоровления, возможность лечения в высокоспециализированных стационарах. Это обосновано тем, что часто от их профессиональной культуры, психофизиологических и личностных особенностей работников атомной отрасли зависят быстрота освоения многоплановой сложной информации, ее оценка и принятие срочных ответственных решений. Этими решениями определяется не только судьба человека, первым узнавшего об отклонении от штатного режима работы радиационно-опасной установки, но и судьба персонала всего объекта, а по большей части и близлежащего региона и населения страны.

Если же речь идет о решениях, касающихся лиц, вовлеченных в аварийную ситуацию (участие в противоаварийных работах, проживание в зонах аварийных выбросов), то столь же ответственными являются решения первых лиц и административных структур различного уровня в зависимости от масштаба аварии. Примеры значимости таких решений приводились нами выше.

По рекомендации МАГАТЭ (2007 г.) при малом инциденте и возможности возникновения радиационных поражений у немногих лиц решение может принимать медицинская служба и администрация предприятия, ограничиваясь лишь информацией, общей для страны. Вопрос о передаче информации в международные организации определяется правительством страны.

При увеличении масштаба аварии возникает необходимость в обращении за помощью и консультацией к заранее определенным инстанциям, медицинским и административным службам региона и даже страны. В каждой из этих ситуаций ведущим должен быть принцип единоначалия на различном уровне, соответствующем масштабу ситуации. Могут привлекаться различные организации и специалисты, но принцип единоначалия сохраняется. Сохраняется целесообразность адресного характера информации: из одного компетентного источника. Все остальные информирующие инстанции в этой ситуации должны опираться на консультацию компетентных служб, проводящих противоаварийные мероприятия и расследующих причину аварии.

Очень актуальным при рассмотрении всех подобных ситуаций и при плановом осуществлении всех мероприятий является своевременная адекватная адресная информация. МАГАТЭ в публикации 2007 г. приводит формы этих извещений в различные сроки после угрозы радиационной ситуации или ее реализации. Эти извещения адресованы непосредственным участникам, населению региона страны, стране в целом с практическими рекомендациями, наиболее целесообразными для данного момента и, как правило, легкодоступными. По мере уточнения информации эти первые рекомендации соответственно должны изменяться и становиться более целесообразными по сравнению с первоначальными, которые опирались лишь на весьма ориентировочные суждения о происшедшем событии.

Также целесообразно периодически информировать персонал и население о текущей ситуации по уровням радиационных воздействий на них, повторно разъяснять соотношения принятых нормативов с реально опасными для человека, позволяющих жить без каких-либо ограничений, либо требующих некоторых несложных действий по изменению режима жизни.

Из анализа многолетнего опыта следует, что повторная информация о «жертвах атомной бомбардировки» спустя 65 лет от момента атомного взрыва, без указания на уровни доз и истинные причины ухода людей из жизни, является мощным травмирующим фактором для людей, не обладающих достаточными сведениями о биологических эффектах облучения. Вместе с тем, в текущих программах телевидения, в доступных средствах массовой информации, в том числе и в Интернете, очень недостает развернутых

сведений о реальном действии радиации на человека, в том числе данных о четко выраженной зависимости эффекта от уровня облучения. Не приводятся наглядные примеры высоких восстановительных процессов, завершающих иногда даже тяжелый период непосредственного лучевого заболевания.

Адекватные и объективные публикации по действию радиации сосредоточены в нескольких профилированных медико-биологических журналах, читателями которых являются немногочисленные группы квалифицированных в этой области профессиональных специалистов. Подобные статьи очень редки в популярных, общеклинических журналах, где они крайне необходимы, как для просвещения населения в целом, так и, особенно, для информирования врачей различных базовых специальностей. При этом последние должны обладать хотя бы минимумом сведений, касающихся действия радиации на те системы и органы, патологией которых они занимаются. Именно к ним вначале приходит пациент с тревогами о состоянии своего здоровья в связи с имевшим место облучением. Опровергнуть эти первоначально ложные указания бывает очень трудно, когда пациент обращается за экспертизой уже к высококвалифицированным специалистам.

И, наконец, следует сказать, что описанные выше регистры и базы данных являются очень важными достоверными источниками, на основе которых в последнее время можно судить о состоянии здоровья населения страны в целом. Именно о них, при имеющем место уровне доз, практически не действующих как фактор риска для здоровья, можно судить о том, в каком возрасте и когда возникают те или иные наиболее распространенные заболевания, как они протекают, в какой мере изменяются их исходы при адекватном систематическом лечении, что следует сделать в условиях жизни и профессиональной деятельности людей, чтобы продлить их трудовое долголетие.

Весьма актуальным является опубликование подобных примеров в популярной прессе и различных СМИ для населения в целом, во многом находящегося под гипнозом неадекватных и прочно фиксированных представлений при эмоционально психической сфере. Недостает людям сведений об основных типичных демографических показателях населения страны в целом: как часто и в каком возрасте они болеют, когда и почему возникают неблагоприятные исходы этих заболеваний, что следует делать для их предотвращения или хотя бы для удлинения сроков их появления. Очень важным является также наличие у населения сведений, в каком соотношении находятся существующие или планируемые для некоторых особых ситуаций нормативы и пределы доз и дозы, вызывающие повреждения здоровья человека. Такого рода сведения позволят населению практически оценить, в какой мере их минимальное изменение может сказаться на состоянии их здоровья, так же как и для других внешних факторов (температура, влажность, сила ветра и др.). Эти сведения нужны всем группам населения с соответствующей их корректировкой для лиц различного возраста и характера трудовой деятельности.

В ближайшее время следует ожидать утверждения ряда инструктивно-методических документов по организации медицинского обслуживания лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения. В настоящей публикации мы попытались обосновать, в какой мере должны быть трансформированы наши взгляды и проведено группирование лиц по объему и срокам наблюдения по сравнению с тем, как решались эти вопросы четверть века тому назад. Данная публикация завершается списком доступной и рекомендуемой литературы, которая позволит более детально ознакомиться с положениями, взятыми за основу настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения. Под ред. *Л.А. Ильина*. – М.: Энергоатомиздат, 1986, 184 с.
2. Техногенное облучение и безопасность человека. Под ред. *Л.А. Ильина*. – М.: ИздАТ, 2006, 304 с.
3. *Гуськова А.К., Аклеев А.В., Кошурникова Н.А.* Первые шаги в будущее вместе: атомная промышленность и медицина в Южном Урале. Под ред. *А.К.Гуськовой*. – М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2009, 183 с.
4. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Под ред. *А.В.Аклеева, М.Ф.Киселева*. – М.: Медбиоэкстрем, 2000, 530 с.
5. *Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А.* Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. *А.К.Гуськовой*. – М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2011, 253 с.
6. *Гагаринский А.Ю., Гагаринская И.В.* Ядерная энергетика в 2010 году. XVII Александровские чтения – М.: НИЦ «Курчатовский институт», 2012, С. 58–66
7. Устойчивое развитие. XVII Александровские чтения – М.: НИЦ «Курчатовский институт», 2012, С. 35

8. О стратегии ядерной энергетики России до 2050 года. – М.: НИЦ «Курчатовский институт», 2012, 143 с.
9. *Азизова Т.В., Мьюрхед К.Р., Дружинина М.Б. и соавт.* Риск смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников ПО «Маяк». // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 1, С. 18–27.
10. *Азизова Т.В., Власенко Е.В., Григорьева Е.С. и соавт.* Показатели заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в когорте рабочих ПО «Маяк», подвергшихся хроническому облучению. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001, **56**, №3 С. 28–36.
11. *Азизова Т.В., Моисеева М.Б., Григорьева Е.С. и соавт.* Риск заболеваемости и смерти от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 1, С. 17–29.
12. *Иванов В.К., Цыб А.Ф., Горский А.И. и соавт.* Онкозаболеваемость и онкосмертность среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: оценка радиационных рисков. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2006, **46,** №2, С. 159–166.

Поступила: 13.12.2012
Принята к публикации: 27.02.2013

Н.А. Метляева

ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ТРЕХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ЛУЧЕВУЮ БОЛЕЗНЬ III–IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И МЕСТНЫЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ I–IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ АВАРИИ ЧАЭС

N.A. Metlyaeva

Features of Social and Psychophysiological Adaptation of Three Patients Survived Acute Radiation Disease III and IV degree of Severity Complicated with Skin Radiation Injury Resulted from Chernobyl NPP Accident

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка в течение 25 лет особенностей социально-психофизиологической адаптации трех больных ОЛБ тяжелой и очень тяжелой степени, пострадавших в аварии на ЧАЭС, по данным их индивидуальной психической адаптации и периодов стадийности психической адаптации.

Материал и методы: Обследовано трое больных, бывших работников аварийной смены ЧАЭС. Все они 26.04.1986 г. подверглись острому внешнему относительно равномерному гамма-бета облучению вследствие аварии ЧАЭС. Острую лучевую болезнь III степени тяжести перенесли двое из них и один– IV крайне тяжелой степени. Кроме того, они перенесли множественные лучевые ожоги. Доза облучения, по данным цитогенетического исследования, составила 3,5, 4,3 и 9,8 Гр соответственно. Психофизиологическое исследование проводилось с использованием автоматизированного программно-методического комплекса «Эксперт», предназначенного для исследования личностных свойств человека, когнитивных и интеллектуальных особенностей личности.

Результаты: Усредненный профиль многостороннего исследования личности больного, перенесшего ОЛБ IV крайне тяжелой степени и множественные местные лучевые поражения I–IV степени, превышает границы популяционной статистической нормы (<70>30) на шкале Т-баллов и свидетельствует о перенапряжении психической адаптации. То же самое имеет место для второго больного, у которого указанный профиль также превышает границы популяционной статистической нормы. Для третьего больного, перенесшего ОЛБ III степени тяжести и множественные местные лучевые поражения I–II степени, показатели регистрируются в границах популяционной статистической нормы.

Выводы: Эффективность психофизиологической адаптации зависит не только от дозы облучения и тяжести перенесенного заболевания, но в большей мере от преморбидных свойств личности пострадавшего, генетических особенностей, которые имеют важнейшее значение для обеспечения не только биологических свойств, лежащих в основе физиологических аспектов адаптации, но и особенностей социализации, от которых зависит и собственно психическая, и социально-психологическая адаптация, и социально-трудовая установка.

Ключевые слова: *острая лучевая болезнь, Чернобыльская авария, местные лучевые поражения, адаптация, клинические наблюдения*

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the social and psychophysiological adaptation of three patients, survived acute radiation disease (ARD) 25 years ago.

Material and methods: Three patients were irradiated with gamma–beta radiation in time of Chernobyl NPP accident with estimated by cytogenetic methods total doses: 3,5 Gy, 4.3 Gy and 9.8 Gy. They were observed with using the automated program and methodical Expert complex intended for research of personal properties of the person, cognitive and intellectual features of the personality. Two of them suffered with ARD of the III degree severity and the third one suffered with ARD of IV degree. Also they had multiple skin beta radiation injuries.

Conclusion : Psychophysiological research of the 25 years follow-up study of three patients survived ARD of severe (III) and very severe (IY) degree resulted from Chernobyl nuclear accident shows that average profile of multilateral research of the third patient (ARD IV, dose 9.8 Gy) personality exceed borders of population statistical norm (<70>30) on a scale of T-points and testify to overstrain of mental adaptation. The same data were received for the second patient (ARD III, dose 4.3 Gy). Average profile of multilateral research of the personality of the patient (ARD III, dose 3.5 Gy) registered in borders of population statistical norm. That last patient had less significant skin radiation injuries.

Key words: *acute radiation disease, ionizing radiation, Chernobyl accident, local radiation injuries, adaptation, clinical case*

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

Введение

Ряд авторов [1–5], рассматривая закономерности психической и психофизиологической адаптации человека, подтвердили ранее сформулированные представления о стадийности психической адаптации и выделили три периода: первичной, стабильной адаптации и адаптационного утомления. Установлено, что периоды повышенного риска изменений наблюдаются в первые 3 года пребывания в необычных условиях и в период после 10 лет, минимальные – в периоде 4–10 лет [4]. Удельный вес нарушений психической адаптации различается по срокам пребывания в новых условиях. Такая закономерность отмечается при изучении контингентов лиц, характеризуемых возникновением или декомпенсацией невротических или психопатических состояний, а также психосоматической и соматической патологии.

Целью работы является оценка в течение 25 лет особенностей социально-психофизиологической адаптации трех больных ОЛБ тяжелой и очень тяжелой степени, пострадавших в аварии ЧАЭС, по данным их индивидуальной психической адаптации и периодов стадийности психической адаптации. Были поставлены следующие конкретные задачи:

- оценка клинико-социальных данных на период проведения психофизиологического обследования;
- оценка профиля личности и актуального психического состояния (тест MMPI);
- характерологическая оценка личности (тест Кеттелла);
- оценка образно-логического мышления по данным теста Равенна;
- оценка операторской работоспособности по данным сенсомоторной реакции (ПСМР, ССМР) и реакции на движущийся объект (РДО).

Материал и методы

Обследовано трое больных, бывших работников аварийной смены ЧАЭС. Один из них выполнял обязанности оператора 4-го блока (Г.О.И., 1960 г.р.) второй – обязанности инженера (Ю.А.П., 1961 г.р.), третий – машиниста-обходчика (Т.А.М., 1962 г.р.). Все они 26.04.1986 г. подверглись острому внешнему относительно равномерному гамма-бета-облучению вследствие аварии ЧАЭС. Острую лучевую болезнь III степени тяжести перенесли двое из них (Г.О.И. и Ю.А.П.) и один (Т.А.М.) – IV крайне тяжелой степени. Кроме того, они перенесли множественные лучевые ожоги I –II степени – 80 %, 80 % и 25 % поверхности тела (Г.О.И., Т.А.М., Ю.А.П. соответственно) и III–IV степени – 10–16 % поверхности тела (Ю.А.П. и Т.А.М.). Доза облучения, по данным цитогенетического исследования, составила 3,5 Гр (Г.О.И.), 4,3 Гр (Ю.А.П.), 9,8 Гр (Т.А.М.). Последствием местных лучевых поражений явились множественные телеангиоэктазии, фиброзно-атрофические рубцовые изменения кожи. Они перенесли свыше 15 повторных пластических операций по поводу поздних лучевых язв. Образование у двоих среднетехническое (Г.О.И., Т.А.М.), у одного – высшее (Ю.А.П.). Инвалиды II группы со 100 %-й утратой трудоспособности. Женаты, в семьях по 1–2 детей, дети родились до аварии ЧАЭС, были в возрасте от двух месяцев до двух лет.

Психофизиологическое исследование проводилось с использованием автоматизированного программно-методического комплекса «Эксперт», предназначенного для исследования личностных свойств человека, когнитивных и интеллектуальных особенностей личности.

Оценку эффективности психической адаптации по тесту MMPI проводили с учетом высоты показателя Т-баллов. Границами популяционной статистической нормы по шкале Т-баллов являются 70 баллов ($M+2\sigma$) и 30 Т-баллов ($M-2\sigma$), с вероятностью 95 %.

Подъемы MMPI за 70 Т-баллов с высокой (до 95 %) надежностью указывают на повышенную вероятность нарушений психической и социальной адаптации. Высота показателей между 70 и 80 Т-баллами указывает на неустойчивую психическую адаптацию, выше 80 баллов – на перенапряжение психической адаптации. Отклонения от средних значений MMPI вниз менее прогностически значимы, чем подъемы. В отличие от MMPI, в тесте Кеттелла прогностически значимыми могут быть как подъем, так и снижение значений отдельных факторов. Средним значением любого фактора теста Кеттелла является 5,5 стена. Выраженными отклонениями от средних являются значения факторов более восьми и менее трех.

Результаты и обсуждение

Продолжительность периодов психической адаптации в виде первичной адаптации, стабильной и адаптационного утомления может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей личности и от влияния среды, предъявляющей повышенные требования к адаптационным механизмам.

Первый период первичной адаптации был непосредственно связан с изменениями условий, в которых жили и работали трое пострадавших. Напряженность адаптационных механизмов и развитие психического стресса в этот период можно объяснить тем, что в связи с аварией ЧАЭС произошло устранение привычного знакомого окружения (г. Припять, рабо-

та на ЧАЭС). С одной стороны, это изменяет структурированность ситуации, а с другой – снижает эффективность адаптивного поведения, базирующегося на приобретенных в иных условиях навыках (лечение в клинике КБ №6, потеря работы, жилья, новое место жительства в Москве, продолжительное наблюдение и лечение в отрыве от семьи и детей).

В течение первых 7–8 лет после перенесенной ОЛБ у больных часто рецидивировали лучевые язвы и проводились повторные пластические операции, т.е. эти 7–8 лет первичной адаптации ушли на лечение, на заботу о маленьких детях, на решение жилищного вопроса для себя и родителей (получили благоустроенные квартиры в Москве), трудоустройство жен, обеспечение детскими учреждениями. В 1989 году они были привлечены к общественной деятельности в организацию «Союз Чернобыль».

В период стабильной адаптации появилось желание работать, но отношение к работе было разное. В 1992 г. вся группа больных ОЛБ, оставленных в Москве для продолжения квалифицированного лечения, организовала собственную фирму и занялась коммерческой деятельностью с активным участием Г.О.И., Ю.А.П. и Т.А.М.. Работали активно в течение трех лет, затем коммерческую деятельность вынуждены были прекратить из-за особенностей перестроечного периода в России. С 1993 г. они вошли в состав участников общественной организации «Наше право», которая занимается благотворительной деятельностью, оказывая помощь ликвидаторам аварии ЧАЭС, пострадавшим в аварии ПО «Маяк», участникам испытания ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, Новой Земле и другим пострадавшим в радиационных авариях и инцидентах.

Первый из них – Т.А.М., с 1986 по 2002 гг. регулярно поступал в клинику Института биофизики, был в меру общителен, любил играть в шахматы, проходил охотно психофизиологическое обследование. В семье помогал жене растить детей (двух девочек), помогал по дому, пытался заниматься коммерческой деятельностью. Был раздражителен, вспыльчив. Дети выросли, в его заботе перестали нуждаться, проявил интерес к внуку, интерес быстро прошел. Стал замкнутым, нарастала раздражительность, вспыльчивость. До 2002–2003 г. злоупотребление алкоголем не отмечалось, регулярно проходил психофизиологическое обследование (1999, 2000, 2002 гг.). С 2003 г. в клинику ГНЦ ИБФ стал поступать реже, при активных вызовах от обследования отказывался, особенно категорически от психофизиологического обследования. Постепенно стал плохо вступать в контакт, был малословен, замкнут, при общении часто сидел молча, сторонился друзей. В августе 2004 г. попал в автомобильную аварию. При последнем поступлении в клинику 15 марта 2010 г. жаловался на головные боли, плохой сон, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В анализе крови от 15.03.2010 г.: Нв 126 г/л, эр. 4.1, тром. 136 тыс., л. 7000. б. 0,2, э. 2,1, п. 1, с. 68,4, лим. 17,3, м. 11, СОЭ 45 мм/ч. Можно отметить тромбоцитопению и ускоренную СОЭ, обусловленные, вероятно, хроническим гепатитом с умеренной активностью процесса. Со слов жены, он злоупотреблял алкоголем в течение последних трех лет, у него нарастала раздражительность, вспыльчивость. Он метался, не находил себе места, быстро истощался. Было бы лучше, считает она, если бы он выполнял бы какую-то посильную работу, но вспыльчивость и раздражительность и быстрая утомляемость вряд ли позволили бы ему успешно работать. Алкоголь для него скорее был лекарством для снятия стресса. Т.А.М. увлекся строительством недостроенного в деревне дома и пристрастился к выпивке. В 2008 и 2009 гг. Т.А.М. был осмотрен врачом-психиатром, который выявил у больного учащение случаев алкоголизации (несистематическое пьянство), изменение мотивации приема спиртного («для снятия стресса», «для расслабления», «для улучшения настроения»). По данным МРТ головного мозга от 5.10.2007 и 18.11.2008 выявлены признаки микроангиопатии с немногочисленными очагами глиоза в перивентрикулярном белом веществе (без динамики). Постепенно стал плохо вступать в контакт, был малословен, замкнут. Вернулся домой в семью из деревни и в течение месяца выполнил всю «мужскую» работу в квартире (укрепил стенку и т.д.). Затем Т.А.М. снова уехал к родственникам, охотно пьющим на его деньги, и 18.10.2010 г. поступил в Рыльскую ЦРБ в тяжелом состоянии.

Со слов родственников, больной в течение длительного времени злоупотреблял алкоголем, в течение последних двух недель – до 1,5 литров в сутки. Состояние резко ухудшилось за сутки до поступления, когда больной самостоятельно не смог встать с постели. Больной провел в стационаре 16 часов. Несмотря на начатое лечение, состояние прогрессивно ухудшалось, отмечались явления печеночной недостаточности, гипотония. Т.А.М. умер 19.10.2010 г. По данным патологоанатомического исследования, у больного с полиорганными проявлениями хронической алкогольной интоксикации, синдромом портальной гипертензии, развилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, что наряду с имевшей место печеночной недостаточностью, обусловленной циррозом печени, привело к смерти.

Многофакторное исследование личности Т.А.М. проведено трижды (1999, 2000, 2002 гг.). На рис. 1 оценка профиля личности в динамике показывает переход апатической депрессии в классическую тре-

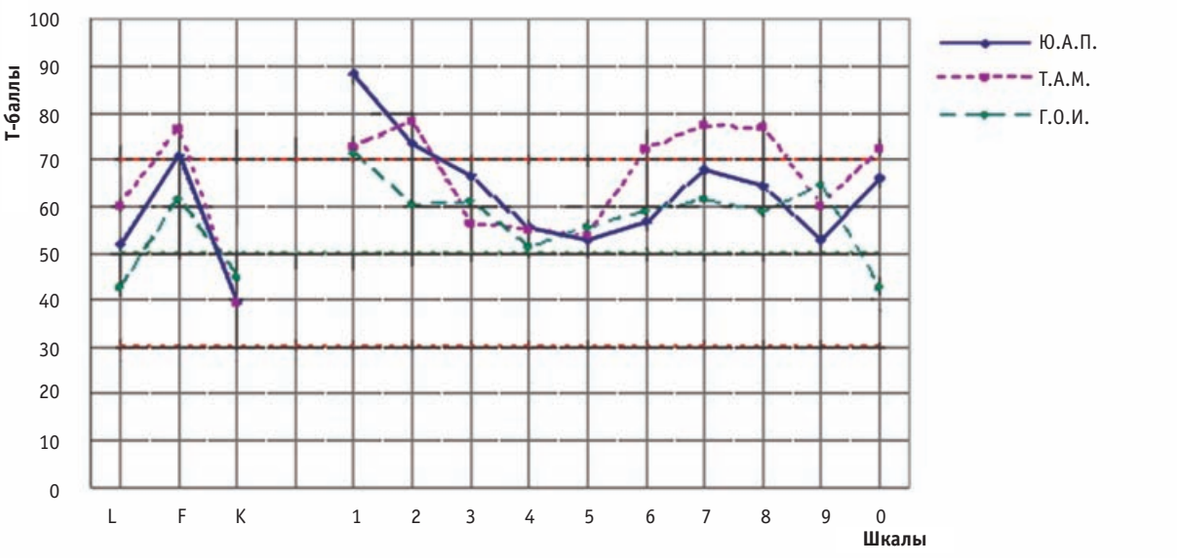


Рис. 1. Усредненные психологические профили многостороннего исследования личности (MMPI) больных Ю.А.П. с отдаленными последствиями ОЛБ III ст. тяжести, Т.А.М. с отдаленными последствиями ОЛБ IV ст. тяжести и Г.О.И. с отдаленными последствиями ОЛБ III ст. тяжести. Шкалы достоверности: L – лжи, F – надежности, K – коррекции. Основные шкалы MMPI: 1Hs – ипохондрии, 2D – депрессии, 3Hy – истерии, 4Pd – психопатии, 5Mf – мужественности, женственности, 6Pa – паранойи, 7Pt – психастении, 8Sch – шизофрении, 9Ma – мании, 0Si – интроверсии

вожную депрессию, обусловленную, в большей степени, ощущением Т.А.М. своей неповторимости (высокий подъем шкал 1, 2, 7, 8, 0, резкое снижение шкалы 9 и плато шкал 7–8). Невротических механизмов оказалось недостаточно для того, чтобы убрать тревогу и напряжение (шкала 1–2), привлекаются уже психотические механизимы, собственно благодаря чему у него резко приподнята шкала 8. Больной пытается объяснить состояние своей необычностью и тем, что происходило с ним. Депрессивные черты сочетаются с раздражительностью и тревожностью или ощущением повышенной утомляемости и апатии. Не хватает активности, чтобы общаться (шкала 0). Контакты очень ограничены. Озабочен состоянием своего здоровья (шкала 1). Снижена половая активность (шкала 5). Это, по-видимому, связано с ухудшением эндокринного статуса, нарушением гормонального фона. Вытеснение слабое. Его не достаточно для того, чтобы оптимизировать свое состояние и минимизировать тревогу. Форма профиля характеризуется повышением на первой и второй шкалах, однако на правых шкалах профиля, наряду с повышением профиля на седьмой и восьмой шкале, отмечается пик на шестой, что свидетельствует о более выраженной декомпенсирующей роли ригидности аффекта, построения неадекватных концепций и организации неадекватного поведения в этот период. Тревога присутствует во всех своих проявлениях, так же как и депрессивные черты.

По данным теста Кеттелла (рис. 2) выявляется снижение эмоционального контроля. интегративности и стеничности поведения, обусловленного тревогой (фактор F1), недовольством ситуацией и своим положением в ней (фактор O) и очень высокой степенью фрустрационной напряженности (фактор Q4 = 10). Это указывает на то, что он очень амбициозный, испытывает тревогу, напряжение и желание получить какой-то высокий социальный статус, т.к. считает, что его социальный статус не соответствует его притязаниям. Усилилась аффективная ригидность. Он стал более импульсивным, более раздражительным и несдержанным (шкалы 4 и 6 стали более высокими). Снижены воспитанные формы поведения (фактор N). Интеллект выше среднего (фактор B = 7 стенов). Очень хорошие результаты теста Равена указывают на хорошее образно-логическое мышление. Скорость простой сенсомоторной реакции хорошая (229,3 мс), хорошая мода (201 мс), высокая скорость реакции по гистограмме. Скорость сложной сенсомоторной реакции хорошая (395,6 мс), в пределах нормы, допущено 4 ошибки. Реакция на движущийся объект неплохая (1069,1 мс), но точности нет (2 %); хотя он старается сделать как можно точнее, его реальные функциональные резервы эту точность обеспечить не могут. Таким образом, можно отметить, что у Т.А.М. в 2002 г., в самый из всех неблагополучный период, включился механизм соматизации тревоги и прояви-

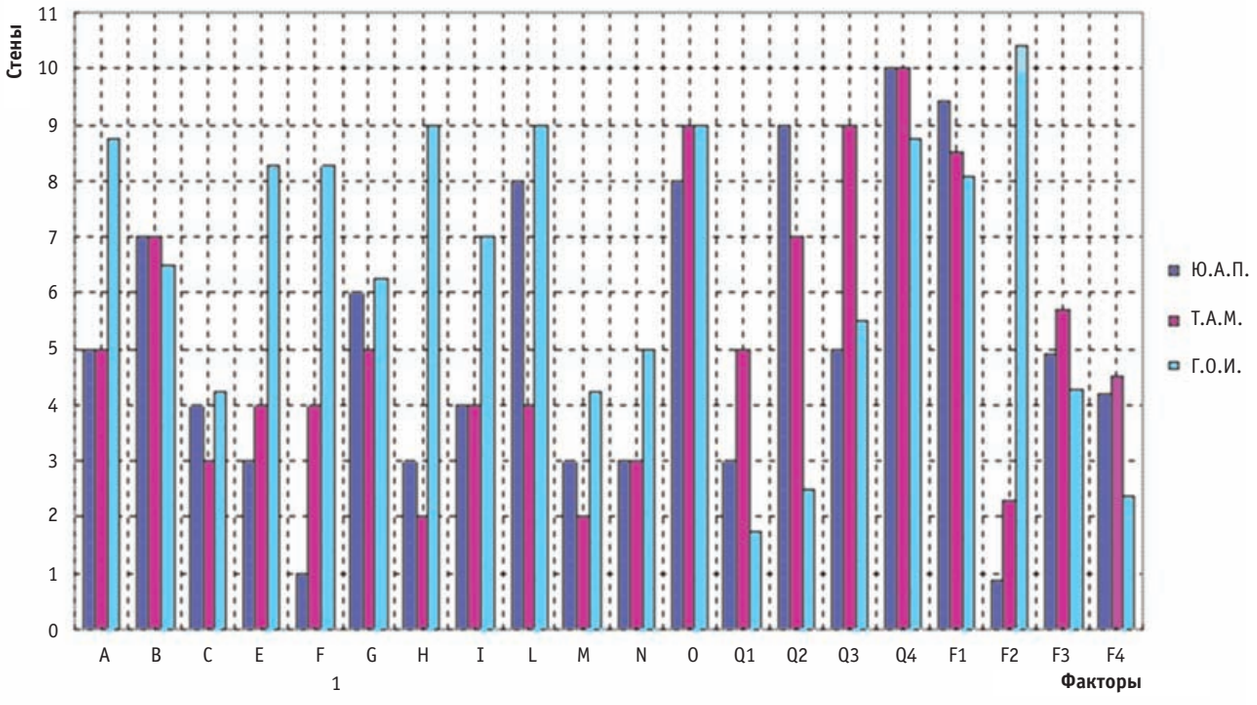


Рис. 2. Характерологические особенности личности по данным теста Кеттелла больных Ю.А.П. с отдаленными последствиями ОЛБ III ст. тяжести, Т.А.М. с отдаленными последствиями ОЛБ IV ст. тяжести и Г.О.И. с отдаленными последствиями ОЛБ III ст. тяжести

лись черты типичной тревожно-депрессивной личности.

Второй пациент (Ю.А.П.) – добивался уменьшения процента нетрудоспособности со 100 % до 80 %, т.е. добивался права работать. Он приступил к работе в 1988 г. и по 1992 г. выполнял работу в Институте теоретической и экспериментальной физики. В 1992 г. создал собственную фирму и по 2008 г. занимался бизнесом. Семья благополучна, жил полной жизнью. Вырастили сына. У сына высшее медицинское образование. До января 2007 г. чувствовал себя удовлетворительно и в клинику ИБФ не обращался. При активных вызовах от обследования отказывался, в том числе и от психофизиологического обследования. В январе 2007 г. был госпитализирован с жалобами на общую слабость, потливость, фебрильную лихорадку. Был диагностирован хронический миелолейкоз Ph-позитивный в фазе акселерации на основании наличия в анализе периферической крови лейкоцитоза (40,1 × 10^{9}/л) с разворотом до миелобластов (2,5 %), выявления филадельфийской хромосомы в 100 % митозов, t(9:22). Несмотря на проводимую терапию, смерть наступила в ноябре 2008 г.

По данным многофакторного исследования личности (1999, 2001 гг.) можно отметить, что вегетатика у него была существенно лучше, чем у Т.А.М. В динамике резко увеличилась склонность объяснять свои трудности и проблемы соматическим неблагополучием (рис. 1). Личностный профиль поднят, что является интегральным признаком неблагополучия и стремления обратить внимание на свои трудности и проблемы, с доминированием ипохондрических тенденций (шкала 1), наклонности к депрессии (шкала 2, 7, 9), к конверсионной истерии (шкала 3), и асоциальной психопатии (шкала 4, 6), с чертами аффективной возбудимости, раздражительности, несдержанности и с пренебрежением к социальным нормам. Психастенические черты у него явно увеличились и стали выраженными (шкала 7). Подъем по шкале 8 указывает на появление черт оригинального мышления, даже шизоидных черт, роста ипохондрии и депрессивных черт. Шкалы 4, 7, 8 поднялись – это типично для человека, который находится в хроническом стрессе.

По тесту Кеттелла (рис. 2) выявляется, как и у Т.А.М., снижение эмоциональности (фактор А), интегрированности и стеничности поведения (фактор С), а также доминантности и свободы поведения (Н – низкое, F – низкое, G – несколько повыше). F3 – снижение стеничности, откуда ему быть стеничным, F2 – он закрытый. Выявляется склонность к повышенной самооценке, к аффективной ригидности, L – высокий, со шкалой 6 не всегда совпадает, он тоже весь из себя раскованный, он считает что

вправе выплескивать все свои эмоции будучи больным. N достоверно ниже – воспитанные формы поведения страдают и страдают такие социально значимые факторы как N, Q3, C. G, при выраженной практичности и приземленности интересов (фактор M). O2 – не любит работать в группе, закрытый. Q1 – консервативно соблюдающий общепринятые характеристики. Доминируют такие факторы как недовольство ситуацией и своим положением в ней (фактор O), фрустрационная напряженность (фактор Q4) и тревога (F1). Интеллект выше среднего (фактор B = 7 стенов). Очень высокие показатели теста Равена указывают на хорошее образно-логическое мышление (допущено 2 ошибки). При выполнении простой сенсомоторной реакции отмечается хорошее среднее время реакции (293 мс), хорошая мода (274мс), хорошее высокое время реакции по гистограмме. Сложная сенсомоторная реакция выполнена на хорошей скорости (418,3 мс), в пределах нормы, сделано 2 ошибки. Реакция на движущийся объект хорошая (993,8 мс). Реальные функциональные резервы обеспечили хорошую точность (14 %).Таким образом, профиль личности Ю.А.П. имеет вид психосоматической ипохондрии, обеспокоенности преимущественно состоянием здоровья.

Третий из них (Г.О.И.) продолжил активную общественную деятельность, возглавив общество чернобыльцев в Хорошевском районе г.Москвы. Он сохранил желание жить, продолжать бороться, помогать другим. В семье выросли и получили высшее образование (МГУ) двое детей (дочери). Регулярно ежегодно проходит клиническое и психофизиологическое обследование (13 обследований) и лечение. Он дал согласие и принял активное участие в съемках сюжета его ежегодного стационарного обследования и лечения в клинике ГНЦ ИБФ – КБ №6, в документальном телевизионном фильме «Чернобыль, 25 лет спустя» Асахи Япония (11 марта 2011 г.), куда он поступил в первый день после аварии ЧАЭС. На последний период обследования в Клинике (31.01.2011–15.02.2011) у Г.О.И. остаются жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, сухость и стянутость кожных покровов пораженных областей, особенно в области грудной клетки. Отмечает прибавку в весе, боли в коленных и локтевых суставах при движении. Сохраняются признаки напряженности кроветворения в виде умеренной по величине и преходящей лейкопении и тромбоцитопении. Имеет сниженную толерантность к привычным нагрузкам. Водит машину, занимается общественной деятельностью. Авария и ее последствия находятся на долговременном хранении в памяти. Не переносит полет на самолете, имеет немотивированный страх перед любыми техническими средствами.

При оценке усредненных показателей теста MMPI (13 обследований) за годы наблюдения (1999–2011 гг.), можно отметить, что показатели, характеризующие профиль личности Г.О.И., не выходят за границы нормальных значений, за исключением показателя 1 Hs, определяющего отношение к состоянию физического здоровья (рис. 1).

При сопоставлении усредненных показателей, характеризующих эффективную психофизиологическую адаптацию по тесту MMPI (рис. 1) и характерологические особенности личности Г.О.И. по тесту Кеттелла (рис. 2), можно отметить, что ведущим усредненным фактором, характеризующим личность, является 9 Ma, который определяет тенденцию к гипертимному состоянию личности при умеренном снижении на шкале 2 D и резком снижении на нулевой шкале (рис. 1). Для лиц этого типа характерны оптимистичность, общительность, способность к высокой активности, непринужденность в общении, вплоть до переоценки своих возможностей и недостаточного учета препятствий. Эмоциональная яркость (фактор A = 7–10 стен) доминантность, властность, склонность к лидерству (фактор E = 8–9 стен), высокая энергичность, тяга к риску (фактор H = 10–9 стен) имеют тенденцию к росту. Повышенная самооценка, склонность к соперничеству и аффективной ригидности (фактор L = 10 стен) держится стабильно все годы наблюдения на высоком уровне (рис. 1).

Перечисленные выше характерологические особенности личности Г.О.И. способствуют постепенному снижению показателей, характеризующих такие особенности личности, как тревожность (фактор F1 = 8, 6–7,4 стена), напряженность, недовольство ситуацией и своим положением в ней (фактор O = 10–8 стен), тревогу по поводу неудовлетворенных потребностей, фрустрированность (фактор Q4 = 8–10–9 стен). Снижению указанных выше показателей способствуют, прежде всего, достаточно высокий уровень интеллекта (фактор B = 8–5 стен) и нормальный уровень образно-логического мышления (тест Равена), стремление к соблюдению социальных норм и правил, чувство долга и законопослушность (шкала 4 Pd = 46,0–56,1 Т-баллов), склонность к росту интегративности и стеничности поведения, эмоциональной зрелости, устойчивости (фактор C = 3,0–5,0 стен), добросовестности, приверженности чувству долга, ответственности (фактор G = 6–7 стен), росту воспитанных форм поведения, сдержанности, корректности, «светскости» (фактор N=3,0–7,0–6,0 стен).

В результате в динамике к 2011 г. выявляется (рис. 1) тенденция к отрицанию затруднений, конфликтов, каких-либо форм социального неблагополучия и определения своего поведения в соответствии с принятыми нормами, возрастает потреб-

ность в социальных связях, в общении с новыми людьми, живость эмоционального отклика, способность переносить неизбежные трения без реакций тревоги и подавленности, т. е. нарастает социальная экстраверсия (шкала К = 38,2–51,2 стена).

При сравнительной оценке операторской работоспособности Г.О.И. с усредненными показателями контрольной группы (оперативный персонал АЭС), сенсомоторных реакций в виде простой сенсомоторной реакции (ПСМР), сложной сенсомоторной реакции (ССМР) и реакции на движущийся объект (РДО), можно отметить, что время выполнения ПСМР у него составляет 283±81 мс по сравнению со средним значением ПСМР для оперативного персонала АЭС – 260±56 мс. Время выполнения ССМР у Г.О.И. – 389±75 мс, у персонала АЭС – 407±90 мс. Время реакции на движущийся объект у Г.О.И. – 1020±50 мс, у персонала АЭС – 1002±16. При этом верно выполненных реакций – 16, пропусков – нет, ошибка – 1 (недопустимая граница ошибок Т>4). Операторские способности у Г.О.И. сохранены в полном объеме, и он может выполнять работу оператора без контакта с радиацией.

Таким образом, можно отметить, что каждый из трех обследованных лиц, перенесших ОЛБ тяжелой III и очень тяжелой IV степени и местные лучевые поражения I–IV степени тяжести, имел свой индивидуальный профиль личности: Т.А.М – тревожно-депрессивный, Ю.А.П. – ипохондрический, Г.О.И – гипертимный. При этом можно выделить определенные стадии психической адаптации, которые могут быть обозначены как первичная адаптация, стабильная адаптация и адаптационного утомления. Периоды первичной адаптации и адаптационного утомления могут рассматриваться как критические [5, 6]. В эти периоды значимо возрастают удельный вес лиц с нарушениями психического состояния, возрастают частота соответствующих этим состояниям индивидуальных профилей и высота усредненного профиля.

В первый период первичной адаптации (стадия тревоги) напряженность адаптационных механизмов и развитие психического стресса непосредственно связаны с разрушением сложившихся жизненных стереотипов, с нарушением значимых личностных связей, со снижением эффективности поведения, т.е. с изменением условий, в которых они жили и работали. В этот период усредненный профиль методики характеризуется наибольшими подъемами на первой, второй и седьмой шкалах, т.е. обеспокоенность состоянием здоровья, тревожность, сомнения, неуверенность в себе.

Напряженность адаптационных механизмов в период первичной адаптации можно поставить в зависимость от мобилизации психофизиологических ресурсов организма, характерной для адаптационного напряжения [6–8]. Такая мобилизация обеспечила всем троим достаточную эффективность адаптационного процесса и переход в период стабильной психической адаптации (стадия сопротивления). Об адаптационном значении возникающего напряжения может свидетельствовать тот факт, что для этого периода типично существенное при адаптации повышение уровня мотивации достижения, которая определяет стремление к активному овладению ситуацией, к эффективной деятельности. Наряду с возрастанием выраженности характеристик, играющих роль в формировании эмоционального стресса и отражающих его интенсивность, наступает период адаптационного утомления – стадия истощения (фрустрационная напряженность, ее отношение к интеграции поведения и порогу фрустрации, уровень реализованной лабильности, недовольство ситуацией и своим положением в ней, тревога).

Роль акцентированных особенностей личности изменяется в результате адаптационного утомления [9–11]. При этом отмечаются наибольшая частота нарушений психической адаптации и наименьшая доля акцентированных личностей, не обнаруживающих таких нарушений. Чрезмерное заострение акцентированных черт затрудняет психическую адаптацию и приводит к декомпенсации психического состояния. Ухудшение качества психической адаптации в периоде адаптационного утомления отражает интеграцию (психическую и психофизиологическую) на новом, менее эффективном уровне [4]. Это реализуется как тенденция к появлению личностных черт у Т.А.М. в виде апатической депрессии (1999 г.), с переходом в тревожную депрессию (2000 г.) с соматизацией тревоги и проявлению черт классической тревожно-депрессивной личности (2002 г.) при низком энергетическом потенциале. Такая же тенденция у Ю.А.П., указывающая на выраженную ипохондрию и черты сходства с депрессивной личностью, что типично для человека, который находится в хроническом стрессе.

В то же время уровень эффективной психофизиологической адаптации Г.О.И. с тенденцией к гипертимному состоянию личности определяет его оптимистичность, общительность, способность к высокой активности, к непринужденности в общении, с тенденцией к отрицанию затруднений, конфликтов, каких-либо форм социального неблагополучия и поведения в соответствии с принятыми нормами. У Г.О.И. возросла потребность в социальных связях, в общении с новыми людьми, живость эмоционального отклика, способность переносить неизбежные трения без реакций тревоги и подавленности, т. е. нарастает социальная экстраверсия.

Лица, обладающие такими особенностями (акцентированные личности по Леонгарду), в обычных условиях не обнаруживают нарушений психической адаптации. Выраженные личностные черты, которые в значительной мере определяют их поведение, даже способствуют психической адаптации в том случае, если эти особенности отвечают требованиям среды. Однако, если при изменении условий (алкоголизм, хронический миелолейкоз) такое соответствие исчезает и длительное напряжение адаптационных механизмов приводит к нежелательному заострению акцентированных черт, адаптивные возможности индивидуума нарушаются, а акцентированные черты облегчают возникновение интрапсихических и межличностных конфликтов, приводящих к декомпенсации психического состояния [11–14].

Таким образом, все трое больных пережили трудную психологическую ситуацию, стресс и психическую травму, связанную с аварией ЧАЭС и с тяжелой и крайне тяжелой острой лучевой болезнью с местными лучевыми поражениями I–IV степени. Выход из этой ситуации зависел не только от дозы облучения и тяжести перенесенного заболевания, но, в большей мере, от преморбидных свойств личности пострадавших, их генетических особенностей, социального благополучия, социально-трудовой установки.

Перенапряжение психофизиологической адаптации у Т.А.М. обусловлено формированием тревожно-депрессивной личности, с возможной склонностью к алкоголизации и нежеланию преодолеть алкогольную зависимость последние 3–5 лет (симптоматический алкоголизм). Перенапряжение психофизиологической адаптации у Ю.А.П. обусловлено выраженной ипохондрией, озабоченностью состоянием здоровья, с наклонностью к депрессии, и в то же время, с отказом от регулярного стационарного обследования и лечения. Эффективность психофизиологической адаптации у Г.О.И. представлена тенденцией к гипертимному типу личности, показатели которой не выходят за пределы популяционной нормы, с характерным для этого состояния оптимизмом, общительностью, высокой активностью, энергичностью поведения, социальной экстраверсией.

Индивидуальные особенности психофизиологической адаптации Т.А.М. и его выраженные личностные черты в значительной мере определили поведение и смерть от алкогольной интоксикации больного, практически восстановившегося после облучения в дозе 9,8 Гр. Смерть от хронического миелолейкоза оборвала жизнь Ю.А.П. (доза 4,3 Гр). Гипертимный тип личности Г.О.И. обусловил ему эффективную психофизиологическую адаптацию (доза 3,5 Гр.).

Выводы

1. Усредненный профиль многостороннего исследования личности больного Т.А.М., перенесшего ОЛБ IV крайне тяжелой степени и множественные местные лучевые поражения I–IV степени, а также динамика показателей по годам наблюдения (1999, 2000, 2002 гг.) превышают границы популяционной статистической нормы (<70 >30) на шкале Т-баллов и свидетельствуют о перенапряжении психической адаптации с появлением личностных черт в виде апатической депрессии (1999 г.), переходе в тревожную депрессию (2000 г.) с последующей соматизацией тревоги и проявлением черт классической тревожно-депрессивной личности (2002 г.).

2. Усредненный профиль многостороннего исследования личности больного Ю.А.П., перенесшего ОЛБ III, тяжелой степени и множественные местные лучевые поражения I–IV степени, как и динамика показателей по годам наблюдения (1999, 2001 гг.) также превышают границы популяционной статистической нормы (<70 >30) на шкале Т-баллов и свидетельствуют о перенапряжении психической адаптации с появлением личностных черт с доминированием ипохондрических тенденций, с наклонностью к депрессии, к конверсионной истерии и асоциальной психопатии с чертами аффективной возбудимости, раздражительности, несдержанности и пренебрежением к социальным нормам.

3. Усредненный профиль многостороннего исследования личности больного Г.О.И., перенесшего ОЛБ III степени тяжести и множественные местные лучевые поражения I–II степени (80 %), и динамика показателей по годам наблюдения (1999–2011 гг.) регистрируются в границах популяционной статистической нормы (<70 >30) на шкале Т-баллов и свидетельствуют об эффективности психофизиологической адаптации с тенденцией к гипертимному типу личности, не выходящей за пределы нормальных показателей, с характерным для этого состояния оптимизмом, общительностью, высокой активностью, энергичностью поведения, с непринужденностью к общению, с социальной экстраверсией.

4. На период психофизиологического обследования у всех трех пациентов сохранялись относительно высокие показатели интеллекта (фактор В = 7, 7, 6,5 стен соответственно) и хорошее образно-логическое мышление по тесту Равенна.

5. Скорость простой и сложной сенсомоторной реакции и реакции на движущийся объект у всех трех была в пределах нормы, но отсутствие точности совмещения тест-объектов из-за выраженной тревожности у Т.А.М. свидетельствует о недостаточности его реальных функциональных резервов, способных обеспечить эту точность.

6. Индивидуальные особенности психофизиологической адаптации Т.А.М. и его выраженные личностные черты в значительной мере определили поведение и смерть от алкогольной интоксикации больного, практически восстановившегося после облучения в дозе 9,8 Гр. Алкоголизация у Т.А.М., вероятно, могла быть вторичной на фоне нарастающей депрессии (симптоматический алкоголизм). Смерть от хронического миелолейкоза оборвала жизнь Ю.А.П. (доза 4,3 Гр). Гипертимный тип личности Г.О.И. обусловил эффективную психофизиологическую адаптацию (доза 3,5 Гр.).

7. Все три пациента пережили трудную психологическую ситуацию, стресс и психическую травму, связанную как с аварией ЧАЭС, так и с тяжелой и крайне тяжелой острой лучевой болезнью с местными лучевыми поражениями I–IV степени. Выход из этой ситуации зависел не только от дозы облучения и тяжести перенесенного заболевания, но, в большей мере, от преморбидных свойств личности пострадавших, их генетических особенностей, социального благополучия, социально-трудовой установки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Березин Ф.Б.* Некоторые закономерности психической и психофизиологической адаптации человека. // Тезисы Докладов II Всесоюзной конференции по адаптации человека к различным географическим, климатическим и производственным условиям. Новосибирск, 1977, Т. 4, С. 119–121.
2. *Березин Ф.Б., Соколова Е.Д.* Адаптация человека к условиям Севера и психическое здоровье. // Научно-технический прогресс и приполярная медицина. Тезисы доклада IV международного симпозиума по приполярной медицине. Новосибирск, 1978, Т. 1, С. 252–253.
3. *Короленко Ц.П.* Психофизиология человека в экстремальных условиях. – Л., 1978, 150 с.
4. *Соколова Е.Д., Калачев В.Ф., Долныкова А.А.* Клинические аспекты нарушений психической адаптации. // В сб.: «Психическая адаптация человека в условиях Севера». – Владивосток, 1980, С. 77–96.
5. *Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д.* Методика многостороннего исследования личности. Структура. Основы интерпретации. Некоторые области применения. – М.: Консультант Плюс – Новые технологии, 2011, 320 с.
6. *Березин Б.Ф.* Психическая и психофизиологическая адаптация человека. – Л.: Наука, 1988, 267 с.
7. *Глазунов И.С., Благовещенская В.В.* // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1968, № 8, С. 1129–1135.
8. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека. – М.: Медицина, 1971. 384 с.
9. *Казначеев В.П.* Очерки теории и практики экологии человека. – М., 1983, 180 с.
10. *French J.R.P., Jr., Rodgers W.* Adjustment as person-environment fit. // J. Soc. Issues, 1974, **18**, P. 316–333.
11. *McCrae R.R.* Situational determinants of coping responses: Loss, threat and challenge. // J. Pers. Soc. Psychol., 1984, **46**, No. 4, P. 919–928.
12. *Баевский Р.М., Берсенева А.П., Бойко Е.Р. и соавт.* Медико-экологические исследования в рамках космического эксперимента «Марс-500». // В сб.: «Дозонология. Проблемы здорового образа жизни». Материалы 5-ой Междун. научной конф., 17–18 декабря 2009 г. СПб, 2009, С. 181–183.
13. *Якимович Н.В.* О возможности применения в системе предполетного медицинского контроля методики оценки психической работоспособности. // Матер. VII Международного научно-практич. конгресса «Человек в экстремальных условиях: клинико-физиологические, психологические и санитарно-эпидемиологические проблемы профессиональной деятельности». 25–28 октября 2010 г., Москва, 2010 г. С. 74–77.
14. *Берсенев Е.Ю., Черникова А.Г.* Дозонологический подход к оценке функциональных резервов и его применение к анализу данных эксперимента «Марс-500». // Там же, С. 184–187.

Поступила: 06.06.2012
Принята к публикации: 26.12.2012

Н.А. Исаева, Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева

ОЦЕНКА РИСКА СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У РАБОТНИКОВ БИЛИБИНСКОЙ АЭС

N.A. Isaeva, F.S. Torubarov, Z.F. Zvereva

Estimation of Risk of Vascular Diseases of the Workers Brain of the Bilibinskaya Nuclear Power Station

РЕФЕРАТ

Цель: выявление группы лиц с повышенным риском ишемического инсульта (ИИ) методом скринингового анализа.

Материал и методы: В исследовании приняли участие 426 (161 женщина и 265 мужчин) работников Билибинской АЭС. В профессиональном аспекте изучаемый контингент представлен как оперативным персоналом (руководители, операторы, инженеры-технологи и т.п.), т.е. лицами преимущественно умственного труда, так и техническим персоналом (электрослесари, электромонтеры, слесари, сварщики и т.п.), т.е. лицами преимущественно физического труда. Все обследованные подвергались профессиональному воздействию малых доз ионизирующей радиации, не превышающих предельно допустимые значения, и психоэмоциональному напряжению. В работе применена скрининговая система анализа с использованием 5-факторной фрамингемской шкалы.

Результаты: Установлено, что из 426 работников Билибинской АЭС 141 человек имеют повышенный риск ИИ, что составляет 33,1 %. Наиболее подвергаемая риску ИИ возрастная группа 45–49 лет. Доминирующим фактором риска являются артериальное давление и курение. Наименее выражен фактор риска – гиперхолестеринемия во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин. По данным медицинских амбулаторных карт, из лиц, попавших в группу повышенного риска (141 человек), только у двух установлен диагноз цереброваскулярного заболевания. У 91 обследованного выявлены артериальные гипертензии 1–2 ст., различного генеза или нейроциркуляторная дистония (НЦД), остальные 48 человек не имеют каких-либо заболеваний, приводящих к сосудистой патологии головного мозга, или являются практически здоровыми.

Данная публикация является первой в серии статей по определению риска сосудистых заболеваний головного мозга у работников АЭС, расположенных в различных регионах Российской Федерации, по сравнительной оценке функциональных резервов у персонала с риском ИИ и раннему выявлению дезадаптационных нарушений.

Ключевые слова: *головной мозг, сосудистые заболевания, скрининговый анализ, факторы риска, персонал, Билибинская АЭС, ионизирующее излучение*

ABSTRACT

Purpose: Revealing a group of persons with the raised risk of ischemic stroke by the method of screening analysis.

Material and methods: In this research 426 (161 woman and 265 men) workers of the Bilibinsky nuclear power station took part. In the professional aspect the studied contingent is presented as by both operation personnel (heads, operators, process engineers, etc.), i.e. persons mainly carrying out brainwork, and technicians (electromechanics, electrical engineers, mechanics, welders, electric welders, etc.), i.e. persons mainly carrying out manual labor. All surveyed have being exposed to small doses of ionizing radiation within permissible values and subjected to psycho-emotional pressure. In this work the screening analysis system with the use of 5-factors Framingemsky scale was applied.

Results: It was found that 141 persons of 426 (33. 1%0) had the raised risk of ischemic stroke. The most subjected to the risk of ischemic stroke was the 45–49 age group Arterial pressure and smoking were dominating risk factors. Hypercholesternaemia was the least significant risk factor in all age groups, both men and women. According to medical out-patient cards, in the group of raised risk (141 persons) only two had the cerebral vascular diseases diagnosis. 91 people have 1–2 degree arterial hypertension, the rest 48 persons did not have any diseases leading to vascular pathology of the brain or were practically healthy.

This publication is the first in a series of articles on comparative risk estimation of brain vascular diseases of personnel of the nuclear power stations located in various regions of the Russian Federation.

Key words: *brain, vascular diseases, screening analysis, risk factors, personnel, Bilibinskaya nuclear power station, ionizing radiation*

Введение

Разработка методов профилактики, ранней диагностики и лечения инсультов – одна из важнейших задач современной медицины. Ишемические инсульты (ИИ) по-прежнему остаются широко распространённой патологией и одной из главных причин смертности населения. В 2005 г. ИИ, по данным ВОЗ, привели к гибели 5,7 млн жителей планеты. Ранняя 30-дневная летальность после ИИ составляет 34,6 %, в течение же года умирает около половины больных. Острые нарушения мозгового кровообращения сокращают длительность предстоящей жизни мужчин на 1,62–3,41 года, женщин на 1,07–3,02 года. [1, 2].

В России ИИ занимает второе место (21,4 %) в структуре общей смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца и значительно

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: zvereva01@yandex.ru

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: zvereva01@yandex.ru

опередив онкологическую патологию. Среди причин первичной инвалидизации инсульт находится на первом месте. Смертность от ИИ в нашей стране в 2–5 раз превышает таковую в западноевропейских и североамериканских странах и находится на одном из первых мест в мире. Согласно Национальному регистру, от ИИ в нашей стране ежегодно умирают 123 человека на 100 тыс. населения [3]. В отличие от стран Западной Европы, США, Японии, Австралии, где за последние 15 лет смертность от инсульта снизилась на 50 %, в России она продолжает расти. Смертность от заболеваний системы кровообращения в структуре общей смертности населения РФ составляет около 50 %. По данным Росстата, в 2005 г. абсолютное количество умерших от сердечно-сосудистых заболеваний составило 1300 тыс. человек. Особенно тревожным является факт ежегодного увеличения смертности трудоспособного населения. Ежегодно в мире ИИ настигает более 15 млн человек. Только в США каждые 3 минуты кто-то умирает от инсульта [4]. Проблема острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) чрезвычайно актуальна и для России, где каждый год регистрируется около 500 тыс. инсультов [5,6].

Больные, пережившие инсульт, не могут впоследствии вернуться к привычной жизни, теряют трудоспособность или надолго прикованы к постели. Инсульт изменяет социально-экономическое положение семьи и существенно влияет на экономику страны. Заболевшие требуют постоянного ухода, который обеспечивают родственники пострадавшего, либо немногочисленные реабилитационные центры. Прямые и косвенные затраты на лечение больных с сосудистыми заболеваниями мозга чрезвычайно велики (точных данных о них в нашей стране нет). Известно, что в США расходы на лечение одного больного с инсультом составляют примерно 40 тыс. долларов в год, а общие ежегодные затраты, связанные с проблемой сосудистых заболеваний мозга, ежегодно растут [7]. Инсульт молодеет – перестали быть редкими случаи ОНМК у тридцати- и сорокалетних. За последние пять лет третью часть от общего числа больных с нарушениями мозгового кровообращения составляли люди в возрасте до 50 лет [7]. По прогнозам специалистов, в ближайшие годы существенного снижения заболеваемости инсультом ожидать нельзя. К 2020 г. общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличится почти на три четверти, причем более половины будут составлять нарушения мозгового кровообращения [1, 6].

Специалисты разных стран объединяются в национальные ассоциации по борьбе с инсультом для решения важнейшей проблемы – разработки эффективных способов предупреждения и лечения этого опасного заболевания путем создания адекватной системы, направленной на выявление групп риска, назначение им лечебно-профилактической программы и контроля эффективности проводимых мероприятий.

Выявление и изучение факторов риска ИИ для их последующего устранения и снижения риска ИИ у работников атомной энергетики является важной задачей медицинского обеспечения этой отрасли отечественной экономики. Кроме того, Крайний Север традиционно считается зоной повышенного риска для человека. Это связано с наличием экстремальных климатических, геофизических и антропогенных факторов высоких широт. Вызывая напряжение всех систем организма человека, они оказывают неблагоприятное действие на его здоровье, истощают приспособительные резервы, способствуют ускорению формирования различных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [5, 8, 9]. Наряду с этим, за последнее десятилетие среди факторов риска все большее место в распространении сердечно-сосудистой патологии на Крайнем Севере стали занимать социальные и психологические факторы.

Материал и методы

Исследовано 426 работников Билибинской АЭС. В профессиональном аспекте изучаемый контингент представлен как оперативным, так и техническим персоналом. Все обследованные подвергались профессиональному воздействию малых доз ионизирующей радиации и психоэмоциональному напряжению. Суммарная накопленная доза внешнего гамма-облучения колебалась от 0,1 до 909,4 мЗв за весь период работы.

Средний возраст обследованных составил 47,5 ± 8,3 лет. Среди обследованных преобладали мужчины (265 человек), средний возраст 46,5 ± 8,2 лет; женщин обследовано 161 человек, средний возраст 49,2 ± 8,2 лет.

В работе использована система прогнозирования сосудистых церебральных нарушений, и в частности ИИ, разработанная в ходе фрамингемского исследования (Массачусетс, США) 1948 г. [10] и адаптированная нами с учётом современных российских эпидемиологических данных. Она основана на прогностических таблицах, разработанных для мужчин и женщин разных возрастных групп, начиная с 35 лет, которые включают только 5 наиболее информативных факторов риска (ФР) развития сосудистых заболеваний головного мозга:

1) систолическая артериальная гипертензия (систолическое АД выше 140 мм.рт.ст.);

2) гиперхолестеринемия (концентрация холестерина в крови более 5,8 ммоль/л);
3) гипергликемия (концентрация глюкозы в крови более 6,1 ммоль/л);
4) электрокардиографические признаки левожелудочковой гипертрофии;
5) курение (вносится как ФР независимо от количества выкуренных сигарет)

С помощью таблиц был рассчитан как персональный (рассчитывался для конкретного лица и зависел от количества и выраженности у него ФР, его возраста и пола), так и популяционный риск ИИ (соответствующий конкретной возрастной группе).

Результаты и обсуждение

В результате анализа данных был выявлен 141 человек, имевших риск развития ИИ выше, чем в популяции, что составило 33,1 % от общего количества обследованных (426 человек). Из них 74 человека (17,4 %) имели низкую степень риска (не более чем в 2 раза превышавшую популяционный риск), 55 человек (12,9 %) – среднюю степень риска (в 3–5 раз превышавшую популяционный) и 12 человек (2,8 %) высокую степень риска ИИ (в 6 и более раз превышавшую популяционный риск), 285 человек (66,9 %) имели риск, не превышавший популяционный.

Следует отметить, что высокая степень риска ИИ приходится на более молодую возрастную группу (47,2 ± 2,3 лет), а низкая степень – на более старшую возрастную группу (54 ± 6,2 года). И хотя достоверных статистических различий по возрасту выявлено не было, отчетливо видна тенденция – чем выше степень риска ИИ, тем моложе группа по возрасту.

Учитывая, что риск развития сосудистых осложнений увеличивается с возрастом и является разным у мужчин и у женщин, весь обследуемый персонал Билибинской АЭС был разделен на шесть возрастных групп: 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59 и старше 60 лет. Большинство в рассматриваемых группах с повышенным риском ИИ были мужчины – 85 человек, средний возраст 51,4 ± 6,4, из них оперативного персонала 32 человека, технического – 53. Женщин было 56 человек, средний возраст 55,8 ± 5,6 года, по профессиональной принадлежности 20 человек относилось к оперативному персоналу, 36 – к техническому. В возрастной группе 35–39 лет как у мужчин, так и у женщин не выявлено никого с риском выше популяционного, поэтому она была исключена из дальнейшего анализа. Исключены из дальнейшего анализа также женщины возрастной группы 40–44 года, риск ИИ которых не превышал популяционный. Наибольшее число людей с повышенным риском ИИ у мужчин приходилось на возрастную группу 45–49 лет, где из 58 обследованных у 34 человек выявлен повышенный риск ИИ, а у женщин – на возрастную группу старше 60 лет, где из 14 обследованных у всех риск ИИ был выше популяционного. Необходимо отметить, что у женщин возрастных групп 50–54 и 55–59 лет также был отмечен высокий процент лиц с риском выше популяционного.

Многолетними наблюдениями показано, что функции сосудистой системы могут нарушаться при воздействии различных производственных факторов. Однако комплексность влияния производственных вредностей и неспецифичность вызываемых этими вредностями изменений затрудняет оценку их этиопатогенетического значения. По данным ряда авторов [11], к профессиональным ФР сосудистых заболеваний относят повышенный шум, вибрацию, низкие и высокие температуры, пониженное и повышенное атмосферное давление, психоэмоциональное напряжение, некоторые химические вещества. Нарушения в сосудистой системе при длительном воздействии физических и химических производственных факторов проявляются, в основном, синдромом нейроциркулярной дистонии (НЦД).

Среди множества профессиональных ФР сосудистой патологии, и в частности ИИ, недостаточно изучено влияние ионизирующей радиации, особенно в малых дозах. Клинические изменения со стороны нервной системы наблюдаются при общем облучении человека в дозах более 2–4 Гр [12]. При облучении в дозах до 1 Гр, как правило, не возникает неврологического отклонения [12]. Однако, по мнению некоторых авторов [13], у работников, подвергающихся воздействию малых доз излучения (до 1 Гр), отмечается повышение частоты синдрома нарушения нервной регуляции, функционального изменения нервной и сердечно-сосудистой систем. Формирование синдрома НЦД свидетельствует о недостаточности адаптивных реакций и возможности их срыва. В генезе этих изменений также нельзя исключить и влияние нерадиационных факторов (повышенное эмоциональное напряжение, социально-бытовые факторы и прочее).

Для оценки вклада радиационного фактора в развитие церебральной сосудистой патологии проведен корреляционный анализ между риском развития ИИ, с одной стороны, и величиной суммарной накопленной дозы внешнего гамма облучения, с другой стороны. При этом достоверных данных о корреляционной зависимости этих показателей не получено.

Факторы риска ИИ, проанализированные в данном исследовании, в рассматриваемых группах у мужчин и женщин приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики отдельных факторов риска в группе работников Билибинской АЭС с выявленным риском ИИ (мужчины, *n* = 85, женщины *n* = 56)

Пол	Факторы риска						
	Курение		Гипертрофия левого желудочка		Средний уровень сахара в крови, ммоль/л	Средний уровень холестерина в крови, ммоль/л	Средний уровень систолического давления, мм. рт. ст.
	абс	%	абс	%			
Мужчины	61	71,7	43	50,5	5,33 ± 2,2	4,6 ± 1,2	148,7 ± 15,8
Женщины	10	17,8	47	83,9	4,7 ± 1,7	4,5 ± 1,1	141,6 ± 16,8

Из табл. 1 видно, что фактор риска «Курение» у мужчин встречался у большинства обследуемых (61 человек, 71,7 %), фактор риска «Гипертрофия левого желудочка» отмечался у половины – 43 человека (50,5 %). Среди женщин, в отличие от мужчин, курящих было меньше (17,8 %, 10 человек), а лиц с гипертрофией левого желудочка больше (83,9 %, 47 человек). Средний уровень сахара в крови у мужчин составил 5,33 ± 2,2 ммоль/л, т.е. не превышал норму. У женщин этот показатель был также в пределах нормы и составлял 4,7 ± 1,7 ммоль/л. Средний уровень холестерина в крови как у мужчин, так и у женщин также не превышал нормы и соответствовал 4,6 ± 1,2 ммоль/л у мужчин, и 4,5 ± 1,1 ммоль/л у женщин. Показатели систолического артериального давления (САД) были повышены как у мужчин, так и у женщин (средний по группе у мужчин – 148,7 ± 15,8 мм. рт. ст., у женщин – 141,6 ± 16,8 мм. рт. ст.).

Наиболее значимым фактором риска в данном исследовании является артериальная гипертензия. Показатель систолического артериального давления у мужчин всех возрастных групп превышал норму и колебался от 142,3 ± 17,1 мм.рт.ст. в возрастной группе 45–49 лет до 158,3 ± 11,6 мм.рт.ст. в возрастной группе 40–44 года. У женщин значения этого показателя были ниже. В возрасте 45–49 лет отмечается наивысший его уровень (152,8 ± 22,1 мм.рт.ст.), а самый низкий средний уровень САД зафиксирован в возрастной группе 55–59 лет (135,9 ± 18,1 мм.рт.ст.).

Вторым по значимости фактором риска, оцениваем в данном исследовании, являлось курение. Влияние курения на развитие ИИ многофакторно, и, в первую очередь, связано со стимулированием атеросклероза. Курение приводит к стойкому сокращению мышечного слоя артерий, что способствует возникновению артериальной гипертензии и атеросклероза. Под влиянием курения в крови повышается концентрация общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вызванная курением гипоксия замедляет деградацию ЛПНП в лизосомах, а также способствует пролиферации гладкомышечных клеток артерий. Повреждающее действие на стенку артерий оказывает также избыточная активность кислородных радикалов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, которые возникают при курении. В нашем исследовании наибольшее количество курящих мужчин приходилось на более молодой возраст (40–44 и 45–59 лет), где процент курящих составил 83,3 % и 82,3 % соответственно. Необходимо также отметить тенденцию к снижению количество курящих лиц с возрастом, причем в группе старше 60 лет процент некурящих превышал процент курящих.

У женщин количество некурящих лиц доминировало во всех возрастных группах, за исключением группы 45–49 лет, где количество курящих женщин несколько выше – 57 %, чем некурящих – 43 %.

Среди лиц, страдающих АГ, к группе высокого риска (независимо от степени АГ) относят людей, имеющих поражение органов-мишеней (в первую очередь, это гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)).

Частота выявления ГЛЖ у мужчин с возрастом нарастала. Наибольшее количество лиц с ГЛЖ приходилось на возрастную группу старше 60 лет, где она выявлялась у подавляющего большинства обследуемых (91,4 %). У женщин всех возрастных групп ГЛЖ была выявлена в подавляющем числе наблюдений. Меньше всего лиц с ГЛЖ было в возрастной группе 45–49 лет (42,8 %). Достоверная возрастная динамика этого фактора отсутствовала.

Следующим фактором риска, проанализированным в нашем исследовании, был уровень сахара в крови. У женщин он колебался от 4,5 ± 0,6 ммоль/л до 4,8 ± 2,6 ммоль/л и во всех возрастных группах не превышал уровень нормы. Колебания сахара в крови у мужчин составили от 4,8 ± 1,0 ммоль/л до 6,5 ± 4,6 ммоль/л. Статистически значимых различий между возрастными группами выявлено не было. Средний уровень сахара в крови превышал верхнюю границу нормы только у мужчин возрастных групп 40–44 года и 50–54 года.

Уровень холестерина в крови во всех возрастных группах не превышал допустимых нормальных значений, и статистически достоверно от возраста не зависел. Исключение составила возрастная группа 40–44 года у мужчин, где средний уровень холестерина был пограничным (5,4 ± 1,0 ммоль/л). У женщин показатели уровня холестерина в крови колебались

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между степенью риска ИИ и каждым из факторов риска у работников Билибинской АЭС с риском ИИ (n = 141)

Риск ИИ	Факторы риска				
	Курение	Гипертрофия левого желудочка	Уровень сахара в крови	Уровень холестерина в крови	Уровень систолического давления
Низкий (n = 34)	–0,20	0,32*	–0,08	–0,10	0,27*
Средний (n = 75)	0,34*	0,35*	0,06	–0,03	0,26*
Высокий (n = 34)	0,23*	0,22*	0,26	0,24	0,66*

Примечание: * – достоверные корреляции ($p < 0,05$)

от 4,1 ± 1,3 ммоль/л до 5,12 ± 0,9 ммоль/л и не зависели от возраста.

Сравнивая возрастную динамику факторов «Курение», «Гипертрофия левого желудочка», «Уровень сахара в крови», «Уровень холестерина в крови» и «Уровень систолического давления» у мужчин, необходимо отметить следующее:

– в возрастной группе 40–44 года были выявлены наиболее высокие показатели сахара в крови, холестерина и САД;
– в возрастной группе 45–49 лет было зафиксировано максимальное количество курящих лиц, а показатель ГЛЖ был выявлен *в* возрастной группе старше 60 лет.

У женщин наибольшее число курящих, а также лиц с гипергликемией и повышенным САД наблюдалось в возрастной группе 45–49 лет, наибольший процент лиц с ГЛЖ – в возрастной группе 50–54 года.

В табл. 2 представлены коэффициенты корреляции между каждым из факторов и различной степенью риска ИИ (низкой, средней и высокой) в группе обследуемых в целом (n = 141). Из таблицы видно, что при всех степенях риска значимый вклад в развитие риска ИИ вносил фактор «Уровень систолического давления». Наиболее высокая корреляции определялась при высокой степени риска (КК = 0,66, $p < 0,05$), затем – при низкой степени риска (КК = 0,27, $p < 0,05$), наименьшая – при средней степени (КК = 0,26, $p < 0,05$). При средней степени риска значимый вклад в риск ИИ вносили также факторы «Гипертрофия левого желудочка» и «Курение». При этом степень корреляции определялась, как умеренная. Эти данные свидетельствовали о значимости уровня САД и курения для формирования средней степени риска ИИ. При низкой степени риска значимым вкладом в риск ИИ, помимо уровня артериального давления, был вклад фактора «Гипертрофия левого желудочка». Это можно рассматривать как свидетельство значимости уровня САД (особенно высокого уровня САД) для формирования низкой степени риска ИИ.

Вклад повышенного уровня САД в высокую степень риска ИИ был наиболее значимым (КК = 0,66, $p < 0,05$). Менее значимыми (но достоверными) были вклады таких факторов риска как «Курение» и «Гипертрофия левого желудочка».

Анализ вклада в риск ИИ каждого из факторов в зависимости от возраста был проведен у мужчин и у женщин. Результат представлен в табл. 3.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между показателями риска ИИ и каждым из факторов у мужчин (n = 85) и у женщин (n = 56), разных возрастных групп

Показатели		Факторы риска				
Возраст, лет	Пол	Курение	Гипертрофия левого желудочка	Уровень сахара в крови	Уровень холестерина в крови	Уровень систолического давления
40–44	М	0,94*	0,30	–0,17	0,7	0,24
	Ж	–	–	–	–	–
45–49	М	0,11*	0, 15	0,30	0,53*	0,54*
	Ж	0,49	0,53	–0,12	–0,25	0,92*
50–54	М	0,32	0,44	0,86*	0,51*	0,63*
	Ж	0,34	0,23	0,54*	0,49*	0,35*
55–59	М	0,28	0,01	0,22	-0,17	0,31*
	Ж	0,02	0,15	0,32	0,52*	0,61*
>60	М	0,35	0,11	0,69*	0,43	0,59*
	Ж	–0,11	0,35	0,43	0,53*	0,44*

Примечание: * – достоверные корреляции ($p < 0,05$)

Первое, что необходимо отметить, в возрастной группе 40–44 года у мужчин достоверно коррелировал только фактор риска «Курение» (КК = 0,94, $p < 0,05$, высокий уровень корреляции). Наиболее достоверные корреляции по нескольким показателям были отмечены в двух возрастных группах: 45–49 лет (мужчины), и 50–54 года (мужчины и женщины). Уровень САД вносил весомый вклад в развитие риска ИИ, поскольку этот фактор высоко коррелировал во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин, за исключением возрастной группы 40–44 года у мужчин.

Анализ данных амбулаторных карт лиц, попавших в группу риска ИИ ($n = 141$), показал, что только у двух работников был установлен диагноз сосудистого заболевания головного мозга (у мужчины возрастной группы 45–49 лет, перенесшего геморрагический инсульт; у женщины, имевшей дисциркуляторную энцефалопатию). У остальных 139 человек такого диагноза установлено не было.

В зависимости от имевшейся у обследуемых соматической патологии были выделены три группы:

– **первую группу** составили лица, имевшие заболевания, которые могли привести в последующем к ИИ (гипертоническая болезнь 1 ст. или 2 ст., вегето-сосудистая дистония или нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, АГ различного генеза);

– **вторую группу** составили лица, признанные при периодических медицинских осмотрах здоровыми;

– **третья группа** состояла из лиц, имевших сопутствующую соматическую патологию, которая непосредственно не приведёт к ИИ.

Распределение по всем трем группам представлено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение работников Билибинской АЭС в зависимости от пола и имеющихся заболеваний

Пол	ГБ+ВСД	Практически здоровы	Сопутствующая патология	СЗГМ	Всего
М	57	18	9	1	85
Ж	34	3	18	1	56
Всего	91	21	27	2	141

Примечание:
ГБ – гипертоническая болезнь, ВСД – вегето-сосудистая дистония, СЗГМ – сосудистые заболевания головного мозга.

Необходимо отметить, что из 141 работника Билибинской АЭС 14,8 % (21 человек) были признаны практически здоровыми, а 19,1 % (27 человек) не имели каких-либо заболеваний, приводящих в последующем к ИИ.

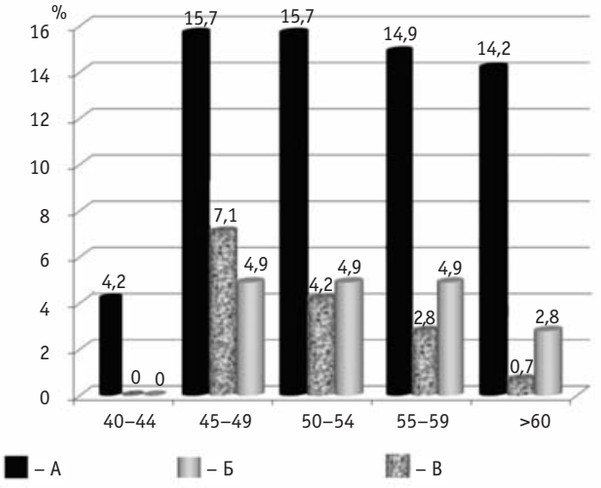


Рис. 1. Распределение заболеваний у работников Билибинской АЭС в зависимости от возраста.
А – лица, имеющие заболевания, которые могут привести в последующем к ИИ (гипертоническая болезнь 1 ст. или 2 ст., ВСД или НЦД по гипертоническому типу, артериальные гипертензии различного генеза);
Б – лица, признанные при периодических медицинских осмотрах здоровыми;
В – лица, имевшие сопутствующую соматическую патологию, которая не приведёт непосредственно к ИИ

Распределение по трем группам, в зависимости от возрастной принадлежности, представлено на рис. 1. Из него видно, что лица, отнесенные к группе 1 (АГ различного генеза), доминировали во всех возрастных группах.

Больше всего практически здоровых лиц (группа 2) было представлено в возрастных группах 45–49 лет и 50–54 года.

Выводы

1. Повышенный риск ИИ выявлен у 141 человека, что составило 33,1 % от общего количества лиц, вошедших в разработку (426 человек).

2. Низкая степень относительного риска ИИ (т.е. в 2 раза превышавшая риск в популяции) была определена у 74 человек (52,5 %). Эта степень риска являлась доминирующей в группе лиц с риском ИИ в целом (141 человек). Средняя степень риска (выше популяционного в 2–5 раз) была определена у 55 человека (39 %). Высокая степень риска ИИ (в 6 и более раз превышавшая популяционную норму) имелась у 12 человек (8,5 %).

3. Наибольшее количество людей с высокой и средней степенью риска ИИ было представлено в возрастной группе 45–49 лет у мужчин, а также в возрастной группе старше 60 лет у женщин.

4. Значимый вклад в риск ишемического инсульта вносили уровень САД, ГЛЖ и курение. Низкая

степень риска ИИ достоверно коррелировала с факторами риска – уровнем САД и ГЛЖ. Средняя и высокая степени риска достоверно коррелировали с уровнем САД, ГЛЖ и курением.

5. Достоверной связи между суммарно накопленной дозой внешнего гамма-облучения и риском ишемического инсульта у работников Билибинской АЭС выявлено не было.

6. В группе обследуемых с риском ИИ (141 человек) треть лиц была признана либо практически здоровой (14,9 %), либо был установлен диагноз заболеваний, не приводящих в последующем к ишемическому инсульту (19,1 %). Диагноз сосудистого заболевания головного мозга был установлен в минимальном числе наблюдений – лишь у 2 человек (1,5 %).

7. У большинства (64,5 %) была выявлена артериальная гипертензия различного генеза, определявшаяся достоверно чаще во всех возрастных группах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Верещагин М.А. Пирадов Н.В.* Инсульт: состояние проблемы. // В сб.: Труды Всероссийского общества неврологов России «Неотложные состояния в неврологии», – Орел, 2002, С. 5–12.
2. *Виленский Б.С.* Современная тактика борьбы с инсультом. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2005, 288 с.
3. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году. Разделы 1 и 2. – М.: ГэотарМЕД, 2002.
4. *Варлоу Ч.П.* Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. – М.: Медицина, 1998, 632 с.
5. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и соавт.* Эпидемиология инсульта в России. // Consilium medicum. Неврология, 2003, **5**, № 5, С. 5–7.
6. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001, 250 с.
7. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. – М.: МЕДпресс-информ, 2006, 254 с.
7. *Ганнушкина И.В.* Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии. – М.: Атмосфера, 2005, С. 9–40.
8. *Семак А.Е., Адамович В.И., Евстигнеев В.В., Смычек В.Б.* Система прогнозирования возникновения мозговых инсультов и их профилактики. Метод. рекомендации. 1999.
9. *Wolf P A., D'Agostino R.B., Balander A.J., Kannel W.B.* Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. // Stroke, 1991, No. 22, P. 312–318.
10. *Борисов А.В., Семак А.Е.* Инсульт: современные представления о факторах риска, лечении и профилактике. // Медицинские новости, 2005, № 1, С. 4–7.
11. *Гуськова А.К., Шатрова КН.* Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение. // Журн. невропатол. и психиат., 1989, № 89, С. 138–141.
12. *Захараш М.П., Пшеничников Б.В., Иванова Н.В.* Лучевой склероз и современные исследования. // В кн.: «Гигиена населенных мест». – Киев, 2000, С. 86–93.

Поступила: 30.06.2013
Принята к публикации: 27.02.2013

А.А. Левитов, В.И. Краснюк, Е.В. Ситникова, А.П. Дунаев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕНТГЕНОВСКОГО ЦИФРОВОГО ЛИНЕЙНОГО ТОМОСИНТЕЗА В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ, ПОДОЗРИТЕЛЬНЫХ НА МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ, В СРАВНЕНИИ С ЦИФРОВОЙ РЕНТГЕНОГРАФИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

A.A. Levitov, V.I. Krasnyuk, E.V. Sitnikova, A.P. Dunaev

The Effectiveness of X-ray Linear Digital Tomosynthesis in Visualization of Focal Lesions in Lungs, Suspected Metastases, Comparing With Digital Radiography in Patients with Breast Cancer

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнение эффективности рентгеновского цифрового линейного томосинтеза и цифровой рентгенографии в визуализации очаговых образований в легких, подозрительных на метастатическое поражение, у больных с гистологически верифицированным раком молочной железы.

Материал и методы: Рентгенологические исследования были проведены у 47 пациенток с гистологически верифицированным раком молочной железы различной стадии с использованием двух рентгенологических методов исследования – цифровой рентгенографии и цифрового линейного томосинтеза.

Результаты: При цифровой рентгенографии органов грудной клетки только у 8,5 % обследованных пациентов были выявлены очаговые образования в легких, подозрительные на метастатическое поражение, против 29,8 % – при использовании цифрового линейного томосинтеза.

Выводы: Учитывая данные, полученные в ходе проведенного исследования, целесообразно использование цифрового линейного томосинтеза как более эффективного метода рентгенодиагностики очаговых образований в легких у больных раком молочной железы в сравнении с цифровой рентгенографией.

Ключевые слова: *цифровой линейный томосинтез, цифровая рентгенография, метастатическое поражение легких, рак молочной железы*

ABSTRACT

Purpose: Comparison of the effectiveness of the X-ray digital linear tomosynthesis and digital X-ray in visualization of focal lesions in the lung, suspicious for metastasis in patients with verified by histology breast cancer.

Material and methods: Radiographic studies were performed in 47 patients with verified by histology breast cancer of different stages using two X-ray methods: digital radiography and digital linear tomosynthesis.

Results: Focal lesions in the lung suspicious for metastasis were identified with digital radiography of the chest in 8.5 % of surveyed patients only; against 29.8 % – with the use of digital linear tomosynthesis.

Conclusion: Considering the data obtained in the course of our study, it is advisable to use a digital linear tomosynthesis as a more effective X-ray method for the focal lung lesions' verification in patients with breast cancer.

Key words: *linear digital tomosynthesis, digital radiography, lung metastases, breast cancer*

Введение

Свойство злокачественных опухолей давать дочерние отсевы в другие органы – отдаленные метастазы – давно известно в медицинской практике. По частоте поражения метастатическими (вторичными) опухолями легкие занимают одно из первых мест среди внутренних органов. Зачастую внутрилегочные метастазы протекают бессимптомно. Примерно у 15–20 % больных могут возникать такие симптомы как кашель, субфебрилитет, боли в грудной клетке, одышка, кровохарканье, потеря веса. Однако часто появление этих симптомов является характерным признаком далеко зашедшего патологического процесса.

В современной структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы занимает ведущее место [1, 2]. По данным Л.С. Розенштрауха и соавт. рак молочной железы метастазирует в легкие в 15,7 % случаев [3], по данным Г.В. Наумова примерно у 33 % обследованных пациентов происходит метастазирование рака молочной железы в легкие [4]. Показано, что число выявленных случаев метастазирования в легкие растет из года в год (32,85 % в 1985–1989 гг. против 30,84 % в 1980–1984 гг.) [4]. Возможно, это связано не только с ростом количества онкологических больных, но и с повышением качества диагностики.

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: edumed@list.ru

В диагностике заболеваний органов грудной клетки лучевые методы исследования играют ведущую роль. В настоящее время основным методом диагностики метастатического процесса в легких является рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и боковой). В последние годы в практику лучевой диагностики стал внедряться новый метод – цифровой линейный томосинтез, диагностические возможности которого в последнее время изучаются в странах Европы (Германия, Франция) и в Японии. В нашей клинике цифровой линейный томосинтез применяется с 2008 г.

Цифровой линейный томосинтез – это вид рентгеновского томографического исследования, сочетающий в себе линейную томографию и последующую цифровую обработку полученных продольных срезов объекта на рабочей станции врача с возможностью дальнейшей обработки и просмотра полученных сканов.

Принципиальное отличие цифрового линейного томосинтеза от конвенциальной линейной томографии заключается в том, что при томосинтезе изображения всех необходимых слоёв получают при многопозиционной импульсной экспозиции за один проход трубки. Вся полученная информация поступает в компьютер для реконструкции послойных изображений. На результирующем изображении с высокой четкостью визуализируются анатомические структуры, находящиеся в плоскости каждого среза. Напротив, при конвенциальной линейной томографии для получения каждого слоя (среза) требуется отдельный проход трубки с непрерывной экспозицией. Как известно, компьютер при этом не используется [5].

Снижению лучевой нагрузки также способствует применение у данного аппарата плоскопанельного детектора, в котором используется матрица высокой чувствительности [6].

Сама процедура длится не более одной минуты и напоминает рентгенографию органов грудной полости в прямой проекции. Далее все манипуляции и обработка снимков происходят без непосредственного участия пациента и зачастую не требуют вмешательства врача. По умолчанию система делает срезы по 5 мм, но есть возможность в дальнейшем делать срезы до 0,5 мм всей анатомической области или только интересующей части.

По данным зарубежных исследований, метод цифрового линейного томосинтеза имеет ряд преимуществ как перед стандартной рентгенографией, так и перед КТ исследованием. К примеру, при исследовании органов грудной полости лучевая нагрузка при использовании этого метода сопоставима с 2–3-кратной рентгенографией легких [7, 8], а информативность исследования стремится к таковой при КТ [9, 10].

Цель исследования – сравнение эффективности рентгеновского цифрового линейного томосинтеза и цифровой рентгенографии в визуализации очаговых образований в легких, подозрительных на метастатическое поражение, у больных с гистологически верифицированным раком молочной железы.

Материал и методы

Исследование проводилось у пациенток нашей клиники в период с сентября по декабрь 2011 г. Для исследования были отобраны пациентки, страдающие раком молочной железы, в количестве 47 человек. Диагноз был гистологически верифицирован с локализацией в одной молочной железе или обеих. В данное исследование не были включены пациентки с метахронным раком различной локализации, один из которых рак молочной железы.

Оценка эффективности цифрового линейного томосинтеза проводилось в сравнении с цифровой рентгенографией легких. Цифровая рентгенография органов грудной клетки выполнялась с использованием цифровых CR-кассет Agfa на аппарате Shimadzu Sonialvision Versa в двух проекциях – передней прямой и левой боковой в положении пациента стоя. Цифровой линейный томосинтез выполнялся на цифровом аппарате Shimadzu Sonialvision Safire II с плоскопанельным детектором в прямой задней проекции в положении пациента стоя.

Кроме того, в видимой зоне рентгенологического исследования органов грудной полости отслеживали изменения костных структур скелета, подозрительных на метастатическое поражение, выявляемых при цифровой рентгенографии легких и цифровом линейном томосинтезе. Также, исходя из того, что все пациентки имели гистологически подтвержденный диагноз, нам представилась возможность проанализировать какой из видов рака и на какой стадии заболевания в нашей выборке был наиболее склонным к метастазированию в легкие.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности использованных нами рентгенологических методов исследования проводилась исходя из количества пациентов, у которых были выявлены очаговые образования в легких, подозрительные на метастатическое поражение, отнесенного к общему числу пациенток изучаемой группы.

По данным гистологического исследования злокачественных опухолей молочной железы у больных исследуемой группы 11 человек были с I стадией рака молочной железы, 30 больных имели II стадию заболевания, трое – III стадию и три пациентки – IV стадию болезни.

Таблица 1

Эффективность цифрового линейного томосинтеза в определении очаговых изменений органов грудной полости и изменений костных структур, подозрительных на метастатическое поражение, в сравнении с цифровой рентгенографией у больных с раком молочной железы

Стадия онкологического процесса				Очаговые изменения в легких, выявленные на Rg	Очаговые изменения в легких, выявленные на Tomos	Изменения костных структур, выявленные на Rg	Изменения костных структур, выявленные на Tomos
T_1	T_2	T_3	T_4				
		+					
+							
+							
+							
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
+							
+							
	+						
			+				
	+						
+							
	+						
+							
	+						
	+						
	+						
	+						
+							
	+						
	+						
	+						
	+						
+							
			+				
+							
	+						
+							
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
	+						
		+					
			+				
	+						
	+						
		+					
	+						
	+						
Выявлено патологии				4 (12,85%)	14 (29,8%)	2 (4,3%)	6 (12,8%)

Примечание:

– выявленные очаговые изменения в легких и изменения костных структур

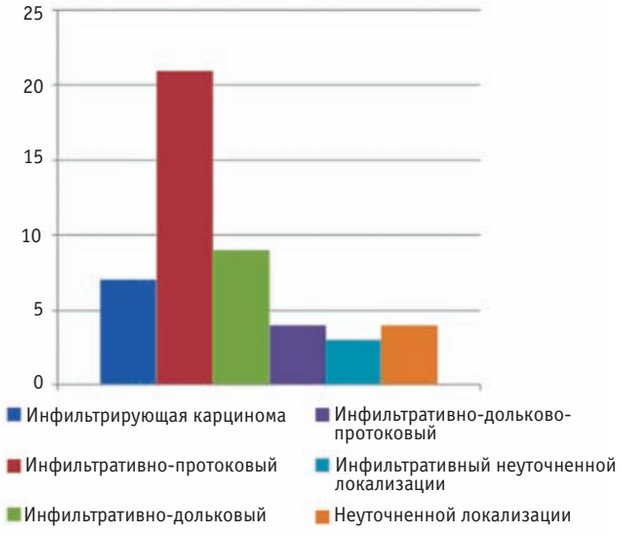


Рис. 1. Распределение пациенток с раком молочной железы в зависимости от гистологической формы рака

На рис. 1 представлено распределение больных по гистологической форме рака молочной железы: среди обследованных пациенток 7 страдали инфильтрирующей карциномой, 21 – инфильтративно-протоковым раком, 9 – инфильтративно-дольковым, 4 – инфильтративным дольково-протоковым и 7 человек – раком неуточненной гистологической формы.

По результатам исследования с использованием цифровой рентгенографии у 4 пациенток (8,5 %) были выявлены очаговые изменения в легких, подозрительные на метастатическое поражение. У 2 пациенток (4,3 %) выявлены изменения костных структур, подозрительные на метастазы (табл. 1).

Следовательно, по данным цифровой рентгенографии в двух проекциях, у 6 пациенток из 47 обследованных (12,8 %) имелись показания для дополнительного обследования с целью уточнения характера выявленных изменений в органах грудной клетки, также у них могла быть пересмотрена тактика лечения.

По результатам обследования с использованием цифрового линейного томосинтеза из 47 пациенток у 14 обследованных (29,8 %) были выявлены очаговые изменения в легких, подозрительные на метастатическое поражение, и у 6 (12,8 %) пациенток были выявлены очаговые изменения костных структур (табл. 1). При этом 3 пациентки имели изменения как в легких, так и в костях скелета.

При применении цифрового линейного томосинтеза у 18 пациенток (38,3 %) из той же группы больных были выявлены изменения органов грудной клетки и скелета, подозрительные на метастатическое поражение.

Сравнение данных визуализации очаговых изменений, полученные при цифровой рентгенографии и при цифровом линейном томосинтезе, представлено в табл. 2. Из нее видно что, лишь у одной пациентки изменения, выявленные на цифровой рентгенографии, не были подтверждены на цифровом линейном томосинтезе. У одной пациентки на цифровых рентгенограммах определялась диссеминация по всем легочным полям. У двух больных на цифровых рентгенограммах были выявлены подозрительные на метастатическое поражение очаговые тени, для уточнения которых требовалось дополнительное КТ-исследование. У одной пациентки на цифровых рентгенограммах определялась костная перестройка ребра.

На рис. 2а представлена цифровая рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции пациентки Т. 55 лет с диагнозом рак правой молочной железы $T_2N_0M_0$. Очаговых теней на данной рентгенограмме не выявлено. При проведении цифрового линейного томосинтеза этой пациентке в правом легком была выявлена очаговая тень до 8,3 мм в поперечнике, подозрительная на метастатическое поражение (рис. 2б).

Таблица 2

Распределение случаев выявления очаговых изменений органов грудной полости и изменений костных структур, подозрительных на метастатическое поражение, выявленных на цифровых рентгенограммах и цифровом линейном томосинтезе, в зависимости от стадии онкологического процесса

Стадия рака молочной железы	Количество пациенток с данной стадией рака молочной железы	Очаговые изменения в легких, выявленные на Rg	Очаговые изменения в легких, выявленные на Tomos	Изменения костных структур, выявленные на Rg	Изменения костных структур, выявленные на Tomos
T_1	11	1	3		2
T_2	30	1	9	1	2
T_3	3	2	1		
T_4	3		1		1

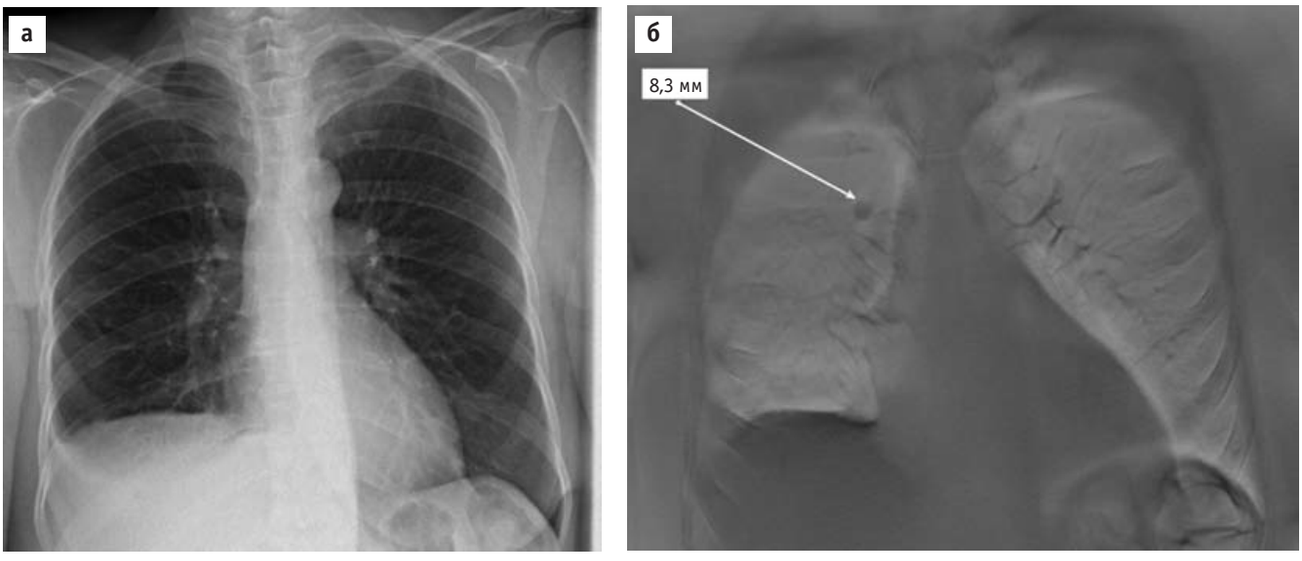


Рис. 2. Пациентка Т. 55 лет.
а – цифровая рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции. Рак правой молочной железы $T_2N_0M_0$. Инфильтрирующий рак с плоскоклеточной и веретеноклеточной метаплазией.
б – цифровой линейный томосинтез

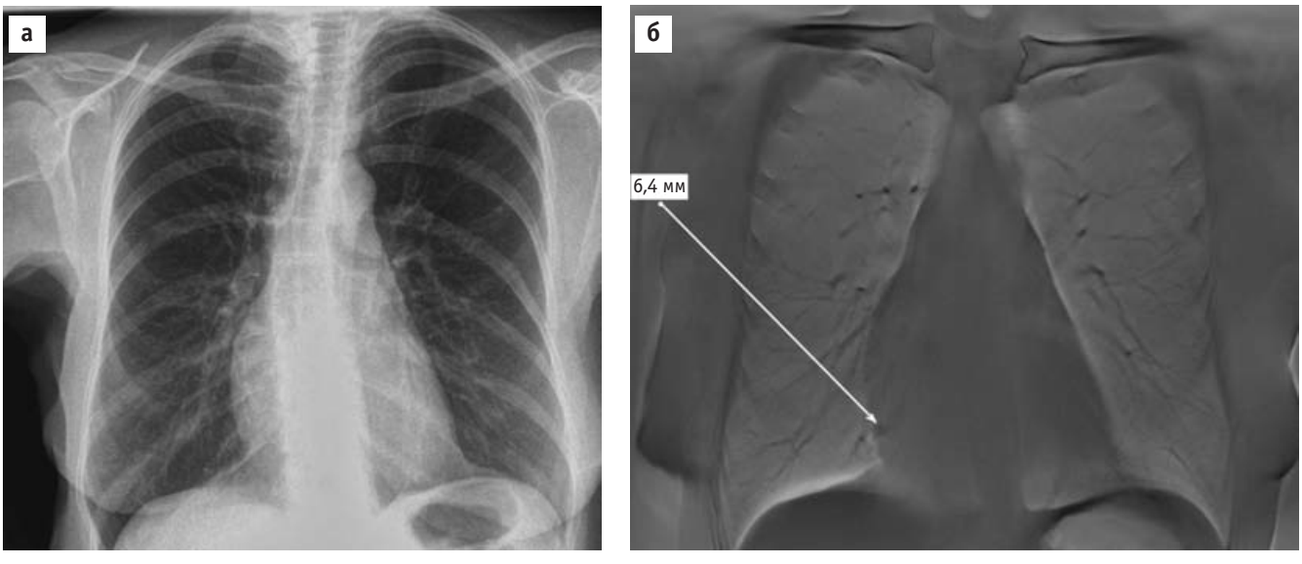


Рис. 3. Пациентка Ч. 58 лет.
а – цифровая рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции. Рак правой молочной железы $T_2N_1M_0$. Инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компопента.
б – цифровой линейный томосинтез

Пациентка Ч. 58 лет поступила в клинику с диагнозом рак правой молочной железы $T_2N_1M_0$. При проведении цифровой рентгенографии очаговых теней в легких не обнаружено (рис. 3а). Однако при проведении цифрового линейного томосинтеза за тенью сердца в правом легком определяется очаговая тень, с учетом данных анамнеза подозрительная на метастатическое, до 6,4 мм в поперечнике (рис. 3б).

На рис. 4а представлена цифровая рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции пациентки Ш. 52 лет с диагнозом рак правой молочной железы $T_2N_1M_0$. Как и у предыдущих пациенток, на данном снимке очаговых теней не прослеживается. При проведении цифрового линейного томосинтеза этой пациентке в обоих легких определяются очаговые тени до 5.8 мм, подозрительные на метастатическое поражение (рис. 4б и 4в).

Таким образом, у 13 пациенток (27,7 % от числа обследованных) изменения со стороны структур грудной клетки были выявлены только с использова-

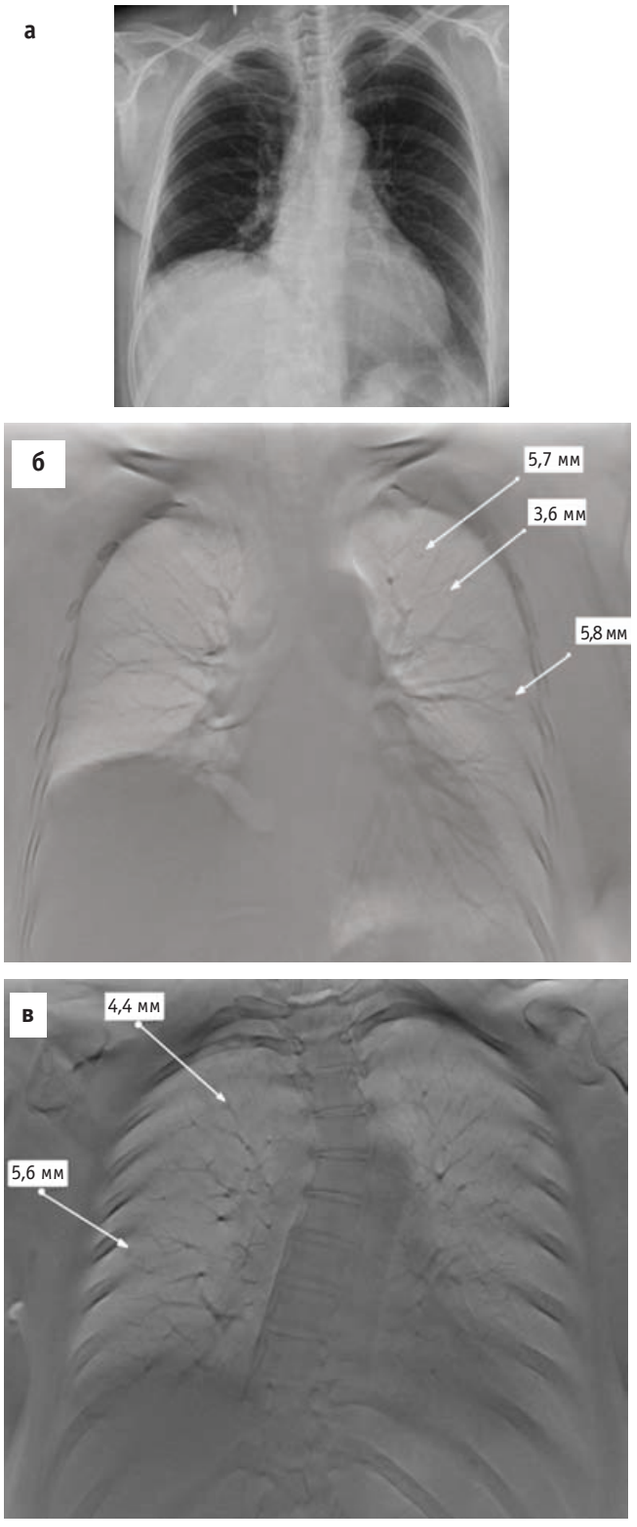


Рис. 4. Пациентка Ш. 52 года.
а – цифровая рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции. Рак правой молочной железы $T_2N_1M_0$. Инфильтрирующая карцинома молочной железы с метастазом в лимфоузел.
б – цифровой линейный томосинтез.
в – цифровой линейный томосинтез

нием цифрового линейного томосинтеза, и они не определялись на цифровых рентгенограммах (с учетом изменения костных структур). Из этих 13 пациенток у 3 методом цифрового линейного томосинтеза были выявлены изменения костных структур, которые не визуализировались на рентгенограммах. Следовательно, при цифровом линейном томосинтезе у ещё 10 пациенток (21,3 % от числа обследованных) были выявлены очаговые изменения в легких, подозрительные на метастатическое поражение, которые не определялись при цифровой рентгенографии (рис. 5). Учитывая все вышеизложенные данные, в случае использования только цифровой рентгенографии у этих 10 пациенток изменения в легких и костных структурах были бы выявлены лишь в случае далеко зашедшего онкологического процесса с диссеминацией или же при плановом КТ-исследовании.

Рис. 5. Распределение случаев выявления очаговых изменений органов грудной полости и изменений костных структур, подозрительных на метастатическое поражение, у больных раком молочной железы

Таким образом, учитывая низкую лучевую нагрузку [7, 8], близкую к КТ информативность [9, 10] и данные, полученные в ходе наших исследований, считаем целесообразным использование цифрового линейного томосинтеза как метода выбора диагностики очаговых образований органов грудной полости, в том числе и поражения структур костного скелета, у пациенток с гистологически верифицированным раком молочной железы. С учетом низкой лучевой нагрузки на пациента данные исследования рекомендуется проводить раз в 3 месяца в комплексе со стандартной рентгенографией органов грудной клетки, что позволит более точно отслеживать динамику патологического процесса и своевременно проводить корректировку плана лечения.

Выводы

1. Результаты проведенных исследований с использованием цифрового линейного томосинтеза свидетельствуют о том, что очаговые тени в легких, подозрительные на метастатическое поражение, имеют место примерно у 30 % больных с гистологически верифицированным раком молочной железы на различной стадии развития онкологического процесса.

2. При использовании цифровой рентгенографии в двух проекциях в нашем исследовании выявляемость очаговых теней, подозрительных на метастатическое поражение, составила 8,5 %.

3. При классической цифровой рентгенографии в 21,3 % не удалось выявить очаговые тени в легких, которые определялись при цифровом линейном томосинтезе.

4. Наше исследование подтверждает данные Г.В. Наумова, который в своей работе [4] указывал, что примерно у 33 % обследованных пациентов происходит метастазирование рака молочной железы в легкие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet], Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on Jan 22, 2012.
2. *Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J.* Estimates of global cancer prevalence in 2008 for 27 sites in the adult population. http://globocan.iarc.fr.
3. *Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г.* Рентгенодиагностика заболевания органов дыхания. – М.: Медицина, 1987, 444 с.
4. *Наумов Г.В.* Рентгенологическая диагностика метастазов. – Киев: Здоров'я, 1991, 224 с.
5. Метод цифровой многосрезовой линейной томографии.http://www.shimadzu.ru/medical/tomosintez.htm
6. Safire – плоский цифровой детектор рентгеновского изображения. http://www.shimadzu.ru/medical/safire.htm
7. *Bath M.* Tomosyntes: principer och tillampningar. – Sahlgrenska Universitetssjukhuset. http://ddsc.se/dosopt/p2010/mbtomo.pdf, 2010, P. 23.
8. *Bregant P., Denaro M., Pittera S.* Digital tomosynthesis. //In: "4th AISCMP Meeting", 2010, P. 12.
9. *Casey B.* Digital tomosynthesis beats standard DR in finding chest lesions. // In.: "AuntMinnie.com staff writer", August 11, 2008, P. 2.
10. *Blum A.* Flat panel detector and metal implants: new applications? Service d'Imagerie Guilloz CHU Nancy-France. http://www.imagerieguilloz.com, 2010; P. 44.

Поступила 14.08.2012
Принята к публикации: 27.02.2013

Л.И. Мусабаева[1], В.А. Лисин[1,2], Ж.А. Старцева[1], О.В. Грибова[1], В.В. Великая[1], А.А. Мельников[1]

НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ НА ЦИКЛОТРОНЕ U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований

L.I. Musabaeva[1], V.A. Lisin[1,2], Zh.A. Startseva[1], O.V. Gribova[1], V.V. Velikaya[1], A.A. Melnikov[1]

Neutron Therapy on U-120 Cyclotron

РЕФЕРАТ

Впервые в России в 1983 г. на базе циклотронной лаборатории институте ядерной физики при Томском политехническом университете был создан медико-биологический центр для научных исследований и проведения лучевой терапии быстрыми нейтронами онкологическим больным. В настоящем обзоре представлены результаты научных исследований, выполненных в НИИ онкологии СО РАМН за 30-летний период. Становление нейтронной терапии на первом этапе включало создание терапевтического канала быстрых нейтронов средней энергии 6,3 Мэв циклотрона U-120, проведение дозиметрических и радиобиологических исследований, клинических испытаний, приобретение собственного опыта лечения быстрыми нейтронами радиорезистентных форм злокачественных опухолей различных локализаций. Изучалась эффективность разработанных способов нейтронной и нейтронно-фотонной терапии, оптимальных режимов при комбинированных и самостоятельных методах лучевого лечения. Была разработана комплексная программа по предупреждению и лечению острых лучевых реакций и повреждений нормальных тканей и жизненно важных критических органов при проведении нейтронной и нейтронно-фотонной терапии.

Содержание

Введение
Дозиметрические и радиобиологические исследования
Клинические испытания
Характер реоксигенации опухолей при терапии быстрыми нейтронами
Опухоли околоушной слюнной железы
Злокачественные новообразования щитовидной железы
Нейтронная терапия больных местно-распространяемым РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$
Морфологические критерии эффективности предоперационной нейтронной терапии
Быстрые нейтроны в лечении рецидивов РМЖ
Цитогенетические исследования при нейтронной терапии
Выводы

Ключевые слова: *быстрые нейтроны, терапевтический канал, резистентные формы опухолей, нейтронная терапия*

ABSTRACT

The review is devoted to the 30-year neutron therapy experience in cancer treatment at the Tomsk Cancer Research Institute. In 1983, the Institute of Nuclear Physics affiliated to the Tomsk Polytechnic University was the first in Russia to perform radiation therapy with fast neutrons for cancer patients. Neutron therapy at the initial stage included the formation of the therapeutic fast neutron beam with the average energy of 6.3 MeV, dosimetric and radiobiological studies, clinical trials and accumulation of the own experience in the treatment of resistant tumors with fast neutrons. Efficacy of new methods of neutron and concurrent neutron-photon therapy, optimal regimens of combined modality treatment and independent radiation therapy were studied. The comprehensive programme on the prevention and treatment of acute radiation-induced complications and radiation damages to normal tissues and critical organs was developed.

Content

Introduction
Purpose of the study
Dosimetric and radiobiological studies
Clinical trials
Patterns of tumor reoxygenation in fast neutron therapy
Parotid salivary gland
Thyroid cancer
Neutron therapy for patients with locally advanced $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ breast cancer
Pathological tumor response to preoperative neutron therapy
Fast neutrons in the treatment of locally recurrent breast cancer
Cytogenetic studies in cancer patients who received neutron therapy
Conclusion

Key words: *therapeutic channel, resistant tumor forms, neutron therapy*

[1] ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru
[2] Национальный исследовательский Томский политехнический университет

[1] Cancer Research Institute, Siberian Branch of the RAMS, Tomsk, Russia. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru
[2] National Research Tomsk Polytechnic University

Введение

В клинической практике применяются два вида нейтронной терапии: терапия быстрыми нейтронами различной энергии (ТБН) и бор-нейтронно-захватная терапия (БНЗТ). Средняя энергия нейтронов для ТБН больных – от 2 до 25 МэВ, а при БНЗТ – около 10 кэВ. Для терапии быстрыми нейтронами используются нейтронные генераторы, ускорители и реакторы, а для БНЗТ – реакторы и ускорители. При обоих видах лечения образуются потоки заряженных частиц (протонов, альфа-частиц, ядер отдачи азота и кислорода), которые характеризуются высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ). Для таких частиц ЛПЭ в 5–50 раз выше, чем для редкоионизирующего излучения – фотонов и электронов. Для излучений с высокой ЛПЭ кислородный эффект оказывает значительно меньшее влияние на выживаемость клеток, чем при использовании излучений с низкой ЛПЭ. Поэтому полагают, что применение быстрых нейтронов. как излучения с высокой ЛПЭ, наиболее показано для лечения радиорезистентных опухолей.

ТБН была проведена примерно 30 тыс. больным по всему миру. Из 40 учреждений, занимавшихся ТБН, в настоящее время действуют только 8. Это обусловлено техническими и экономическими условиями, сложностью в радиобиологическом обеспечении ТБН, появлением новых высокотехнологичных ускорителей для лучевой терапии фотонами и заряженными частицами. Однако имеются высказывания о необходимости продолжения исследований по применению ТБН. Так, F.M. Wagner et al. [1] считают, что чёткое следование клиническим показаниям для проведения ТБН, соответствующее дозиметрическое и радиобиологическое планирование, включая фотонную терапию, т.е. облучение с низкой ЛПЭ, последующее лечение побочных эффектов приводят к замечательным результатам. Системы трехмерного дозиметрического планирования, разработанные в нескольких учреждениях, гарантируют высокую безопасность проводимой как ТБН, так и БНЗТ.

Цель сообщения – представить наиболее важные результаты выполненных научных исследований в НИИ онкологии СО РАМН, которые характеризуют особенности проведения нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных с различными локализациями злокачественных новообразований, а также определить перспективы дальнейших научных исследований.

Таблица 1

Действующие в мире центры нейтронной терапии

Country, Location References	Source Reaction	Approx. mean n-Energy [MeV]	50-%-depth [cm]	Beam Direction	Collimator	First Treatment	Patient number	Status	Main indications	Treatment planning system
US Batavia/IL Fermilab [4, 5]	LINAC p(66)+Be	25	16	horizontal	Inserts	1976	3300+	active	H&N	Inhouse, modified MINUIT
US Seattle/WA Univ. of Washington CNTS [6-10]	Cyclotron d(50.5)+Be	20	14	Isocentric horizontal	MLC* Inserts	1984	2800+	active	Salivary gland, sarcomas	Prism, now modified Pinnacle
US Detroit/MI Harper Hospital/WSU [11-13]	Cyclotron d(48.5)+Be	20	13	Isocentric, IMRT	MLC	1990	2140	active (refurbishment)	Lung cancer, late prostate	VRSplan (modified GRATIS)
ZA Somerset West [14-18]	Cyclotron p(66)+Be	25	16	Isocentric	Variable jaws + multiblade trimmer	1988	1685+	active	salivary gland, H&N, soft tissue, sarcoma, osteosarcoma, breast, malignant melanoma	VIRTUOS (from DKFZ**)
RU Tomsk Polytechnic University [19]	Cyclotron d(13.5)+Be	6.3	6	Horizontal	Inserts	1984	1500+	active	H&N, salivary gland, breast	MCNP
RU Snezhinsk VNIITF [20-22]	D-T-Generator	10.5	8	Horizontal	Inserts	1999	990+	Standby	Nose, throat, thyroid	SERA/ PRIZM
DE Garching/Munich FRM-I/FRM-II [23, 24]	Fission of uranium	1.9	5.0	Horizontal	Inserts/MLC	1985/2007	820	active	Recurrent breast cancer, malignant melanoma	SERA, MCNPX

Примечание:
Лаборатория им. Ферми после длительного перерыва возобновляет исследования по применению быстрых нейтронов у онкологических больных. В Национальном исследовательском Томском политехническом университете нейтронная терапия на циклотроне U-120 проводится в течение 30 лет (5 строчка сверху).

Радиобиологические и дозиметрические исследования

Терапевтический пучок быстрых нейтронов со средней энергией ~ 6,3 МэВ получен в реакции, протекающей при бомбардировке дейтронами с энергией 15 МэВ бериллиевой мишени:

$$^{2}_{1}d + ^{9}_{4}Be \rightarrow ^{10}_{5}B + ^{1}_{0}n \ .$$

Одной из основных задач исследования явилось обоснование применения нейтронной терапии определенного контингента больных, разработка и выбор режимов облучения пациентов, оценка эффективности проведенного лечения с применением быстрых нейтронов, что было выполнено в полном объёме [2].

На первом этапе был выполнен цикл предклинических радиобиологических исследований, в которых на различных моделях определялась энергетическая зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов. Подобные исследования были проведены для различных энергетических спектров нейтронов и на различных глубинах тканеэквивалентного фантома. В радиобиологических экспериментах были изучены закономерности торможения роста различных опухолей под воздействием нейтронного излучения. Результаты, полученные в этой части исследований позволили разработать новый метод определения радиочувствительности экспериментальных опухолей [3].

При использовании известных радиобиологических параметров, характеризующих радиочувствительность кожи и нормальной ткани к нейтронному излучению, найдена аналитическая зависимость ОБЭ (RBE) от поглощенной дозы нейтронов $D_н$ [4]:

$$RBE(D_н) = -\frac{1{,}66}{D_н}\ln[1-(1-\exp(-1{,}22D_н))^{0{,}43}] \ .$$

Для дозиметрического обеспечения ТБН проведено исследование распределений поглощенной дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде [5]. В измерениях определен вклад гамма-излучения, возникающего при взаимодействии нейтронов с формирующим устройством и тканеэквивалентной средой, в суммарную поглощенную дозу нейтронов и гамма-излучения в среде.

Полученные в экспериментальных исследованиях распределения поглощенной дозы нейтронов описаны математическими формулами [6]. При этом функция распределения поглощенной дозы нейтронов вдоль оси пучка имеет вид:

$$D(x,S) = D_o \exp[-(3{,}08\times10^{-3}x + 0{,}107)(|x-0{,}2|)] + 4{,}4\times10^{-3}(S-48)x$$

где S и x – площадь облучаемого поля и глубина в ткани соответственно; D_o – доза в максимуме распределения на глубине 3 мм.

Медицинский канал на циклотроне позволяет формировать поля облучения размерами от 6×6 до 15×15 см.

При контроле за степенью поражения нормальной ткани в условиях использования различных режимов фракционирования нейтронной терапии получена формула для фактора время – доза – фракционирование (TDF) [7]:

$$TDF = 6{,}8\sum_{i=1}^{m}[(7{,}8\times10^{-2}\times D_{н,i} + 0{,}96)D_{н,i}]^{1{,}18}\times H_i^{-0{,}13} \ .$$

Здесь $D_{н,\,i}$ –доза нейтронов в i-ом сеансе нейтронной терапии, Гр; H_i – временной интервал между i-ым и (i + 1)-ым сеансами нейтронной терапии, сутки; m – число сеансов облучения.

Совокупность проведенных дозиметрических и радиобиологических исследований позволила создать компьютерную программу для расчета распределения поглощенной дозы нейтронов в теле пациента при многопольном облучении [8, 9]. Программа также позволяет рассчитывать суммарное распределение поглощенной и изоэффективной дозы при сочетанной гамма-нейтронной терапии.

Клинические испытания

На первом этапе изучения эффективности ТБН на циклотроне U-120 предусматривалось проведение пробных исследований, которые выполнялись в течение двух лет. При этом было пролечено свыше 100 больных. Была разработана методика предлучевой подготовки: применение специально созданных масок для сеанса облучения, коллиматоров с различными размерами полей облучения из плексигласса с добавлением бора и клиновидные фильтры. Было создано удобное кресло для лечения больных во время сеансов нейтронной терапии с вращением на 360° и осуществлялось слежение с помощью телевизионной установки. Фотонную терапию проводили на гамма-терапевтическом аппарате РОКУС.

На первом этапе клиническими моделями служили больные с опухолями головы и шеи, преимущественно с рецидивами злокачественных новообразований или метастазами в лимфоузлы. Разработан следующий режим фракционирования дозы быстрых нейтронов: РОД 1,2–1,4 Гр (3,2–4,2 изоГр), 2 фракции в неделю; доза на коже 1,7–2,2 Гр (5,0–6,0 изоГр), ОБЭ для кожи 3,1–3,2, СОД составляла 40–60 изоГр. Комбинированные методы лечения проводились больным с опухолями верхнечелюстной пазухи, полости носа, рака гортани, органов полости рта, у которых нейтронная терапия применялась в пред- или послеоперационный период облучения. При отсутствии показаний для проведения

курсов по радикальной программе ограничивались проведением больным паллиативных курсов нейтронной или нейтронно-фотонной терапии. Контрольные группы включали 226 больных с вышеуказанными локализациями, которые получали стандартную фотонную терапию.

На основе рекомендаций ВОЗ проводилась оценка эффективности нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. Критериями для оценки эффективности служили также острые лучевые реакции опухоли и нормальных тканей. Это позволило приобрести опыт лечения пациентов быстрыми нейтронами и обобщить результаты пробных клинических испытаний.

К 1998 году был накоплен клинический материал для более чем 300 больных с местно-распространенными формами злокачественных новообразований головы и шеи. При отдельных локализациях – раке гортани, гортаноглотки, полости рта – применение ТБН не получило дальнейшего распространения. Вполне удовлетворительные непосредственные результаты лечения опухолей слюнных желез и их рецидивов, неоперабельного рака щитовидной железы, рецидивов и метастазов рака молочной железы (РМЖ) были отмечены практически у всех больных. Для купирования лучевых реакций кожи, слизистых оболочек успешно применялись разработанные новые способы лечения и предупреждения острых реакций и повреждений кожи и слизистых оболочек излучением лазера на парах меди [10, 11], магнитолазера, препарата «Тизоль» и современных гелей.

Характер реоксигенации опухолей при терапии быстрыми нейтронами

У 38 больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи и местными рецидивами РМЖ проводили измерения напряжения кислорода (pO_2) в опухоли [12]. По цифровым значениям показателя напряжения кислорода стоили кривые процесса реоксигенации в опухолях различного генеза. Исследования выполняли на полярографе производства фирмы Radelkis. С целью повышения информативности полярограммы применяли вольтамперный метод. Напряжение кислорода определяли не менее чем в 5 точках по направлению от центра новообразования к поверхности, с учётом уменьшения размеров опухоли в процессе лечения.

Максимальные значения (pO_2) в опухоли составляли 37± 0,1 мм рт. ст. после 4–6 фракций облучения при величине суммарной дозы от 5 до 7,5 Гр по сравнению с исходными значениями (pO_2) в опухоли – 16,2 ± 0,1 мм рт. ст. Содержание O_2 в опухоли постепенно снижалось и в конце курса нейтронной терапии значения составляли в среднем 19,2± 0,2 мм рт.ст. Несмотря на общий характер снижения pO_2 в опухоли к концу лучевой терапии, у больных с меньшим исходным объёмом новообразований уровень содержания pO_2 в ткани опухоли был достоверно выше, чем у больных с большими размерами патологического очага. В случае выраженной регрессии опухоли отмечалась реоксигенация в ткани опухоли после 4–5 фракций быстрых нейтронов с последующим снижением, что явилось основанием для выбора сроков дополнения курса стандартной фотонной терапией.

Для нейтронной терапии была характерна большая эффективность регрессии опухоли в интервале доз от 50 до 60 изоГр при длительности 4–6 недель, тогда как уровень суммарных доз для местного излечения злокачественных новообразований при нейтронно-фотонной терапии был выше и составлял 60–70 изоГр, а длительность курса варьировала от 6 до 8 недель. После нейтронной терапии наблюдали полную регрессию метастатических опухолей и местных рецидивов РМЖ в 100 % случаев, что явилось основанием для создания программ лечения у больных с указанной патологией.

Опухоли околоушной слюнной железы

Под наблюдением находилось 56 больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы, возраст которых составлял от 17 до 88 лет. Среди гистологических вариантов опухоли преобладали аденокарциномы (41 %) и мукоэпидермоидный рак (20 %). По местной распространенности опухолевого процесса это были стадии T_3 и T_4, которые составили 72 % от общего числа неоперированных больных, у 45 % имелись регионарные метастазы. Комбинированное лечение с послеоперационной нейтронной терапией осуществлялось 100 больным раком околоушной, подчелюстной, подъязычной и малых слюнных желез $T_{2-4}N_{1-3}M_0$. При наличии метастазов в лимфоузлы шеи ТБН на основной очаг дополнялась гамма-терапией с СОД (40–45 Гр). В контрольной группе было 50 больных с опухолями слюнных желез, которым в плане комбинированного и лучевого лечения проводилась гамма-терапия.

Первый режим фракционирования быстрых нейтронов применялся на первом этапе применения ТБН в основном в пред- или послеоперационный периоды: РОД 1,2–1,4 Гр, ОБЭ для кожи 3,2–3,1, СОД быстрых нейтронов 8–12 Гр, что по изоэффекту составляет 40–50 Гр стандартного курса лучевой терапии. Длительность лечения 4–6 недель. Для лечения неоперабельных резистентных опухолей около-

ушной слюнной железы применяли разработанный второй режим фракционирования дозы быстрых нейтронов, который состоял из 3–5 фракций быстрых нейтронов и проводили их два раза в неделю: РОД 1,8–2,4 Гр, ОБЭ 2,6–2,8. Величина СОД быстрых нейтронов преимущественно составляла 7,2 Гр, что соответствует 38–40 Гр стандартного курса фотонного облучения. Длительность лечения от 8 до 12 дней. Смешанная нейтронно-фотонная терапия проводилась по методике одновременного или последовательного чередования сеансов нейтронной и фотонной терапии.

Прослежены отдаленные результаты комбинированного лечения больных с применением нейтронной терапии в послеоперационном периоде. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в общей группе комбинированного лечения составили 52,6 ± 12,3 % и 48 ± 12 % соответственно, 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость 37,5 ± 12 % и 34,3 ± 11,9 % соответственно. При смешанном нейтронно-фотонном облучении по радикальной программе неоперабельных больных результаты были вполне удовлетворительны – общая пятилетняя выживаемость равнялась 31,4 ± 18,0 % [13].

Злокачественные новообразования щитовидной железы

Комбинированное лечение с послеоперационными курсами нейтронной терапии и нейтронно-фотонной терапии и смешанная нейтронно-фотонная терапия в самостоятельном варианте проводились у больных злокачественными новообразованиями щитовидной железы с неблагоприятными прогностическими факторами. Из 33 больных анапластический, плоскоклеточный и медуллярный раки были диагностированы у 24 пациентов, низкодифференцированный – у 2, с неоперабельными метастазами в лимфоузлы шеи – у 2 пациентов, распространение опухоли за пределы капсулы, инвазия в прилежащие ткани, наличие остаточной опухоли – в 5 случаях. Разработан способ лечения неоперабельных форм анапластического рака с применением нейтронно-фотонной терапии [14]. В послеоперационном периоде и при смешанных курсах нейтронно-фотонной терапии применялись два режима нейтронной терапии, однако чаще всего более щадящий – I режим фракционирования дозы. Нейтронная терапия практически у каждого больного с раком щитовидной железы дополнялась фотонной терапией. При этом вклад быстрых нейтронов в курсовую дозу составлял 46–48 %. Средняя курсовая доза при комбинированном лечении составляла 52,5 изоГр, при радикальном курсе – 61,0 изоГр.

При комбинированном и лучевом лечении больных раком щитовидной железы с прогностическими неблагоприятными факторами прогноза включение в курс лечения нейтронной терапии показала вполне удовлетворительные результаты: общая 5-летняя выживаемость больных с анапластическим и плоскоклеточным РЩЖ составила 58 ± 14,2 %, безрецидивная – 62,5 ± 19,8 %, после радикального курса нейтронно-фотонной терапии – 40 ± 28,3 %

Нейтронная терапия больных местно-распространенным РМЖ

Определены показания для применения предоперационного курса нейтронной терапии у больных первичным местно-распространенным РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ [16]. С увеличением размеров патологического очага в молочной железе возрастает резистентность опухолевых клеток к проводимой как лекарственной, так и лучевой терапии фотонным излучением, вследствие чего резко ухудшается прогноз для жизни больных. Так, частота нахождения раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах ткани молочной железы при размере опухоли от 2,5 до 5 см наблюдается в 19,2–24 % случаев, при этом опухолевые клетки могут переносить воздействие химио- и лучевой терапии фотонным излучением и являться причиной возникновения местных рецидивов. Бóльшая эффективность быстрых нейтронов в сравнении с фотонами связана с гораздо меньшей способностью к репарации первичных цитогенетических повреждений, вызываемых нейтронами. Кроме того, поглощенная доза быстрых нейтронов для жировой ткани выше до 20 % в сравнении с мышечной тканью, что может оказывать повреждающее действие на клинически не обнаруживаемые, мультицентричные очаги опухоли в молочной железе.

Разработан способ предоперационного курса облучения быстрыми нейтронами на область молочной железы, который осуществляется в режиме: РОД 1,8–2,7 Гр (ОБЭ 2,8–2,6), суммарная доза 7,2 Гр за 3–5 сеансов в течение 8–12 дней, что составляет 38–40 Гр по изоэффекту стандартного курса фотонной терапии [17]. На зоны регионарного метастазирования в послеоперационном периоде проводили только гамма-терапию по стандартной методике с СОД 40–45 Гр Предоперационный курс нейтронной терапии выполнен у 97 больных в сочетании с гамма-терапией на зоны регионарного лимфооттока и с системной химиотерапией по показаниям. Всем больным после ТБН выполнена радикальная мастэктомия, которая в 98 % случаев завершилась первичным заживлением послеоперационной раны. Выражен-

ных лучевых повреждений кожи на полях облучения в отдаленный период наблюдения (5–7 лет) не наблюдали.

В течение 6- и 8-летнего наблюдения за больными после проведения предоперационного курса нейтронной терапии в отдельных случаях отмечено появление на коже атрофического дерматита и легкой индурации подкожной клетчатки, которые соответствовали I степени лучевых повреждений по шкале RTOG/EORTS (1995), что свидетельствует об адекватности расчетов разовой и суммарной очаговой дозы быстрых нейтронов по разработанной методике. Из 97 больных исследуемой группы у 2 возник местный рецидив опухоли. В группах сравнения в режиме укрупненных разовых доз и контрольной стандартной фотонной терапии частота рецидивов составила соответственно 15 ± 5,6 % и 23,7 ± 6,9 ($p < 0,05$). Выживаемость без признаков рецидива опухоли составила в исследуемой группе 96,0 ± 3,0 % против 74,4 ± 10 % и 69 ± 8,9 % в группах сравнения, в контроле – 57,9 ± 7,4 % соответственно ($p < 0,05$). Общая восьмилетняя выживаемость равнялась в исследуемой группе 70,8 ± 5,8 % против 42,4 ±10,7 %, 54,2 ± 9,6 % и 40,6 ±7,5 %, соответственно ($p < 0,05$).

Морфологические критерии эффективности нейтронной предоперационной терапии

Изучен операционный материал 81 больного плоскоклеточным раком опухолей головы и шеи, а также 71 пациентки с РМЖ, которые получали неоадьювантную химиотерапию по схеме CMF, поэтому изменения в опухоли относили к проявлению действия лучевого компонента. Всего исследовано 290 препаратов. Предоперационные курсы стандартной фотонной терапии использовали у 24 больных, в режиме укрупненных разовых доз – у 14 больных и предоперационные курсы нейтронной терапии – 26 пациенткам. Исследовали характер лучевого патоморфоза опухолей молочной железы после нейтронной терапии: опухолевые клетки сохранялись группами и одиночно, однако практически в 100 % случаев они были дистрофически изменены. В 33 % наблюдений в 2 раза чаще, чем после проведения стандартной фотонной терапии, наблюдали «гигантские» и уродливые клетки. Количество нормальных митозов в опухолях после проведения нейтронной терапии было самым минимальным (20,9 ±2,0 %), а патологических митозов – максимальным – (79,1 ±2,2 %). По сравнению с другими группами наблюдения наибольшее количество летальных митозов наблюдалось в опухолях после нейтронного курса облучения. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что ТБН оказывает более выраженное повреждающее действие по сравнению с фотонной терапией. Подобный результат наблюдали и после применения предоперационного курса нейтронной терапии у больных плоскоклеточным раком головы и шеи [18, 19].

Быстрые нейтроны в лечении местных рецидивов РМЖ

Наиболее сложной проблемой является лечение местных рецидивов РМЖ, поскольку они возникают на фоне измененных тканей после проведенного хирургического и/ или лучевого лечения первичного опухолевого процесса и практически не чувствительны к проводимой системной химиотерапии. Разработан способ лечения больных РМЖ с местными рецидивами [20].

При нейтронной терапии рецидивов РМЖ применяемые размеры полей облучения варьировали от 6×8 см до 10×10 см, использовали одно, два или три поля облучения в зависимости от распространенности основного процесса после разметки патологических очагов по данным УЗИ. Направление пучка быстрых нейтронов – перпендикулярно к грудной стенке. В зону облучения включали область рецидива и окружающую нормальную ткань на расстоянии не менее 3–5 см во все стороны от границ опухоли. Расчет очаговой дозы проводился по изодозе 80 % на глубине 2–3 см от поверхности кожи в зависимости от величины поля облучения. Величина РОД составляла 1,6–2,0 Гр (ОБЭ 2,91–2,79), при этом на кожу 2,0–2,2 Гр (ОБЭ 2,79–2,73), что составляло 7,4–8,0 Гр фотон-эквивалентной дозы с учётом поправок на ОБЭ, гетерогенность жирового слоя и величину укрупненной фракции. Проводили 3–5 сеансов с интервалами между сеансами 48–72 часа. Ограничение числа сеансов быстрых нейтронов было обусловлено стремлением уменьшить лучевую нагрузку на лёгочную ткань. Расчет поглощенной дозы быстрых нейтронов в лёгочной ткани при размере поля 10× 10 см определяли в 2 точках по индивидуальному анатомотопографическому срезу: точка I – на глубине 8,0 см от поверхности кожи (40 %-ая изодоза), точка II – на глубине 11,5 см (20 %-ая изодоза). Курсовая доза быстрых нейтронов на область рецидива РМЖ составила 5,6–7,2 Гр, в среднем – 6,6 ± 1,5 Гр или ~ 30 изоГр, что находится в пределах толерантности легочной ткани. На кожу доза быстрых нейтронов составляла 8,3 ± 1,3 Гр, или 35,5 ± 8,0 изоГр. В зависимости от распространенности местного рецидива дополнительно назначали гамма-терапию в стандартном режиме или терапию электронами с энергией 7–10 МэВ, которую проводили в режиме РОД 3,0 Гр 5 раз в неделю. Суммарная доза смешанных

курсов терапии (нейтронно-электронной и нейтронно-фотонной) не превышала 60 изоГр (100 усл. ед. ВДФ).

Все пациентки исследуемой группы вполне удовлетворительно переносили сеансы терапии быстрыми нейтронами. При использовании 3–4 полей облучения размером 10×10см у половины пациенток возникли острые лучевые реакции кожи в виде сухого и влажного эпидерматита. Для купирования ранних лучевых реакций успешно применяли лазер на порах меди, озонотерапию.

Таким образом, проведение нейтронной и сочетанной лучевой терапии у 91 больной с рецидивами РМЖ обеспечило продление жизни пациенток. Лишь в двух случаях отмечалось развитие повторных рецидивов по краям поля облучения от ранее проведенной нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. В контрольной группе, которую составили 44 пациентки, на область местного рецидива проводилась электронная терапия в СОД 60 Гр, показатель повторных рецидивов после проведенного лечения был значительно выше и составлял 17 (39 %) из 44 больных. Выживаемость без повторных рецидивов РМЖ за восьмилетний период (96 мес.) наблюдения в исследуемой группе (нейтронная и сочетанная терапия) составила 93,7 ± 4,6 %. В контрольной группе (электронная терапия) – 56,6 ± 9,4 %. Различия статистически значимы ($p = 0{,}0001$).

Разработан и апробирован способ профилактики местного рецидива для 30 больных местно-распространенным РМЖ $T_{2–4}N_{0–3}M_{0–1}$ с неблагоприятными прогностическими признаками [21]. Больным на область послеоперационного рубца после радикальной мастэктомии с высоким риском местного рецидива (наличие отечно-инфильтративной формы РМЖ, мультицентричного роста опухоли, с ангиолимфатической инвазией в окружающие ткани и другими неблагоприятными признаками) проводили лучевую терапию быстрыми нейтронами. Лечение осуществляли 2 раза в неделю после удаления молочной железы. Размеры полей облучения соответствовали длине послеоперационного шва (от 10 до 20 см) с включением окружающих тканей на расстоянии 5 см в разные стороны. Разовая доза быстрых нейтронов была такой же, как и при лечении местных рецидивов РМЖ, суммарная – 16,7–25 изоГр, на кожу – 25,6–32 изоГр. Анализ результатов лечения 28 пациенток РМЖ $T_{2–4}N_{0–3}M_{0–1}$, которым проводилась нейтронная терапия на послеоперационный рубец, показал, что двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 100 %, тогда как в контрольной группе, где больные получали электронную терапию на послеоперационный рубец в СОД 44–45 Гр, за 2 года местные рецидивы наблюдали у 6 из 94 (6,4 %) больных.

Цитогенетические исследования при нейтронной терапии

На сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют данные о влиянии нейтронной терапии на организм больных злокачественными новообразованиями. Данное обстоятельство определило необходимость проведения цитогенетического мониторинга больных, которые получали нейтронную терапию. Реализация настоящего исследования осуществлялась на базе отделения радиологии «НИИ онкологии» СО РАМН и НИИ медицинской генетики СО РАМН. Целью исследования на первом этапе являлся анализ спектра мутационных событий в лимфоцитах периферической крови у онкологических больных при лечении быстрыми нейтронами циклотрона U-120.

Материалом исследования служила периферическая кровь, полученная от 9 больных злокачественными новообразованиями околоушных слюнных желез стадии $T_3N_{0-3}M_0$ и 8 больных с рецидивами РМЖ. Исследование проводили с трех контрольных точек – до лечения, через сутки после первого сеанса и после окончания последнего сеанса нейтронной терапии. У всех больных диагноз рака был верифицирован морфологически.

Цитогенетический анализ проводили на зашифрованных препаратах с помощью микроскопа Axioskop (Carl Zeiss, Германия) по стандартному критерию оценки частоты хромосомных аберраций, выявляемых в первом митозе после ФГА-стимуляции лимфоцитов. Учитывались все типы хромосомных аномалий, распознаваемых на рутинно окрашенных хромосомах. Для каждой исследуемой точки анализировали порядка 300 метафазных пластин. Микроядерный тест на двухъядерных цитокинез-блокированных лимфоцитах проводили стандартным методом с использованием флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [22, 23]. На каждом препарате в 1000 двухъядерных клеток проводили оценку частоты центромеро-позитивных (потеря целых хромосом) и центромеро-негативных (ацентрические фрагменты) микроядер, а также нуклеоплазматических мостов (полицентрические хромосомы).

Для оценки мутагенного эффекта нейтронной терапии на хромосомный аппарат больных опухолями указанных локализаций было проведено сравнение цитогенетических параметров между исследуемыми точками.

Частота всех хромосомных аберраций у больных рецидивами РМЖ составила (от суммы проанализированных метафаз): до нейтронной терапии – 2,01 ± 0,95 %, после первого сеанса – 3,13 ± 0,84 %, в конце курса – 4,65 ± 0,91 %. Увеличение частоты аберрантных метафаз ($p = 0{,}046$), аберраций хромо-

сомного типа ($p = 0{,}017$), атипичных моноцентриков ($p = 0{,}027$), парных фрагментов ($p = 0{,}010$), общего числа микроядер ($p = 0{,}01$) и центромеро-негативных микроядер ($p = 0{,}016$) становилось статистически значимым только после окончания нейтронной терапии.

У больных опухолями слюнных желез частота всех хромосомных нарушений составила (от суммы проанализированных метафаз): до нейтронной терапии – 0,32 ± 0,15 %, после первого сеанса – 2,00 ± 0,31 %, в конце последнего – 3,01 ± 0,35 %. На протяжении курса нейтронной терапии у больных раком слюнных желез статистически значимо возрастала частота аберрантных метафаз, аберраций хромосомного типа, парных фрагментов, а также общего числа микроядер ($p < 0{,}05$).

Таким образом, в ходе проведенного исследования в лимфоцитах периферической крови больных рецидивами РМЖ и опухолями слюнных желез была обнаружена положительная динамика выхода аберраций хромосом при ТБН. Показано, что повышение уровня цитогенетических нарушений в лимфоцитах больных раком исследованных локализаций в ходе лечения быстрыми нейтронами является следствием увеличения частоты радиационно-индуцированных хромосомных аберраций и появления центромеро-негативных микроядер. При этом возникает вопрос о возможности использования указанного критерия для оценки отдаленных эффектов радиационного воздействия быстрых нейтронов на организм больного, ответ на который будет получен при продолжении настоящего исследования. В настоящее время изучение радиационно-индуцированных цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови больных с различными злокачественными новообразованиями при лечении быстрыми нейтронами продолжается.

Заключение

Таким образом, накопленный опыт нейтронной и нейтронно-фотонной терапии больных с радиорезистентными формами злокачественных новообразований в НИИ онкологии СО РАМН убедительно показал необходимость дальнейшего развития терапии быстрыми нейтронами, ввиду полученных обнадеживающих результатов лечения у большого контингента онкологических больных. Исследования также будут продолжены с целью формирования групп повышенного риска по оценке цитогенетических эффектов после проведения нейтронной терапии у больных с различными локализациями злокачественных новообразований.

Настоящее исследование поддержано государственным контрактом ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» № 16.512.11.2063, а также ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» № 14.132.21.1319.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wagner F.M., Loeper-Kabasakai B., Breitkreutz H.* Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities. // IOP Publishing for Sissa Medialab srl, 2012 Jinst 7 CO3041.
2. *Зырянов. Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А.* Дистанционная нейтронная терапия. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1991, 300 с.
3. *Лисин В.А., Летов В.Н., Аверин С.А.* Способ определения радиочувствительности опухоли. Патент РФ № 2021833 от 30.10.1994 г.
4. *Лисин В.А.* Теоретические исследования зависимости ОБЭ быстрых нейтронов от дозы для кожи и соединительной нормальной ткани человека. // Радиобиология, 1986, **5**, С. 656–660.
5. *Лисин В.А., Горбатенко А.И.* Дозиметрические характеристики пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120, применяемого для лечения онкологических больных. // Мед. радиол., 1986, **31**, № 5, С. 94 (депонирована, 15 с.)
6. *Лисин В.А.* Метод расчета распределения поглощенной дозы пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120 в биологической ткани. // Мед. радиол., 1990, **35**, № 1, С. 45–47.
7. *Лисин В.А.* Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами. // Мед. радиол., 1988, **33**, № 9, С. 9–12.
8. *Лисин В. А.* Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120. // Мед. радиол., 1991, **36**, 1, С. 26–28.
9. *Лисин В.А.* Дозиметрическое планирование гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей с использованием циклотрона У-120. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1994, **39**, № 5, С. 53–57.
10. Способ лечения лучевого эпидерматита Авт. свид №1 768181, 1992 г. Б.Н. Зырянов, Л.И. Мусабаева, И.Ф. Удалый.
11. Способ лечения злокачественных опухолей. Авт. свид. № 1693757, 1991 г. Л.И. Мусабаева, Б.Н. Зырянов, И.Ф. Удалый.
12. *Мусабаева Л.И., Лавренков К.А., Ланцман Ю.В.* Реоксигенация поверхностно расположенных опухолей при терапии быстрыми нейтронами ~6,3 МэВ // Мед. радиол. 1990, **35**, №7, С. 17–20.

13. *Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Авдеенко М.В., Грибова О.В.* Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы // Росс. онкол. журнал, 2010, № 4, С. 25–28.
14. Патент на изобретение № 2344851, 2009 г. Способ нейтронно-фотонной терапии неоперабельных форм анапластического рака щитовидной железы. Мусабаева Л.И., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Дубский С.В.
15. *Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А.* Нейтронно-фотонная терапия в комбинированном и лучевом лечении больных с прогностически неблагоприятным раком щитовидной железы. // Мед. физика, 2009, № 2, С. 41–46.
16. Нейтронная терапия злокачественных новообразований. // Под ред. *Мусабаевой Л.И. и Лисина В.А.* – Томск: Изд-во НТЛ, 2008, 288 с.
17. Патент РФ на изобретение №2186591, 2002 г. Способ нейтронно-фотонной терапии местнораспространенного рака молочной железы. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Слонимская Е.М.
18. *Ялова М.Ф.* Постлучевые морфологические изменения в опухолевой ткани и их значение в оценке эффективности и прогноза лечения опухолей быстрыми нейтронами. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Томск, 1992, 21 с.
19. *Ялова М.Ф.* Морфологические критерии эффективности. Глава IV в монографии «Быстрые нейтроны в онкологии. Под ред. *Мусабаевой Л.И.* – Томск: Изд-во НТЛ, 2000, 188 с.
20. Патент РФ на изобретение № 2286818, 10.11.2006 г. Способ нейтронной и нейтронно-фотонной терапии местных рецидивов рака молочной железы. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А.
21. Патент на изобретение № 2444386, 2012 г. Способ профилактики местного рецидива у больных местно-распространенным раком молочной железы $T_{2-4}N_{1-3}M_{0-1}$ с неблагоприятными прогностическими признаками. Мусабаева Л.И., Великая В.В., Жогина Ж.А., Лисин В.А.
22. *Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Васильев С.А. и соавт.* Хромосомный и цитомный анализ соматических клеток работников радиохимического производства с инкорпорированным ^{239}Pu. // Радиац. Биология. Радиоэкология, 2010, **50**, № 6, С. 672–680.
23. *Fenech M.* Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a «cytome» assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. // Mutat. Res., 2006, **600**, No. 1–2, P. 58–66.
24. *Melnikov A.A., Vasilyev S.A., Musabaeva L.I. et al.* Cytogenetic effects of neutron therapy in patients with parotid gland tumors and relapse of breast cancer. // Exp. Oncol., 2012, **34**, No. 4, P. 1–4.

Поступила: 23.10.2012
Принята к публикации: 27.02.2012

О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, З.П. Михина, Ю.И. Прямикова, Н.П. Шипилина, О.С. Зайченко, И.В. Колядина, А.М. Малышев

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЛУЧЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛОЖЕ УДАЛЕННОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИЕЙ

O.P. Trofimova, S.I. Tkachev, Z.P. Mikhina, Yu.I. Pryamikova, N.P. Shipilina, O.S. Zaichenko, I.V. Kolyadina, A.M. Malishev

The Addition of a Boost Dose on the Primary Tumor Bed after Breast Conserving Treatment for Breast Cancer Patients

РЕФЕРАТ

Цель: Улучшение результатов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы (РМЖ) путем дополнительного лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли.

Материал и методы: В исследование включены 438 больных с верифицированным РМЖ в стадиях *in situ* $T_{1-3}N_{0-2}M_0$, проходивших лечение в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН в 2000–2012 гг. Медиана возраста больных 46,7 лет. Больным проводились органосохраняющие операции с/без последующей системной терапии – 1-я группа (58 больных). Во 2-й группе (313 больных) это лечение дополнялось послеоперационной лучевой терапией на оставшуюся часть молочной железы в дозе 50 Гр с/без облучения зон лимфооттока. В 3-й группе (72 пациентки) дополнительно на ложе опухоли после лучевого воздействия на всю молочную железу подводилась доза 10–16 Гр. Большинство больных получило конформную лучевую терапию. Приведены показания к дополнительному облучению ложа опухоли, а также данные рандомизированных исследований.

Результаты: При медиане наблюдения 46 мес. (диапазон от 5 до 116 мес.) локальные и локорегионарные рецидивы были зафиксированы у 13 (24,5 %) больных в первой группе, у 18 (5,8 %) больных – во второй группе и у 2 (2,7 %) больных – в третьей группе в сроки от 19 до 53 месяцев ($p < 0,05$ между группами 1 и 2, 1 и 3). Самый ранний локальный рецидив развился в срок 19 месяцев у пациентки из группы без адъювантной лучевой терапии. У большинства больных второй и третьей групп (92 %) отмечена I и II степень лучевых повреждений кожи по шкале RTOG/EORTC.

Вывод: Проведение дополнительного лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли после лучевой терапии на всю молочную железу у больных РМЖ, получивших комплексное лечение с включением органосохраняющих операций, снижает частоту локальных рецидивов

Ключевые слова: *радиотерапия, рак молочной железы, локальный рецидив*

ABSTRACT

Purpose: To increase the radiation therapy efficacy in breast cancer patients.

Material and methods: Investigation includes 438 patients with verified breast cancer. All patients received breast conserving treatment within period of 2000–2012, including breast conserving surgery ± systemic therapy – 58 pt; breast conserving surgery ± systemic therapy+ whole breast irradiation (50 Gy) – 313 pt; breast conserving surgery ± systemic therapy+ whole breast irradiation (50 Gy) + boost dose on the primary tumor bed (10–16 Gy) – 72 pt.

Results: Local relapse after breast conserving surgery ± systemic therapy – 24.5 %; after breast conserving surgery ± systemic therapy+ whole breast irradiation (50 Gy) – 5.8 % ($p < 0.05$); after breast conserving surgery ± systemic therapy+ whole breast irradiation (50 Gy) + boost dose on the primary tumor bed (10–16 Gy) – 2.7 %.

Conclusion: The addition of a boost dose on the primary tumor bed after breast conserving treatment for breast cancer patients decrease local recurrences.

Key words: *radiotherapy, breast cancer, local recurrens*

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости у женщин во всем мире. Благодаря многочисленным рандомизированным и кооперированным исследованиям по изучению эпидемиологии, молекулярно-генетических механизмов, тканевых маркеров, современной диагностики и терапии РМЖ удалось добиться немалых успехов в диагностике и лечении этой патологии.

В настоящее время основными показателями эффективности лечения являются не только длительный безрецидивный период и максимальное количество прожитых лет, но и высокое качество жизни и хорошие косметические результаты. Причиной гибели пациенток является прогрессирование РМЖ с развитием отдаленных метастазов и рецидивов. При-

Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина РАМН, Москва. E-mail: dr.trofimova@mail.ru

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow, Russia. E-mail: dr.trofimova@mail.ru

чины локорегионарного возврата болезни – нерадикальность хирургического лечения и низкое качество проведенной адъювантной лучевой терапии (ЛТ). Ряд авторов считают, что появление локорегионарного или локального рецидива (ЛР) не влияет на прогноз заболевания, другие указывают на достоверное снижение выживаемости больных с изолированными ЛР [1–3].

Таким образом, снижение частоты возникновения регионарных и локальных рецидивов, приводящее к улучшению результатов лечения самой распространенной онкологической патологии в мире – РМЖ, является важной и, безусловно, актуальной задачей [4].

Цель работы – улучшение качества лучевой терапии и снижение частоты локальных рецидивов у больных РМЖ.

Облучение оставшейся части молочной железы после органосохраняющих операций используется уже на протяжении нескольких десятилетий в качестве альтернативы мастэктомии в лечении местнораспространенного рака молочной железы (РМЖ). Метаанализ 36 рандомизированных исследований (EBCTCG-2002 г. и 2005 г.) показал, что у больных ранним РМЖ адъювантная лучевая терапия после органосохраняющих операций уменьшает частоту локальных рецидивов, улучшает показатели общей 15-летней выживаемости на 20 % за счет уменьшения гибели больных от прогрессирования заболевания в сравнении с использованием только одного локального метода – хирургического лечения. В частности, по данным РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, показатели частоты ЛР у больных ранним РМЖ достоверно снизились с 21,6 % до 5,8 % после включения в комплекс органосохраняющего лечения адъювантной ЛТ ($n = 387$) [3, 5–7].

Но можно ли, используя все возможности ЛТ, еще больше снизить вероятность развития ЛР?

Показано, что это возможно путем дополнительного облучения ложа удаленной опухоли в молочной железе. Основанием для его проведения являются патоморфологические исследования, показывающие высокую частоту находящихся опухолевых клеток вблизи от хирургического края, и высокая вероятность рецидивов в непосредственной близости от удаленной опухоли, достигающая 90 % [8]. При наблюдении более чем за 2500 пациентками, получавшими лечение по протоколу – органосохраняющее лечение и ЛТ, было показано, что не менее 75 % ипсилатеральных рецидивов находятся на расстоянии < 2 см от хирургического края резекции [3].

По данным РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, при изучении локализаций первичной и рецидивной опухолей выявлено, что у больных ранним РМЖ в 82 % случаев локализация опухоли и ЛР совпадала [4, 6].

Рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность дополнительного облучения ложа удаленной опухоли в сочетании с облучением оставшейся части молочной железы при ранних стадиях инвазивного РМЖ с целью снижения частоты возникновения ЛР [7,10].

В 2007 г. Bartelink H. et al. опубликовали данные закончившегося исследования EORTC 22881–10882 [9]. В исследование было включено 5318 больных РМЖ с «отрицательными» краями резекции, медианой возраста 55 лет. Срок наблюдения составил 10,8 лет. Выявлено достоверное ($p = 0,0014$) снижение частоты ЛР с 10,2 % до 6,2 % при подведении дополнительной дозы 16 Гр к ложу удаленной опухоли. В отдельно изученной группе 800 молодых пациенток (моложе 50 лет) разница в показателях ЛР более значима: 23,9 % и 13,5 % соответственно ($p = 0,0001$).

Уменьшение риска возникновения ЛР у больных РМЖ с более благоприятным прогнозом заболевания, такой как DCIS, после дополнения облучения всей молочной железы локальным лучевым воздействием на ложе опухоли в сравнении с ЛТ только молочной железы или вообще без адъювантной ЛТ продемонстрировано в исследовании Omlin A. et al. [11]. В это исследование были включены 373 пациентки из 18 клиник, отвечающих следующим критериям включения: статус опухоли Tis, отсутствие пораженных лимфатических узлов (pN_0), возраст на момент постановки диагноза 45 лет и моложе, проведенное органосохраняющее хирургическое лечение. Не проводилась ЛТ в адъювантном периоде у 57 (15 %) пациенток, 166 (45 %) больным проведена ЛТ на оставшуюся часть молочной железы с медианой СОД 50 Гр (диапазон 40–60 Гр), 150 (40 %) больным ЛТ проведена с подведением дополнительной дозы на ложе удаленной опухоли (медиана – 10 Гр (диапазон 13–26 Гр)). Медиана наблюдения составила 72 мес. (диапазон 1–281). Местные рецидивы были выявлены у 55 (15 %) пациенток. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости составили 46 % (95 % ДИ 24–67) для пациенток, не получавших ЛТ; 72 % (61–83) для больных с объемом ЛТ на всю молочную железу и 86 % (78–93) в группе с дополнительным облучением ложа опухоли ($p < 0,0001$ в сравнении с показателями всех других групп).

По последним рекомендациям NCCN (версия 3.2012), подведение дополнительной дозы облучения к ложу удаленной опухоли показано всем пациенткам моложе 50 лет. В более старшем возрасте – при наличии признаков высокого риска возникновения ЛР – пораженные лимфатические узлы, наличие признаков ангиолимфатической инвазии и/или наличии опухолевых клеток в краях резекции. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной

опухоли в других группах пациенток с низким риском развития ЛР считается необязательным, но часто применяется в клинической практике [12].

Показания для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли должны рассматриваться для каждой пациентки индивидуально с учетом возможного развития ранних и поздних лучевых повреждений тканей молочной железы и органов риска.

В настоящее время накоплен еще небольшой опыт для того, чтобы сделать выводы о том, какие виды ЛТ (фотоны, электроны) и технологии облучения могут повлиять на частоту ЛР, на риск развития осложнений.

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли уже сегодня проводится с использованием следующих вариантов: брахитерапии, интраоперационного облучения электронным пучком или рентгеновским излучением, с помощью введения специальных баллонов с источниками излучения, дистанционной лучевой терапии фотонным и электронным излучением. Выбор варианта проведения лучевой терапии, объем лучевого воздействия, поглощенная доза облучения являются переменными и зависят от индивидуальных особенностей анатомического строения, выявленных при объемном планировании.

Результаты проведенного дополнительного облучения ложа удаленной опухоли в дозе 16 Гр, по данным исследования EORTC 22841/10882 ($n = 2661$), не зависят от способа подведения дозы и составляют при дистанционной ЛТ с использованием электронного пучка 6,3 %, при фотонном облучении – 5,3 %, брахитерапии – 3,7 % (прослеженность 10,8 лет, $p > 0,05$) [13].

Проведен анализ результатов лечения 3186 пациенток, получавших лечение в 1970–2008 гг. в Fox Chase Cancer Center. Органосохраняющее лечение включало экономные операции, ЛТ на оставшуюся часть молочной железы и дополнительное облучение ложа удаленной опухоли. При сроке наблюдения 10 лет отличный косметический эффект зарегистрирован у 66 % пациенток, фиброз – у 8,4 %. Независимыми прогностическими факторами возникновения фиброза были большой размер молочных желез, наличие максимумов дозы. Показатель 10-летней частоты ЛР составил 6,3 %. На этот показатель не влияли дозы и методики подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли [14].

По данным наших коллег из НИИ онкологии Томска, после проведения интраоперационной электронной лучевой терапии в дозе 10 Гр с последующей дистанционной гамма-терапией на оставшуюся часть молочной железы в дозе 46–50 Гр 181 больным ранним РМЖ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ 3-летняя частота местных рецидивов составила 1,7 %, что достоверно ниже показателей в группе с одной дистанционной лучевой терапии. Всем больным были выполнены органосохраняющие операции [15].

Материал и методы

Нами проведен анализ результатов органосохраняющего лечения 438 больных РМЖ, пролеченных в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН в 2000–2012 гг. Комплекс лечебных мероприятий включал радикальную резекцию, ЛТ (облучение всей молочной железы и дополнительное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли). Системная терапия проводилась при наличии показаний. В исследование были включены пациентки в стадии Tis-$T_3N_{0-2}M_0$.

Все больные были разделены на три группы: в первой группе – 53 (12 %) пациентки после радикальной резекции получали по показаниям химио-и/или гормональное лечение, во второй группе – 313 больных (71,5 %),которые получили еще и ЛТ на оставшуюся часть молочной железы с/без лучевого воздействия на зоны лимфооттока, в третьей группе больных – 72 (16,4 %) пациентки – по завершении лучевого воздействия на оставшуюся часть молочной железы подводилась дополнительная доза на ложе удаленной опухоли. Распределение больных в зависимости от метода лечения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от метода лечения

Группы лечения	Число больных абс. и в (%)
1 группа Радикальная резекция+системное лечение	53 (12)
2 группа Радикальная резекция + системное лечение + ЛТ на оставшуюся часть молочной железы с/без ЛТ на зоны лимфооттока	313 (71,5)
3 группа Радикальная резекция + системное лечение + ЛТ на оставшуюся часть молочной железы с/без ЛТ на зоны лимфооттока + дополнит. ЛТ на ложе удалённой опухоли	72 (16,4)
Всего больных	438 (100)

Основные характеристики больных представлены в табл. 2.

Медиана наблюдения 46 мес. (диапазон от 5 до 116 мес.), медиана возраста больных – 46,7 лет (диапазон 26–71 год).

Во время предлучевой подготовки больным выполнялась компьютерная томография с изготовлением поперечных срезов с различным расстоянием между ними. С 2002 г. для точной воспроизводимости ежедневных укладок больных применялись специальные позиборды (рис. 1).

Таблица 2

Основные характеристики больных

Характеристика признаков	1-я группа абс. и (%)	2-я группа абс. и (%)	3-я группа абс. и (%)
Число больных	53 (100)	313 (100)	72 (100)
Возраст (годы)			
< 40	8 (15)	78 (25)	21 (29)
41–50	22 (41,5)	119 (38)	34 (47,2)
51–60	9 (17)	102 (32,6)	14 (19,4)
> 61	14 (26,5)	14 (4,5)	3 (4,4)
Стадия (Т)			
T is	0	0	2 (2,7)
T_1	34 (64,1)	128 (41)	35 (48,6)
T_2	17 (32)	179 (57,1)	32 (44)
T_3	2 (3,8)	6 (1,9)	3 (4,7)
Гистологическое строение			
DCIS	0	0	2 (2,7)
Инвазивный протоковый	36 (68)	215 (68,7)	44 (62)
Инвазивный дольковый	9 (17)	53 (17)	18 (25)
Другие	8 (15)	45 (14,4)	9 (13)
Пораженные лимфоузлы			
N_0	41 (77,4)	205 (65,5)	45 (62,5)
$N_{1–3}$	9 (17)	66 (21)	17 (23,6)
N_{4+}	3 (5,6)	42 (13,5)	10 (13,8)
Края резекции			
Отрицательные	–	94 (30,1)	64 (89)
Положительные	–	3 (0,9)	2 (2,7)
Менее 2 мм	–	–	2 (2,7)
Не исследованы	53 (100)	216 (69)	4 (5,%)

При оконтуривании (число срезов в диапазоне от 42 до 66) врач-радиолог определял CTV (clinical treatment volume) и PTV (planning treatment volume) для оставшейся части молочной железы, зон лимфооттока, для ложа удаленной опухоли, оконтуривал органы риска – легкие, сердце (рис. 2, 3).

Размер ложа удаленной опухоли, глубина его залегания, объем оставшейся части молочной железы и планируемая доза дополнительного облучения определяли технологию подведения boost. В последние годы размеры полей дополнительного облучения, глубину залегания ложа опухоли уточняли с помощью рентгенконтрастных клипсов, устанавливаемых хирургами во время операции. При отсутствии клипсов ориентирами для выбора программ облучения служили послеоперационные серомы (рис. 4), анатомические ориентиры на КТ-срезах, до 2007 г. – в большинстве случаев данные клинического и маммографического исследований.

Для расчета пространственного распределения дозы облучения использовались планирующие системы XIO, ECLIPSE.

Всем больным второй и третьей групп проведено лучевое воздействие на оставшуюся часть молочной железы в суммарной очаговой дозе 48–50 Гр с/без включения зон лимфооттока (облучение зон лимфооттока осуществлялось по общепринятым показаниям). В первые годы исследования ЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов Philips, в последние годы больным проводилась конформная лучевая терапия (3DCRT) с использованием тормозного излучения (максимальная энергия 6 и 18 МэВ) и электронных пучков (9, 12 и 18 МэВ). Применялось также сочетание фотонного излучения различных энергий при выполнении плана лечения у одной пациентки, а у 3 пациенток использовалась методика IMRT.

В третьей группе 72 пациентки получали дополнительную дозу облучения на ложе удаленной опухоли 10–16 Гр (ежедневная доза 2–3 Гр). На величину дозы влияли объем удаленных во время хирургического вмешательства тканей, реакции кожи к моменту окончания облучения всей молочной железы, данные гистологического заключения о состоянии краев резекции. Пример дозного распределения при облучении ложа удаленной опухоли представлен на рис. 5.

Результаты и обсуждение

Локальные и локорегионарные рецидивы были зафиксированы у 13 (24,5 %) больных в первой группе, у 18 (5,8 %) больных во второй группе и у 2 (2,7 %) больных в третьей группе в сроки от 19 до 53 месяцев. Самый ранний ЛР развился в срок 19 месяцев у пациентки из группы без адъювантной ЛТ. Разница в частоте ЛР рецидивов достоверна ($p < 0,05$) для групп 1 и 2, 1 и 3. Отличия в частоте ЛР между группами 2 и 3 не достоверны ($p = 0,29$), это объясняется небольшим количеством больных в 3-й группе.

Частота ЛР в зависимости от вида проводимого лечения представлена на рис. 6.

По поводу рецидивов болезни всем больным было проведено хирургическое вмешательство в виде радикальной мастэктомии, назначена химио- или химио-гормонотерапия. Ранние лучевые повреждения кожи оценивались по шкале RTOG/EORTC [16]. У большинства больных второй и третьей групп (92 %) отмечена I и II степень их выраженности.

Косметический эффект проведенного лечения оценивался методами объективной и субъективной оценки: экспертная оценка двумя специалистами – хирургом и радиологом с соответствующей записью в амбулаторной карте больной, фотографический ме-

Рис. 1. Пациентка на позиборде во время предлучевой подготовки

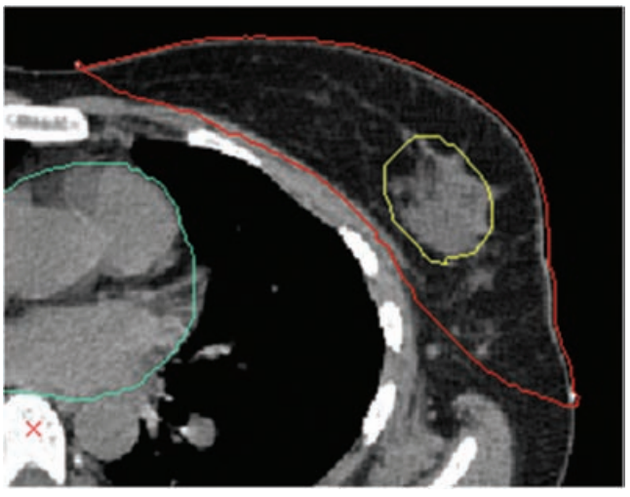


Рис. 4. Послеоперационная серома

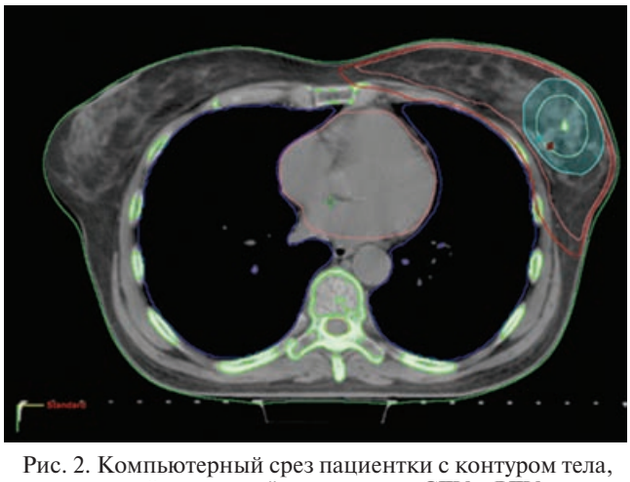


Рис. 2. Компьютерный срез пациентки с контуром тела, молочной железы, лёгких, сердца, CTV и PTV для дополнительного облучения ложа удалённой опухоли

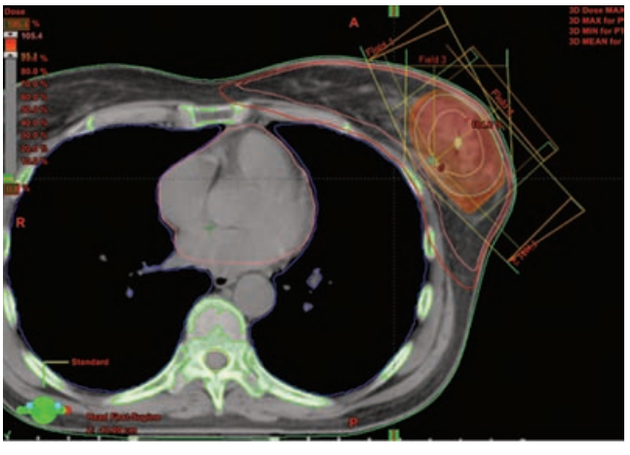
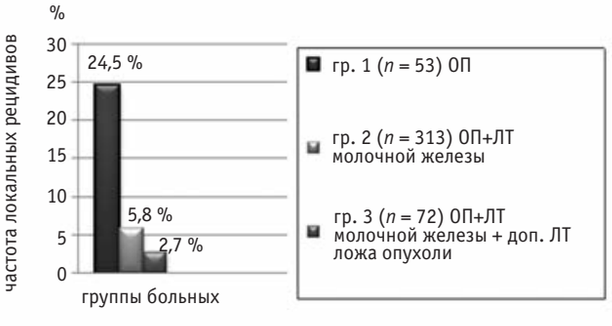


Рис. 5. Дозное распределение при лучевой терапии ложа удаленной опухоли

Рис. 3. Рентгенконтрастная клипса в ложе удаленной опухоли



p < 0,05 для групп 1 и 2, 1 и 3

Рис. 6. Частота локальных рецидивов в зависимости от метода лечения

тод, оценка эффекта лечения по анкетам, заполняемым пациентками. Косметический эффект оценивался только у больных третьей группы по четырехступенчатой шкале, принятой в Joint Center for Radiation Therapy [17]:

1. Прекрасный косметический эффект –полная симметричность молочных желез, отсутствие поздних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК).

2. Хороший косметический эффект – незначительная асимметрия молочных желез, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или ПЖК 1 степени.

3. Удовлетворительный косметический эффект – выраженная асимметрия, деформация молочной железы, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК 2 степени.

4. Плохой косметический эффект – значительная асимметрия и деформация молочных желез, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК 3 и 4 степени, а также отсутствие сосково-ареолярного комплекса, обусловленное объемом удаленного сектора молочной железы.

Прекрасный/хороший косметический результат установлен у 59 (82 %) больных, удовлетворительный и плохой – у 13 (18 %).

Выводы

1. Лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы после органосохраняющих операций является важной и обязательной частью органосохраняющего лечения больных РМЖ. Проведение ЛТ в дозе 50 Гр достоверно уменьшает частоту локальных рецидивов с 24,5 % до 5,8 % ($p < 0,05$).

2. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли (согласно показаниям к его применению) после ЛТ на всю молочную железу снижает частоту локальных рецидивов с 5,8 % до 2,7 % (различия недостоверны в связи с небольшим количеством больных в группе с дополнительным облучением ложа опухоли).

3. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли хорошо переносится больными, не приводит к усилению ранних и поздних лучевых повреждений кожи, что позволяет достичь отличного и хорошего косметического эффекта лечения у 82 % больных.

4. Исследования по проведению дополнительного облучения ложа удаленной опухоли продолжаются. Совершенствуются технологии облучения молочной железы и подведения дозы локально к ложу опухоли (внедряется методика интегрированного «буста»).

5. В дальнейшем по мере набора пациенток мы планируем проанализировать зависимость возникновения поздних лучевых повреждений мягких тканей от вида излучения, методики подведения дополнительной дозы, предварительного или последующего проведения системного лечения. Исследования продолжаются, их результаты будут опубликованы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Летягин В.П.* Стратегия лечения больных ранним раком молочной железы (По материалам Европейской школы онкологии, Москва, 2005. // Маммология, 2006, № 1, С. 86–87.
2. *Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N.* Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. // Adv. Exp. Med. Biol., 2007, **608**, P. 1–22.
3. *Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. // Ann. Oncol., 2001, **12**, No. 7, P. 997–1003.
4. *Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В.* Локальные рецидивы рака молочной железы. – М.: Медиа Медика, 2010, С. 4–6, 23–25.
5. *Баранова М.П., Михина З.П., Ожерельев А.С.* Рецидивы и метастазы после органосохранного лечения рака молочной железы. // IV съезд онкологов и радиологов СНГ, 2006, Баку. Тезисы 531.
6. *Колядина И.В.* Локальные рецидивы первично-операбельного рака молочной железы. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2009.
7. *Bartelink H.,* 2007, ECCO 14. // Lancet, 2005, **366**, P. 17–25.
8. *Smith T.E., Lee D., Turner B.C.* True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2000, **48**, P. 1281–1289.
9. *Bartelink H., Horiot J.-C., Poortmans P.M. et al.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 // Trial. J. Clin. Oncol., 2007, 25, P. 3259–3265.
10. *Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. // J. Clin. Oncol., 1997, **15**, P. 963–968.

11. *Omlin A., Amichetti M., Azria D. et al.* Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. // Lancet Oncol., 2006, **7**, P. 652–656.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for breast cancer (version 3.2012).
13. *Poortmans P.M., Collette L., Bartelink H.* The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 «boost versus no boost» trial. // Cancer Radiother., 2008, **12**, No. 6–7, P. 565–70.
14. *Murphy C., Anderson P., Li T.* Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2011, 1, **81**, No. 1, P. 69–76.
15. *Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А.* Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия рака молочной железы I–II стадий заболевания. // Сибирский онкологический журнал, 2011, № 2 (44), С. 80–84.
16. *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). // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, **31**, P. 1341–1346.
17. *Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C.* American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer staging manual. 7th ed. X. – New York: Springer-Verlag; 2010, 646 pp.

Поступила: 31.01.2013
Принята к публикации: 27.02.2013

А.Б. Блудов, Я.А.Замогильная, А.С. Неред, С.В. Ширяев, Н.В. Кочергина, Л.Е. Ротобельская

ОСТЕОСЦИНТИГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С САРКОМАМИ КОСТЕЙ

A.B. Bludov, Ya.A. Zamogilnaya, A.S. Nered, S.V. Shiryaev, N.V. Kochergina, L.E. Rotobelskaya

Diagnostic Value of Radionuclide Bone Scans in the Evaluation of the Preoperative Chemotherapy of Bone Sarcomas

РЕФЕРАТ

Цель: Определить диагностическую ценность остеосцинтиграфии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами костей на различных этапах обследования.

Материал и методы: Проанализированы данные исследований 52 больных, из которых у 50 (96 %) была диагностирована остеосаркома. Всем больным проведена трехфазная и планарная остеосцинтиграфия с препаратом ^{99m}Tc-технефор. Анализировались данные, полученные до, в процессе и после проведения предоперационной химиотерапии.

Результаты: В процессе предоперационной химиотерапии (после 2–3 курсов) чувствительность метода (предсказание группы больных с III–IV степенью лечебного патоморфоза) составила 87 %, специфичность (предсказание группы больных с I–II степенью лечебного патоморфоза) – 69 %, точность – 79 %. По окончании предоперационной химиотерапии показатели чувствительности, специфичности и точности составили 90, 73 и 83 % соответственно.

Заключение: Остеосцинтиграфия с препаратом ^{99m}Tc-технефор является высокоинформативным методом оценки эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами костей.

Ключевые слова: *остеосаркома, химиотерапия, остеосцинтиграфия, ^{99m}Tc-технефор*

ABSTRACT

Purpose: To determine the diagnostic value of the radionuclide bone scans in the evaluation of the effectiveness of preoperative chemotherapy in patients with bone sarcomas on different diagnostic stages.

Material and methods: We analyzed the data of 52 patients with bone sarcomas (mostly with osteosarcoma (50 patients), which composed 96 % of the cases). All patients underwent bone scan examination with ^{99m}Tc-Technefor. The patients were examined before, in the middle and at the end of the preoperative chemotherapy course.

Results: The sensitivity (predilection of Grade III–IV pathologic response) of the radionuclide bone scans in the middle of the preoperative chemotherapy (after 2–3 cycles) was 87 %, the specificity (predilection of Grade I-II pathologic response) was 69 %, accuracy – 79 %. At the end of the preoperative treatment, on the second diagnostic stage, the values of the sensitivity, specificity and accuracy increased up to 90, 73 and 83 %, correspondingly.

Conclusion: Bone radionuclide bone scans with ^{99m}Tc-Tehnefor is a highly effective method in assessing of preoperative chemotherapy in patients with bone sarcomas.

Key words: *osteosarcoma, chemotherapy, bone scintigraphy, ^{99m}Tc-Technefor*

Введение

Внедрение в клиническую практику неоадъювантной химиотерапии (ХТ) увеличило выживаемость больных и позволило в 80–90 % случаев производить органосохраняющие операции [1, 2]. «Золотым стандартом» оценки эффективности проведенной химиотерапии считается определение степени лечебного патоморфоза удаленной опухоли. Наличие 90 % и более некротизированной ткани в удаленной опухоли общепризнанно ассоциируется с благоприятным прогнозом [3]. Кроме того, степень лечебного патоморфоза опухоли рассматривается как основной прогностический фактор, определяющий дальнейшую схему адъювантной (послеоперационной) химиотерапии.

Однако патоморфологическое исследование имеет ряд недостатков. Во-первых, на подготовку материала для гистологического исследования требуется от нескольких дней до недель, что затягивает разработку адъювантной ХТ. Во-вторых, в рутинной практике не всегда проводится исследование всего объема опухоли, особенно при опухолях большого размера. Изучаются отдельные фрагменты, на основании которых судят о лечебном патоморфозе всей удаленной опухоли. И наконец, в-третьих, определенный контингент больных не подвергается оперативному лечению по различным причинам.

Кроме того, важной задачей на самых ранних этапах лечения, когда гистологический анализ не проводится, является выявление группы больных с неблагоприятным прогнозом, которые резистентны или слабо реагируют на проводимое предоперационное лечение. В этих ситуациях поиск диагностических методов, наилучшим образом прогнозирующих

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва. E-mail: bludov1982@gmail.com

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow, Russia. E-mail: bludov1982@gmail.com

ответ опухоли на проводимую терапию, является единственным перспективным направлением.

В настоящее время оценка эффективности ХТ проводится с помощью методов, основанных на анатомо-топографических изменениях: рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии [4, 5]. Вторым направлением оценки эффективности ХТ являются методы, оценивающие функциональные изменения: рентгеновская ангиография [6], магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием [7], ультразвуковое исследование с доплерографией [8, 9], а также методы ядерной медицины: планарная и трехфазная остеосцинтиграфия, однофотонная эмиссионная и позитронно-эмиссионная томография самостоятельно или совмещенная с РКТ [10–12].

Проведенный анализ литературных данных показал противоречивость мнений исследователей относительно различных методов лучевой диагностики и ядерной медицины, которые позволяют оценивать эффективность химиотерапевтического лечения сарком костей. Разброс точности оценки эффективности предоперационной ХТ с помощью различных диагностических методов составляет от 30 до 100 %. Единичны исследования, в которых сравнивается диагностическая информативность остеосцинтиграфии в процессе лечения и перед операцией [2]. В связи с этим в нашем исследовании поставлены следующие задачи.

Уточнить параметры остеосцинтиграфии с использованием ^{99m}Tc-технефора для оценки эффективности предоперационной ХТ.

Разработать решающее правило (совокупность количественных признаков с их весовыми коэффициентами информативности), на основании которых можно прогнозировать эффективность предоперационной ХТ.

Провести сравнительный анализ информативности разработанного решающего правила для прогнозирования эффективности ХТ в процессе и по окончании предоперационной ХТ.

Цель – определить диагностическую ценность остеосцинтиграфии в оценке эффективности предоперационной ХТ в процессе и по окончании лечения у больных с саркомами костей.

Материал и методы

В исследовании были использованы два метода радионуклидной диагностики: планарная и трехфазная (динамическая) остеосцинтиграфия. В качестве индикатора использовался отечественный радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc-технефор. Вводимая активность составляла 370–555 МБк в зависимости от массы тела пациента. Исследования проводились на двухдетекторных гамма-камерах фирмы Siemens ZLC-75, E.Cam и Symbia-B с использованием программы 3 PHASE BONE. Радиофармпрепарат вводили внутривенно под жгутом, когда больной находился на аппарате. С момента снятия жгута начинали регистрацию импульсов. Первая фаза исследования (сосудистая фаза) с разрешением 64×64 включала 40 последовательных серий длительностью в 1 с. Затем без перерыва, начиная с 41 с, следовала вторая фаза (ранняя костная фаза) с аналогичным разрешением 64×64 и длительностью 30 серий по 10 с. Через 3 часа после введения РФП в течение 2–5 мин. проводилась третья фаза (поздняя костная фаза) с последующей планарной остеосцинтиграфией в режиме всего тела с разрешением 128×128. Графические кривые накопления РФП отражали сосудистую фазу (0–40 с после внутривенного введения) и раннюю костную фазу (41–341 с) Поглощение РФП через 3 ч отражало позднюю костную фазу.

В процессе анализа изображений зоне интереса (опухоли) противопоставлялась симметричная зона в контралатеральной кости, тем самым получали относительный уровень накопления РФП (%) в пораженном отделе. В сосудистую и отсроченную костную фазы определяли относительный усредненный количественный показатель уровня накопления РФП во всей опухоли, а также в участке опухоли с максимальным значением накопления РФП. Данные остеосцинтиграфии оценивалась на трех этапах: до начала ХТ (начальный этап), на промежуточном этапе – через 2–3 курса ХТ и непосредственно перед проведением операции (конечный этап). На различных этапах обследования больных количественные показатели сосудистой и отсроченной костной фаз сравнивались в динамике для выявления абсолютного или относительного (%) повышения или понижения фиксации РФП в очаге поражения в процессе лечения.

После проведения предоперационной полихимиотерапии и радикальной операции резецированная опухоль исследовалась с целью установления степени патоморфоза по системе Huvos Grading System (табл. 1) [13]. Для этого из материала опухоли выпиливалась пластина в плоскости максимального размера с последующим разделением ее на отдельные сегменты. В каждом сегменте определяли соотношение остаточной “живой” опухоли и некроза, а также подсчитывали тот же показатель суммарно во всей пластине. Дополнительно для исследования выборочно брали материал из различных участков опухолевого узла, как правило, из зоны по периферии.

Данные остеосцинтиграфии были проанализированы у 52 больных. Практически у всех пациентов в

Таблица 1

Классификация степени патоморфоза по системе Huvos Grading System [13]

Степень патоморфоза	Процент некроза	Гистологические признаки
I	0–49	Мало или отсутствие зон некротических изменений
II	50–89	Зоны остеоида и/или реактивной фиброзной ткани в результате воздействия ПХТ в сочетании с участками живой опухолевой ткани
III	90–99	Преобладающие зоны остеоида и/или реактивной фиброзной ткани в результате воздействия ПХТ в сочетании с отдельными фокусами живой опухолевой ткани
IV	100	Полное отсутствие живой опухолевой ткани

Таблица 2

Распределение количества больных на различных этапах обследования

Этапы обследования	Количество больных с регистрацией данных в	
	сосудистой фазе	в поздней костной фазе
На всех трех этапах обследования: до, в процессе и после химиотерапии	14	18
До и после химиотерапии	12	13
До и в процессе химиотерапии	9	10
В процессе и после химиотерапии	12	11
ИТОГО	47	52

50 случаях (96 %) диагностированы остеосаркомы, по 1 пациенту наблюдалось с мезенхимальной хондросаркомой (2 %) и опухолью саркомы Юинга (2 %). Преобладали пациенты мужского пола – 42 (81 %). Все опухоли локализовались в длинных трубчатых костях. Распределение количества больных с различными этапами обследования показано в табл. 2. Во всех 52 (100 %) случаях имелись количественные параметры поздней костной фазы, в то время как данные сосудистой фазы – только у 47 (90 %) пациентов. Группа больных с благоприятным прогнозом, т.е. имевших III–IV степень лечебного патоморфоза удаленной опухоли, насчитывала 28 пациентов. Группа с неблагоприятным прогнозом с I–II степенью лечебного патоморфоза состояла из 24 пациентов. Гистологическим ответом считалась III–IV степень лечебного патоморфоза, при которой некротизированная часть опухоли составляет более 90 %. Отсутствие ответа на ХТ по данным гистологического исследования расценивалось как I–II степень лечебного патоморфоза, при которой определялось менее 90 % некроза.

Для статистической обработки данных использовались программы STATISTICA (версия 7.0, Statsoft Inc. США) и пакет программ АСТА, который был создан лабораторией медицинской кибернетики РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН для анализа медико-биологических данных [14], а также применяли однофакторный и многофакторные анализ признаков. Многофакторный анализ проводился с использованием пакета программ АСТА, где помимо различных статистических программ используются вероятностные математические методики, основанные на теоремах Байеса. При многофакторном анализе каждый количественный признак приобретал весовой коэффициент информативности, который определялся частотой встречаемости данного признака в группах больных с благоприятным (III–IV степень лечебного патоморфоза) и неблагоприятным (I–II степень лечебного патоморфоза) прогнозами. В последующем на основании совокупности признаков с их весовыми коэффициентами информативности создавались решающее правило. По методу Байеса отбиралось наиболее информативное решающее правило с использованием различных наборов признаков с их весовыми коэффициентами информативности.

Диагностическую точность метода оценивали по показателям чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного (ППР) и отрицательного результатов (ПОР).

Результаты и обсуждение

Поскольку в исследовании 96 % составили больные с остеосаркомами, полученные параметры трехфазной остеосцинтиграфии отражают морфологические признаки гибели опухоли, которая в большинстве случаев обладает высокой потенцией к патологическому костеобразованию. Согласно литературным сведениям, в начале лечения в остеосаркомах преобладают дегенеративные и некробиотические процессы, которые в итоге приводят к гибели саркоматозной ткани. Зоны индуцированного лечением некроза могут соседствовать с участками спонтанного или коагуляционного некроза, который чаще встречается в центральных отделах опухоли и вызван их ишемией на фоне быстро пролиферирующих саркоматозных клеток по периферии. Далее интенсивность метаболических процессов в остеосаркоме возвращается к норме, потребности в кровоснабжении значительно снижаются, поэтому процесс патологического костеобразования постепенно прекращается. На фоне ранее существовавшей опухоли начинают развиваться реактивно-восстановительные процессы разной степени выраженности от слабой реактивной пролиферации фиброзной ткани до выраженного фибробластического компонента с большим количеством клеток. Редко наблюдается передифференцировка межуточного вещества по хондроидному типу в зонах со слабым кровоснабжением,

Таблица 3

Байесовское решающее правило количественных параметров перфузии и их изменений во всей опухоли и ее наиболее активном участке для прогнозирования эффективности неодъювантной химиотерапии на основании степени лечебного патоморфоза

Весовой коэффициент	Параметры сосудистой фазы	Весовой коэффициент
Группа с III–IV степенью лечебного патоморфоза		Группа с I–II степенью лечебного патоморфоза
Числовой показатель перфузии в опухоли (участке опухоли) в процессе лечения		
–57 (–21)	0–250 %	–
– (–32)	251–500 %	+60 (–)
–	более 500 %	+81 (+105)
Абсолютная разница изменения показателя перфузии в опухоли (участке опухоли) в процессе лечения		
–	Повышение	+97 (+44)
–38 (–)	Снижение 1–200 %*	– (+2)
–66 (–42)	Снижение более 200 %*	–
Относительная разница изменения показателя перфузии в опухоли (участке опухоли) в процессе лечения		
–	Повышение	+97 (+44)
–23 (–)	Снижение 1–40 %**	– (+22)
–66 (–72)	Снижение более 40 %**	–

Примечание:
Пороговое значение разграничения ответа опухоли на химиотерапию по степени патоморфоза (+34)
* – снижение накопления РФП в абсолютных единицах
** – снижение накопления РФП в относительных единицах

который может замещаться костными структурами по типу энхондрального окостенения. Дальнейшая эволюция характеризуется преобладанием процессов ремоделирования. Остеоид подвергается минерализации. Процессы резорбции снижаются. Начинается реактивно-репаративное костеобразование и минерализация ранее существовавших реактивных изменений [2, 3, 10]. Описанные морфологические изменения обуславливают изменения количественных параметров остеосцинтиграфии в процессе лечения.

Для разработки решающего правила с оптимальным набором количественных параметров проанализированы данные остеосцинтиграфии, полученные у больных до и после проведения всех курсов ХТ, т.е. перед операцией. Эта группа сформирована из больных, которым проведено исследование на трех этапах обследования – до, в процессе и после проведения предоперационной ХТ, и на двух этапах обследования – до и после предоперационной ХТ. Таким образом, анализировались количественные параметры накопления РФП в костной фазе у 31 больного и в сосудистой фазе – у 26 больных. Данные остеосцинтиграфии этой группы больных составили обучающую выборку, при помощи которой с использованием многофакторного анализа признаков разрабатывалось решающее правило. Из различных наборов весовых коэффициентов информативности параметров остеосцинтиграфии разработано и отобрано наиболее информативное решающее правило, чувствительность (предсказание (III–IV степени лечебного патоморфоза опухоли) которого составила 92 % и специфичность (предсказание I–II степени лечебного патоморфоза опухоли) – 67 %.

Количественные параметры накопления РФП в сосудистой фазе во всей опухоли и в наиболее активном ее участке отражены в табл. 3. Пороговое значение весового коэффициента информативности составило (+34). Весовые коэффициенты и их сумма со значением меньше порогового прогнозируют III–IV, а больше порогового – I–II степень лечебного патоморфоза. Как следует из табл. 3, в процессе лечения признак уменьшения накопления РФП во всем объеме опухоли ниже абсолютного значения 250 % по сравнению с контралатеральной стороной характерен для группы с III–IV степенью лечебного патоморфоза при весовом коэффициенте (–57). Аналогичным образом тот же показатель в наиболее активном участке опухоли характерен для группы с благоприятным прогнозом, но с весовым коэффициентом, равным (–21).

Показатель накопления РФП в наиболее активном участке опухоли в пределах 250–500 % свойственен группе с III–IV степенью лечебного патоморфоза при весовом коэффициенте (–32), в то время как аналогичный показатель во всем объеме опухоли уже характерен для группы с неблагоприятным прогнозом с I–II степенью лечебного патоморфоза при весовом коэффициенте (+60).

Таблица 4

Байесовское решающее правило количественных параметров накопления РФП в костную фазу в опухоли и ее самом активном участке для прогнозирования эффективности неодъювантной химиотерапии на основании степени лечебного патоморфоза опухоли

Весовой коэффициент	Параметры сосудистой фазы	Весовой коэффициент
Группа с III–IV степенью лечебного патоморфоза		Группа с I–II степенью лечебного патоморфоза
Числовой показатель накопления РФП в опухоли (участке опухоли) в процессе лечения		
–140 (–90)	0–400 %	–
– (–19)	401–1000 %	+41 (–)
–	более 1000 %	+74 (+60)
Абсолютная разница изменения накопления РФП в опухоли (участке опухоли) в процессе лечения		
–	Повышение	+140 (+122)
–68 (–57)	Снижение 1–400 %	–
–64 (–88)	Снижение более 400 %	–
Относительная разница изменения накопления РФП в опухоли (участке опухоли) в процессе лечения		
–	Повышение	+140 (+122)
–39 (–6)	Снижение 1–40 %	–
–97 (–119)	Снижение более 40 %	–

Примечание:
Пороговое значение разграничения ответа опухоли на химиотерапию по степени патоморфоза (+34)
* – снижение накопления РФП в абсолютных единицах
** – снижение накопления РФП в относительных единицах

Изменение показателей перфузии с весовыми коэффициентами также высчитывались в виде абсолютной и относительной разницы. Снижение накопления РФП во всей опухоли менее чем на 200 единиц в абсолютных значениях во всей опухоли характерно для группы с III–IV степенью лечебного патоморфоза при весовом коэффициенте (–38), более чем на 200 – при весовом коэффициенте до (–66).

Что касается относительного снижения накопления РФП во всей опухоли по сравнению с предыдущим исследованием, то оно всегда коррелировало с группой с благоприятным прогнозом, но с разными весовыми коэффициентами. Снижение накопления РФП менее чем на 40 % соответствует весовому коэффициенту (–23), в то время как более чем на 40 % – значению (–66). Несколько иная ситуация определялась при снижении накопления РФП в наиболее активном участке опухоли. Только снижение накопления РФП более чем на 40 % было характерно для группы с благоприятным прогнозом и весовым коэффициентом (–72), в то время как снижение менее чем на 40 % соответствовало группе с неблагоприятным прогнозом и весовым коэффициентом (+22).

Количественные параметры, которые отражают накопление РФП в опухоли и в наиболее активном ее фрагменте в поздней костной фазе трехфазной остеосцинтиграфии или при планарной остеосцинтиграфии отражены в табл. 4. Пороговое значение весового коэффициента информативности составляет (+34). До лечения большинство опухолей имели высокий (400–1000 %) и очень высокий (более 1000 %) уровень накопления РФП в опухоли по сравнению с контрлатеральной областью. Объясняется это тем, что у 96 % больных выявлялась остеосаркома с высоким потенциалом патологического костеобразования в большинстве случаев. Как следует из табл. 4, в процессе лечения снижение накопления РФП до 400 % по сравнению с контрлатеральной областью является признаком, предсказывающим благоприятный прогноз с весовым коэффициентом во всем объеме опухоли (–140), во фрагменте опухоли с более низким показателем – (–90).

Степень накопления в пределах 400–1000 % для фрагмента опухоли продолжает оставаться критерием группы с благоприятным прогнозом, но с невысоким весовым коэффициентом (–19), в то время, как тот же критерий для всего объема опухоли уже характерен для группы с неблагоприятным прогнозом и весовым коэффициентом (+41). Любое понижение накопления РФП во всей опухоли или ее фрагменте прогнозирует благоприятный прогноз с III–IV степенью лечебного патоморфоза, а повышение –неблагоприятный прогноз с I–II степенью лечебного патоморфоза. При этом показатель абсолютной и относительной разницы снижения накопления РФП определяет только значение весового коэффициента. Как показано в табл. 4, чем больше снижение накопления РФП в абсолютной или относительной разнице, тем информативнее весовой коэффициент, который прогнозирует лечебный патоморфоз III–IV степени.

На примере больного Л. с остеосаркомой, данные которого представлены на рис. 1–3, ниже описывается способ использования решающего правила для предсказания благоприятного или неблагоприятного прогноза. В дополнение к рис. 1–3 приводим полную информацию количественных показателей сосудистой и костной фаз трехфазной остеосцинтиграфии и характер их изменения в процессе предоперационной ХТ больного Л. До начала лечения в сосудистую фазу перфузия РФП для всей опухоли составила 585 % по сравнению с неизмененной контрлатеральной непораженной областью скелета. В самом активном фрагменте опухоли перфузия достигала 712 %. После проведения ХТ перфузия в опухоли и ее фрагменте снизилась и составила 207 % и 355 % соответственно.

Далее была определена абсолютная и относительная разница снижения перфузии в опухоли и ее фрагменте. Во всей опухоли – снижение на 378 в абсолютном показателе, что соответствует 64 %, и соответственно во фрагменте опухоли – 357 и 50 %. В костную фазу до лечения уровень накопления РФП во всей опухоли составлял 2811 % и во фрагменте – 4060 % по сравнению с контрлатеральной областью. После проведения ХТ показатели снизились до 443 % и 512 % соответственно. При вычислении значений абсолютной и относительной разницы показателей до и после двух курсов ХТ получены следующие цифры: для всей опухоли абсолютная разница составила 2368 и относительная – 84 %. Для фрагмента опухоли – 3548 и 87 % соответственно.

Далее было использовано решающее правило для сосудистой и ко стной фаз, которое показано в табл. 3 и 4. Сначала вычисленные количественные параметры распределяли согласно весовым коэффициентам. Затем просуммировали значения всех весовых

Рис. 1. Больной Л. 22 года. Остеосаркома левой бедренной кости, остеопластический вариант.
II степень лечебного патоморфоза. В течение 3 лет без рецидива и метастазов.
а – Рентгенограмма левой бедренной кости в прямой проекции до начала предоперационной химиотерапии. В дистальном эпиметадиафизе левой бедренной кости определяется практически полностью минерализованная опухоль с наличием внекостного компонента по внутреннему полуцилиндру кости. У верхнего полюса внекостного компонента имеется периосталная реакция по типу козырька Кодмена.
б – Рентгенограмма левой бедренной кости в прямой и боковой проекциях после проведения предоперационной химиотерапии. В структуре опухоли отмечается незначительное нарастание пластического компонента, контуры внекостного компонента стали более четкими за счет формирования отграничивающей периостальной реакции по типу «скорлупы». Периостоз в виде козырька Кодмена у верхнего полюса опухоли ассимилировался с превращением в треугольник Кодмена

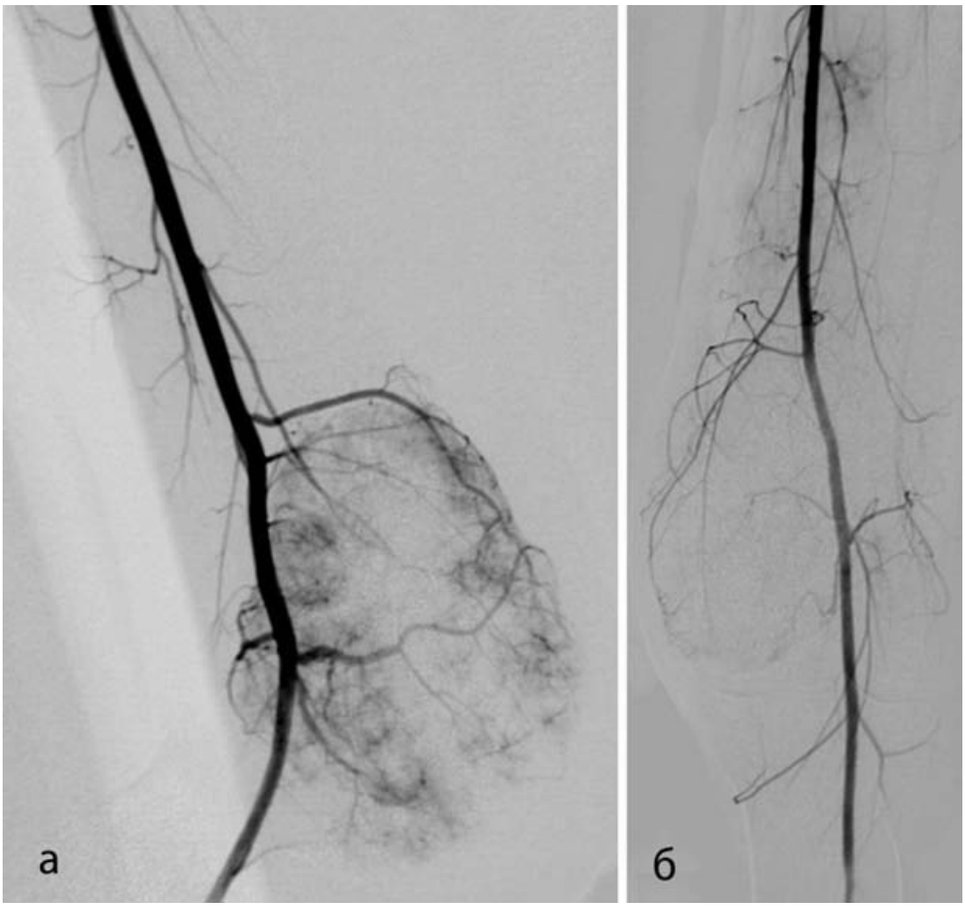


Рис 2. Тот же больной.
а – Ангиограмма в боковой проекции после второго курса предоперационной химиотерапии.
В артериальную фазу отмечается умеренно васкуляризированная преимущественно по периферии опухоль.
б – Ангиограмма в прямой проекции после третьего курса предоперационной химиотерапии.
В артериальную фазу определяется полностью аваскулярная опухоль

коэффициентов и по полученной сумме, учитывая пороговое значение разграничения групп с благоприятным и неблагоприятным прогнозами, смогли предсказать ответ опухоли на лечение. У данного пациента в сосудистую фазу итоговая сумма весовых коэффициентов составила (–189) для всей опухоли и (–146) – для фрагмента. В костную фазу итоговая сумма для всей опухоли составила (–120) и для фрагмента – (–226).

Следовательно, по итоговой сумме весовых коэффициентов сосудистой и костной фаз, значение которых меньше порогового (+34), было предсказано, что данный пациент относится к группе с благоприятным прогнозом с III–IV степенью лечебного патоморфоза. Однако при гистологическом исследовании была определена всего лишь II степень лечебного патоморфоза опухоли без уточнения степени некроза, что соответствует ложноположительному результату. Несмотря на прогностическую противоречивость данных трехфазной остеосцинтиграфии и патоморфологического исследования удаленной опухоли, на сегодняшний день пациент находится под контролем в течение трех лет без признаков рецидива и метастазов.

В нашем исследовании аналогичным способом просчитывались суммарные значения для всех этапов обследования больных, по данным которых была определена чувствительность и специфичность решающего правила. Следует отметить, что не во всех случаях ретроспективного материала имелись полные данные всех этапов остеосцинтиграфии. В части наблюдений отсутствовали параметры сосудистой фазы и костной фаз всей опухоли или ее фрагмента. В этих случаях суммарный итог рассчитывался согласно всем имеющимся в наличии параметрам остеосцинтиграфии.

Информативность разработанного решающего правила проверена на двух группах больных, обследованных на различных этапах лечения. Первую группу составили 28 промежуточных этапов обследования до и в процессе лечения. Вторую группу составили 30 конечных этапов обследования в процессе

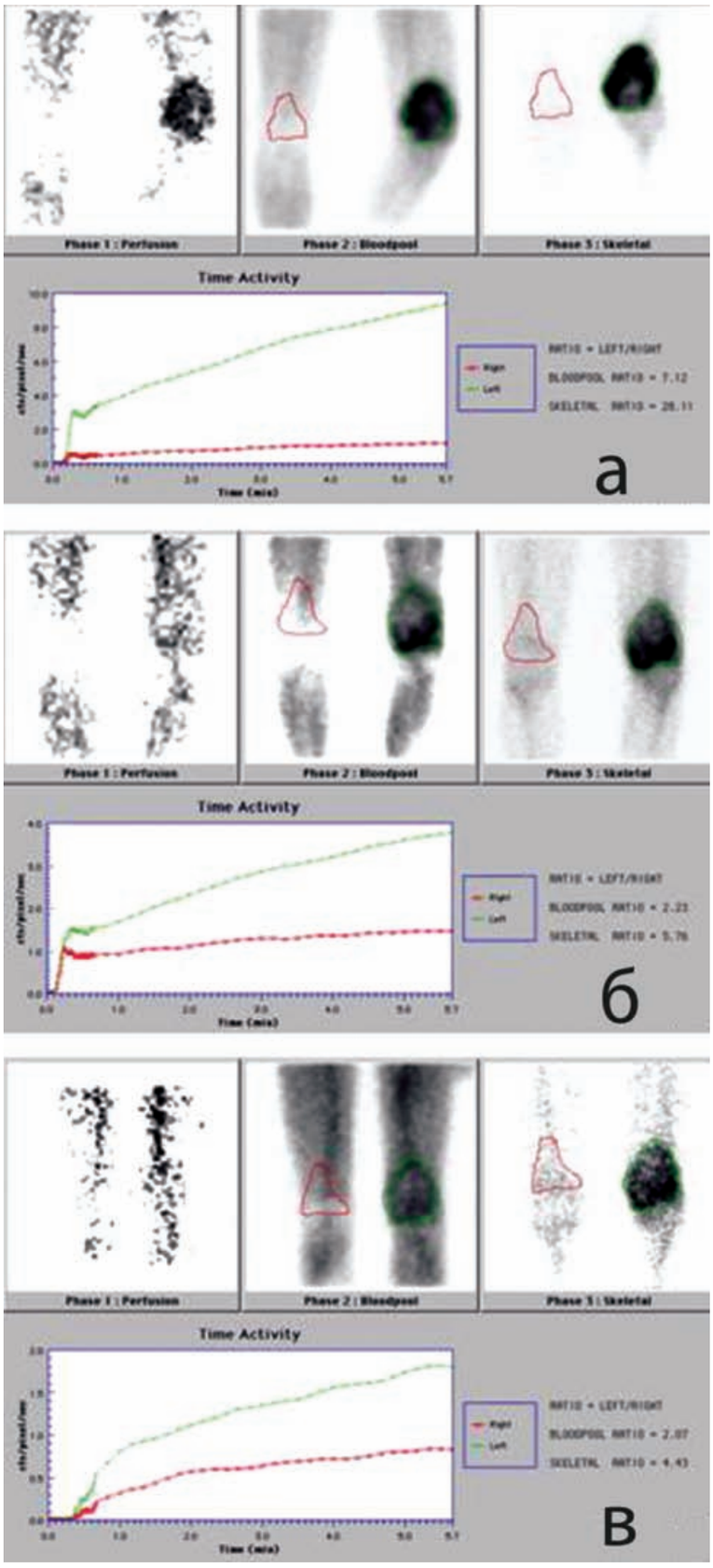


Рис. 3. Тот же больной.

а – Графическое отображение накопление РФП во всей опухоли до начала проведения предоперационной ХТ. Отмечается высокий уровень накопления РФП во всей опухоли в сосудистую фазу (свыше 500 %) и очень высокий в позднюю костную фазу (более 1000 %).

б – Графическое отображение накопления РФП во всей опухоли после второго курса предоперационной ХТ. Накопление РФП в сосудистой фазе во всей опухоли снизилось на 62 % и находится на низком уровне (менее 250 %) по сравнению с контрлатеральной стороной. Также отмечается снижение уровня накопления РФП в поздней костной фазе на 80 % до уровня в пределах 401–1000 %.

в – Графическое отображение накопления РФП во всей опухоли после проведения предоперационной ХТ. Отмечается дальнейшее, но менее выраженное, снижение уровня накопления РФП в сосудистую фазу на 7 % и в позднюю костную фазу на 23 % соответственно

лечения и перед операцией. Результаты проверки информативности решающего правила на различных этапах обследования больных отражены в табл. 5. В процессе лечения чувствительность «решающего правила» (предсказание группы с благоприятным прогнозом) составила 87 %, в то время как специфичность метода (предсказание группы с неблагоприятным прогнозом) равнялась 69 %. Общая точность предсказания составила 77 %. Прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов составила 77 и 82 % соответственно. После всех курсов ХТ перед операцией показатель чувствительности несколько повысился – до 90 %, специфичности – до 73 % и точности – до 83 %. Прогностическая ценность положительного результата составила 85 %, отрицательного результата – 80 %.

Полученные нами показатели чувствительности и специфичности остеосцинтиграфии решающего правила, основанного на весовых коэффициентах информативности сосудистой и костной фаз, соотносятся или превосходят данные, полученные из литературных источников. Низкие показатели информативности трехфазной остеосцинтиграфии ^{99m}Tc-MDP получены в работе Henk-Jan van der Woude et al (1994). По данным этих авторов, из 12 пациентов повышение перфузии наблюдалось у одного больного с неблагоприятным прогнозом. В оставшейся группе снижение перфузии выявлено у 4 больных с благоприятным и у 7 неблагоприятным прогнозом. Следовательно, в этом исследовании при чувствительности в 100 % выявлена крайне низкая специфичность (13 %) метода. Учитывая низкий показатель точности (42 %) метода, авторы не рекомендуют применение трехфазной остеосцинтиграфии с ^{99m}Tc-MDP для оценки эффективности лечения сарком костей [8]. Возможно, полученные нами и другими исследователями высокие показатели информативности перфузии объясняются выбором разных параметров процесса накопления РФП.

В работе Hans-Joachim Sommer et al. (1987), в которой перфузионная фаза также анализировалась в первые 30 секунд после введения, у 12 больных с остеосаркомой получены высокие показатели чувствительности (86 %) и специфичности (80 %) метода [10]. Ozcan Z., Burak Z., Kumanlioğlu K. et al. (1997) для мониторинга предоперационной ХТ рекомендуют использовать только показатели сосудистой фазы, обеспечивающие точность 88 %. Результаты изменений в костной фазе из-за более низкой точности (74 %) авторы рекомендуют использовать для выявления метастазов [15]. Наиболее крупная работа, посвященная изучению количественных параметров перфузии опухоли и накопления ^{99m}Tc-тех-

Таблица 5

Показатели информативности остеосцинтиграфии в процессе лечения и перед операцией

Предсказание ответа по данным остеосцинтиграфии		Степень лечебного патоморфоза опухоли		Количество этапов обследования
		III–IV	I–II	**28**
Промежуточный этап обследования				
Предполагаемая III–IV степень лечебного патоморфоза		ИПР 13	ЛОР 2	15
Предполагаемая I–II степень лечебного патоморфоза		ЛПР 4	ИОР 9	13
Количество этапов обследования		17	11	**28**
Чувствительность	ИПР/ИПР+ЛОР = 13/15			86,6 %
Специфичность	ИОР/ИОР+ЛПР = 9/13			69,2 %
Точность	ИПР+ИОР/ИПР+ЛОР+ИОР+ЛПР = 22/28			78,6 %
Прогностическая ценность положительных результатов ИПР/ИПР+ЛПР = 13/17				76,5 %
Прогностическая ценность отрицательных результатов ИОР/ИОР+ЛОР = 9/11				81,8 %
Конечный этап обследования				
Предполагаемая III–IV степень лечебного патоморфоза		ИПР 17	ЛОР 2	19
Предполагаемая I–II степень лечебного патоморфоза		ЛПР 3	ИОР 8	11
Количество этапов обследования		20	10	**30**
Чувствительность	ИПР/ИПР+ЛОР = 17/19			89,5 %
Специфичность	ИОР/ИОР+ЛПР = 8/11			72,7 %
Точность	ИПР+ИОР/ИПР+ЛОР+ИОР+ЛПР=25/30			83,3 %
Прогностическая ценность положительных результатов ИПР/ИПР+ЛПР=17/20				85 %
Прогностическая ценность отрицательных результатов ИОР/ИОР+ЛОР=8/10				80 %

Примечание:
ИОР – истиноотрицательные результаты; ИПР – истиноположительные результаты; ЛОР – ложноотрицательные результаты; ЛПР – ложноположительные результаты

нефора в остеосаркомах в процессе и по окончании ХТ проведена в исследовании Мачака Г.Н. [2]. Однако разработанные автором пороговые значения и их изменения в процессе ХТ по показателям чувствительности и специфичности трехфазной остеосцинтиграфии имеют широкий диапазон разброса – от 30 до 97 %.

Выводы

1. В процессе лечения чувствительность остеосцинтиграфии (предсказание III–IV степени лечебного патоморфоза) разработанного решающего правила, основанного на сумме весовых коэффициентов информативности количественных признаков, составила 87 %, специфичность (предсказание I–II степени лечебного патоморфоза) – 69 %, точность метода – 79 %.

2. После всех курсов лечения, т.е. перед операцией показатель чувствительности остеосцинтиграфии увеличился до 90 %, специфичности – до 73 %, точности – до 83 %.Такое незначительное увеличение свидетельствует о целесообразности формирования прогноза только по результатам радионуклидного исследования, проводимого еще до начала курс неоадъювантной ХТ, что особенно важно для обоснованного выбора плана лечения конкретного больного.

3. Количественные параметры, используемые при остеосцинтиграфии для оценки эффективности предоперационной химиотерапии, более информативны для предсказания III–IV степени лечебного патоморфоза опухоли на всех этапах обследования.

4. Разработанное решающее правило позволило повысить точность прогноза, поскольку показатели чувствительности и специфичности его сопоставимы или превосходят данные, полученные из литературных источников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алиев М.Д.* Становление и современное состояние отечественной онкологической ортопедии. // Вопросы онкологии, 2005, № 4, С. 283–287.
2. *Мачак Г.Н.* Современные возможности и перспективы комбинированного лечения остеосаркомы. – М.: Дисс. докт. мед. наук, 2007.
3. *Salzer-Kuntschik M., Delling G., Beron G. et al.* Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy – study COSS 80. // J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1983, **106**, No. 1, P. 21–24.
4. *Smith J., Heelan R.T., Huvos A.G. et al.* Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy: radiological pathological correlation in 63 patients. // Radiology, 1982, **143**, No. 2, P. 355–360.
5. *Shirkhoda A., Jaffe N., Wallace S. et al.* Computed tomography of osteosarcoma after intraarterial chemotherapy. // Amer. J. Roentgenol., 1985, **144**, No. 1, P. 95–99.
6. *Hugate R.R., Wilkins R.M., Kelly C.M. et al.* Intraarterial chemotherapy osteosarcoma and MFH. // Clin. Ortop. Relat. Res., 2008, **466**, No. 6, P. 1292–1301.
7. *Ongolo-Zogo P., Thiesse P., Sau J. et al.* Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. // Eur. Radiol., 1999, **9**, No. 5, P. 907–914.
8. *Van der Woude H.J., Bloem J.L., Schipper J. et al.* Changes in tumor perfusion induced by chemotherapy in bone sarcomas: color Doppler flow imaging compared with contrast enhanced MR imaging and three-phase bone scintigraphy. // Radiology, 1994, **191**, No. 2, P. 421–431.
9. *Bramer J.A.M., Gubler F.M., Maas M. et al.* Color doppler ultrasound predicts chemotherapy response, but not survival in pediatric osteosarcoma. // Pediatric Radiol., 2004, **34**, No. 8, P. 614–619.
10. *Sommer H.J., Knop J., Heise U. et al.* Histomorphometric changes of osteosarcoma after chemotherapy correlation with ^{99m}Tc-methylene diphosphonate functional imaging. // Cancer, 1987, **59**, No. 2, P. 252–258.
11. *Imbriacco M., Yen S.D.J., Yeung H. et al.* Thallium-201 scintigraphy for the evaluation of tumor response to preoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma. // Cancer, 1997, **80**, No. 8, P. 1507–1512.
12. *Eftekhari F.* Imaging assessment of osteosarcoma in childhood and adolescence: diagnosis, staging, and evaluating response to chemotherapy. // In: «Pediatric and Adolescent Osteosarcoma». Ed. by *Yaffe N.* – Springer, 2009, P. 33–63.
13. *Huvos A.G., Rosen G., Marcove R.C.* Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement. // Arch. Pathol. Lab. Med., 1977, **101**, No. 1, P. 14–18.
14. *Глазкова Т.Г.* Оценка качества методов диагностики и прогноза в медицине. // Вестник ОНЦ АМН России, 1994, № 2, С. 3–11.
15. *Ozcan Z., Burak Z., Kumanlioğlu K. et al.* Assessment of chemotherapy-induced changes in bone sarcomas: clinical experience with ^{99m}Tc-MDP three-phase dynamic bone scintigraphy. // Nucl. Med. Commun., 1999, **20**, No. 1, P. 41–48.

Поступила: 25.01.2013
Принята к публикации: 27.02.2013

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ ЛУШНИКОВА Е.Ф., АБРОСИМОВА А.Ю. «СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: ПРОБЛЕМЫ МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛАССИФИКАЦИИ». – Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 2012, 236 с.

Review of the book Lushnikov E.F., Abrosimov A. Yu. "Present-day Radiopathology of Man: problems of stady methodology, etiology, pathogenesis and classification". – Obninsk, 2012, 236 pp.

В октябре 2012 года вышла, к сожалению, весьма ограниченным тиражом, книга сотрудников Медицинского радиологического научного центра Минздрава РФ Е.Ф. Лушникова и А.Ю. Абросимова.

Явления естественной и искусственной радиоактивности были открыты более века тому назад. Еще через полвека появились сведения о возможности широкого применения энергии ионизирующего излучения в военных и мирных целях. Альберт Эйнштейн образно сравнил значимость этих открытий с открытием и использованием огня первобытным человеком.

Огромное геополитическое значение возможности использования нового источника энергии в военных целях резко обособило круг занятых здесь ученых и практических деятелей от общего развития науки, в том числе и медицины. Это разделение обусловило определенную изоляцию значительных успехов в области радиационной медицины от их вклада в вопросы общей медицинской науки. Вместе с тем, уникальный опыт радиационной медицины, возникшей на базе медицинского использования источников радиации, предоставил медицинской науке чрезвычайно важные и полезные для её развития сведения.

Взаимоотношениям двух этих, по сути единых, дисциплин и посвящена рецензируемая книга.

Авторы закономерно помещают в раздел общебиологических реакций и клинических проявлений все то, что наблюдается при действии ионизирующих излучений на организм животных и человека. Лишь их своеобразное сочетание в период развития и тесная взаимосвязь тяжести и форм проявления с дозой радиации является содержанием собственно радиационной медицины и наблюдаемых ею клинических синдромов и заболеваний.

В девяти главах рецензируемой монографии авторы последовательно излагают основные этапы получения данных о проявлениях реакции организма человека на облучение. Первыми из них были тяжелые местные и, реже, общие реакции на облучение в медицинских целях (лучевая терапия). Позднее появились и данные о клинических проявлениях реакций на облучение при различных формах профессионального контакта с источниками облучения с оценкой опасности и возможных механизмов развития в зависимости от условий облучения.

Чрезвычайно привлекательным является стремление авторов изучить формирование реакций на различных уровнях. В первую очередь – это молекулярный. Затем – клеточный, тканевой и, наконец, уровень целостного организма. Такая форма анализа позволяет оценить и возможные маркеры имевшего места облучения на каждом из указанных уровней. Были созданы также научные обоснования этиопатогенеза синдромов и симптомов различных вариантов лучевой болезни, которые могут стать и основой ее классификации по различным классам заболеваний и оценкой состояния здоровья отдельных контингентов, подвергшихся облучению.

В особую главу выделяются сведения по медико-биологическим последствиям чернобыльской аварии. В частности, во всех разделах книги наибольшее внимание привлекает возникшая в этот период проблема оценки единственного радиационного эффекта у населения – рака щитовидной железы. Критически анализируется вклад радиационного фактора, а именно перорального поступления радиоизотопов йода в организм лиц, бывших детьми в период аварийного выброса. Закономерно критически анализируется практика оценки события раковой трансформации ткани интенсивно функционирующего эндокринного органа после операционного морфологического исследования. Показано, что в практике экспертной переоценки удаленной ткани в щитовидной железе возникают обоснованные сомнения в первоначальной диагностике рака. Чрезвычайно полезным следует считать создание банка тканей щитовидной железы, в том числе и по материалам чернобыльской аварии, в научном МРНЦ с участием меж-

дународных организаций. Препараты поступают из наиболее загрязненных чернобыльским выбросом регионов России и Белоруссии.

Уникальный характер изложения данных в рецензируемой монографии восстанавливает закономерные связи между достижениями радиационной медицины и общемедицинской наукой. Радиационной медицине полезно обратиться к современному пониманию физиологических и патологических процессов, возникающих в организме под действием многих внутренних и внешних факторов. Общей медицинской науке весьма полезны накопленные радиационной медициной сведения о строгих количественных соотношениях действующего агента и биологической организации организма на различных уровнях.

Только таким образом можно оценить, какие из этих проявлений могут быть только маркерами имевшего место воздействия, например, уровень хромосомных аберраций или другие изменения в геноме. Лишь ассоциация этих прямых эффектов радиации с сопутствующими им регуляторно-адаптивными сдвигами формируют клинически значимые проявления, которые могут быть обозначены как различные формы общих и местных лучевых поражений.

Критически анализируются многочисленные публикации, в которых по недостаточной компетенции или тенденциозному политиканству авторов описываются многочисленные сдвиги в состоянии здоровья, ошибочно связываемые с действием радиации. Этот критический анализ касается в первую очередь обобщенных демографических показателей заболеваемости и смертности, которые зависят от многих причин.

Материалы аналитического обзора книги, по понятным причинам, не являются исчерпывающе полными. Так в них, например, не достает очень полезных сведений, опубликованных сотрудниками Института безопасности развития атомной энергетики РАН по подбору адекватного контроля для зон радиоактивного загрязнения в постчернобыльский период. Полезные сведения могли бы быть также почерпнуты в анализе данных по персоналу первых лет работы ПО «Маяк» и когорте лиц, пострадавших при атомном взрыве. Авторы указанных в книге публикаций по этим когортам приводят полезные сведения, например, по диссоциации показателей заболеваемости и смертности, их структуре, возрасте выявления смертельных исходов, однако подобного анализа сами не проводят, ограничиваясь ссылкой на его планирование в будущем. Противоречивыми в различные периоды являются и публикации по когорте участников противоаварийных работ. В последних не проводится достаточная дифференциация контингента и не выделяется особо весьма ограниченная (несколько процентов) группа ликвидаторов, у которых реально по мощности экспозиционной дозы аварийного облучения до июля–ноября 1986 года можно было бы предполагать связь изменений их здоровья с облучением.

Недостаточно полно анализируются такие источники ошибок в интерпретации данных как монофакторный анализ значимости только облучения независимо от уровня доз и их пространственно-временного распределения. Закономерное внимание уделяется весьма специфичному психосоматическому фактору, сопутствующему радиационным авариям и инцидентам.

Рецензируемая книга отличается строгим критическим анализом большинства публикаций и четкой характеристикой позиции авторов в оценке радиационного фактора в происхождении тех или иных сдвигов. Изложение весьма компактное, хорошо литературно оформленное, хотя и непростое для восприятия по обилию фактических данных и философскому размышлению авторов о сути проблемы.

Авторы называют свою книгу скромным вкладом патологоанатомов в научные исследования в радиологии.

Мы же считаем, её подарком и существенным вкладом в развитие ряда общемедицинских дисциплин для широкого круга врачей и биологов. Она закономерно восстанавливает утраченные связи между общемедицинской наукой и радиационной медициной, взаимно обогащая каждую из них.

Член-корр. РАМН, профессор А.К.Гуськова

К 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Р.М. ТАХАУОВА

10 марта 2013 г. исполнилось 50 лет со дня рождения директора Северского биофизического научного центра ФМБА России доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации Равиля Маниховича Тахауова.

Р.М. Тахауов после окончания Томского мединститута в 1987 г. работал в НИИ онкологии, откуда в 2000 г. был приглашен для организации Северского биофизического научного центра (СБН Центр) – единственного за Уралом научно-исследовательского института, работающего по проблемам радиационной медицины, радиобиологии и радиационной безопасности.

Основные сферы научных интересов Р.М. Тахауова – радиационная и ядерная медицина, радиобиология, онкология, организация здравоохранения. Важное место в научной деятельности профессора Р.М.Тахауова занимают исследования по оценке патологических эффектов долговременного радиационного воздействия низкой интенсивности, радиогенного риска у персонала предприятий атомной индустрии и населения, проживающего в зоне их воздействия. Под руководством Р.М. Тахауова сформирован и успешно развивается целый ряд актуальных научных направлений, посвященных изучению различных аспектов патогенеза заболеваний человека с учетом влияния на организм ионизирующего излучения, а также исследованию маркеров и механизмов индивидуальной радиочувствительности.

С целью разработки современной стратегии сохранения и улучшения общественного здоровья в отношении населения, подвергавшегося радиационному воздействию и обеспечения интеграции с профильными организациями Российской академии медицинских наук (РАМН) Р.М. Тахауовым была организована проблемная научно-исследовательская лаборатория (ПНИЛ) Томского научного центра Сибирского отделения (СО) РАМН «Радиационная медицина и радиобиология», что способствовало развитию исследований в области радиобиологии и ра-

диационной безопасности в Сибири и на Дальнем Востоке.

Р.М. Тахауов является автором более чем 400 научных работ, в том числе 11 монографий, ряда учебных пособий и изобретений. Успешно совмещает научную деятельность с преподаванием и общественной деятельностью. Он является профессором кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья СибГМУ, входит в состав научного совета ФМБА России, научно-технического совета Росатома, межведомственного Научного совета № 55, координационного научного совета ЗАТО Северск и комиссии по здравоохранению Законодательной думы Томской области, ряда проблемных комиссий, возглавляет секцию «Здоровье и окружающая среда» в региональном отделении Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы.

Р.М. Тахауов – заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры, отмечен почетными грамотами и благодарностями Минздрава России, ФМБА России, СО РАМН, Росатома, мэра и главы администрации ЗАТО Северск и др. В 2007 г. коллективу сотрудников СБН Центра, возглавляемого Р.М. Тахауовым, присужден грант Президента Российской Федерации.

Среди коллег и пациентов Равиль Манихович пользуется заслуженным авторитетом и уважением. Его отличает высокая дисциплина, ответственность и требовательность к себе.

Сердечно поздравляем Равиля Маниховича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, благополучия, профессиональных побед и творческих успехов!

Северский биофизический научный центр ФМБА России
Редколлегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

ПАМЯТИ Ю.В. СИВИНЦЕВА

6 марта 2013 года ушел из жизни Юрий Васильевич Сивинцев, сотрудник Государственного научного центра «Курчатовский институт». Юрий Васильевич был высокообразованным физиком. Имел ученую степень доктора физико-математических наук, звание профессора. С 1948 года работал в Курчатовском институте в качестве руководителя службы радиационной безопасности, дозиметрии и радиометрии, с 2000 года он – советник Центра. Он принимал непосредственное участие в обеспечении дозиметрии первого исследовательского реактора в СССР, а также выполнял периодически обязанности оператора в наиболее ответственные дни пускового периода.

Ю.В. Сивинцев работал до последнего часа своей жизни, обеспечив в этот день встречу и общение с представителем МАГАТЭ. На 11 марта он планировал аналогичную встречу с сотрудниками клиники ФМБЦ им.А.И.Бурназяна ФМБА России с целью передать им и прокомментировать последние публикации Центра, посвященные первым этапам становления атомной отрасли страны.

Юрий Васильевич принимал участие в расследовании причин возникновения большинства радиационных аварий и инцидентов в нашей стране. Его отличало умение выделить в срочной и, как правило, неполной информации наиболее значимые параметры, которые могли быть использованы медико-биологической службой для эффективного обеспечения безопасности людей, вовлеченных в ситуацию.

Он требовательно относился к точности сведений, однако понимал, что в начальный период следует опираться на некоторые ориентировочные величины, исходя из представления, что в дальнейшем они могут быть последовательно пересмотрены, причем чаще в сторону уменьшения.

Такими параметрами для медиков являются сведения об обнаружении дефекта в оборудовании, содержащем радиоактивные источники, сигнал о необычном повышении мощности экспозиционной дозы на стационарном дозиметрическом приборе, возникновение у персонала предположения о необычном изменении режима работы установки.

Дальнейшее уточнение и пополнение информации диктует и пересмотр некоторых решений, имевших место в самый начальный период нештатной ситуации.

Своим разумным критическим отношением к интерпретации сведений о соотношении дозиметрических параметров и биологических эффектов, Юрий Васильевич внес огромный вклад в просвещение общества в отношении возможного действия радиации. На смену искаженным, как правило, преувеличенным представлениям в его разъяснениях приходили научно-обоснованные, доступно изложенные сведения о закономерном соотношении возможной величины дозы излучения с биологическим ответом. Ему принадлежат очень важные рекомендации, учитываемые в срочных и ответственных решениях по ограничению имевшей место аварии, например, по доле выброшенного топливного материала, мощности экспозиционной дозы на различном расстоянии от поврежденного ядерного устройства. Юрий Васильевич охотно делился своими знаниями, терпеливо и умело объясняя людям, не имевшим специального образования в области физики, суть происходящих событий и следующих за этим адекватных мер поведения участников этих ситуаций.

Ю.В. Сивинцеву принадлежит свыше 250 публикаций по актуальным вопросам ядерной безопасности.

Но еще большее значение следует придать его многочисленным устным нестандартным выступлениям на различных конференциях и семинарах, в общении с участниками радиационных ситуаций с персоналом отрасли. Он излагал все сведения терпеливо, с мягким юмором, убеждаясь постепенно, что эти сведения освоены слушателями.

В личной жизни Юрия Васильевича отличала сердечная и деятельная забота о членах его семьи, друзьях и коллегах, а также огромное мужество и постоянная выдержка в преодолении ряда тяжелых заболеваний, которыми он страдал на протяжении всей жизни. Он был терпеливым пациентом, активно участвовавшим в процессе лечения и охотно сотрудничавшим с врачами различного профиля, психологами и физиологами, младшим медицинским персоналом.

Потерю такого замечательного человека следует считать невосполнимой, несмотря на то, что среди его сверстников и коллег были и другие замечательные специалисты и профессионалы.

Научное наследие Сивинцева Ю.В. еще предстоит осваивать и интерпретировать его коллегам и ученикам, поскольку по своей скромности он излагал лишь краткие принципиальные аспекты своих размышлений и принципиальные основы сконструированных им приборов и разработанных методов оценки радиоактивности окружающей среды.

Заслуги Ю.В. Сивинцева по достоинству оценивались научным сообществом всего мира и правительством страны. Он был награжден орденом Трудового Красного Знамени и орденом Мужества. Являлся лауреатом Государственной премии СССР и Курчатовских премий.

Однако главной наградой для него и его близких явится долгая светлая память и глубокая благодарность этому замечательному человеку за все, что он сделал для людей, которым и дальше предстоит жить и работать с источниками радиации.

Сотрудники Федерального медико-биологического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Редколлегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»